



Société Anonyme au capital de 517.619,54 €  
Siège social : 259/261 Avenue Jean Jaurès – Immeuble le Sunway – 69007 LYON  
510 970 817 RCS LYON

## DOCUMENT DE RÉFÉRENCE 2018



Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 8 avril 2019 sous le numéro D.19-0289, 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.

En application de l'article 28 du règlement (CE) n°809/2004 de la Commission Européenne, les comptes sociaux retraités en normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union européenne de Poxel relatifs aux exercices 2016 et 2017 et le rapport des contrôleurs légaux correspondant figurant aux sections 20.1 « Comptes établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2016 et 31 décembre 2017 » et 20.2 « Vérification des informations financières historiques annuelles » des documents de référence enregistrés à l'AMF respectivement le 24 avril 2017 et le 27 avril 2018 sous les numéros et R.17-020 R.18-0035 sont inclus par référence dans le présent document de référence.»

Ce document est disponible sans frais au siège social de la Société, ainsi qu'en version électronique sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers ([www.amf-france.org](http://www.amf-france.org)) et sur celui de la Société ([www.poxel.com](http://www.poxel.com)).

## TABLE DES MATIERES

<b>1.</b>	<b>PERSONNES RESPONSABLES .....</b>	<b>13</b>
1.1.	RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE .....	13
1.2.	ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE .....	13
1.3.	RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE .....	13
<b>2.</b>	<b>CONTROLEURS LÉGAUX DES COMPTES.....</b>	<b>14</b>
2.1.	COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES .....	14
2.2.	COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS .....	14
2.3.	INFORMATIONS SUR LES CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNES, AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUVELES.....	14
<b>3.</b>	<b>INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES .....</b>	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>FACTEURS DE RISQUE .....</b>	<b>17</b>
4.1.	RISQUES LIES AU PORTEFEUILLE DE CANDIDATS-MEDICAMENTS DE LA SOCIETE .....	17
4.1.1.	Les candidats-médicaments en cours de développement doivent faire l'objet d'études précliniques et d'essais cliniques coûteux, rigoureux et hautement réglementés, dont la durée de réalisation, le nombre et les résultats sont incertains.....	17
4.1.2.	Les essais cliniques sont soumis à l'approbation préalable des autorités de réglementation, et cette approbation pourrait ne pas être accordée. ....	19
4.1.3.	La majeure partie des ressources humaines, financières et matérielles de la Société sont consacrées au développement de trois candidats-médicaments, l'Imeglimine, le PXL770 et le PXL065. ....	19
4.1.4.	La capacité de la Société à poursuivre sa stratégie d'acquisition et/ou de développement de nouveaux candidats-médicaments sera importante pour les perspectives futures de la Société. ....	20
4.2.	RISQUES LIES A LA DEPENDANCE VIS-A-VIS DES TIERS .....	22
4.2.1.	La Société a établi des contrats de partenariat avec des tiers pour le développement et la commercialisation de son candidat-médicament principal dont les perspectives dépendront en grande partie du maintien et/ou de la bonne exécution de ces accords de partenariat. ....	22
4.2.2.	La Société fait appel à des tiers pour réaliser ses essais cliniques, ce qui peut entraîner des coûts et des retards l'empêchant de commercialiser avec succès ses candidats-médicaments.....	23
	La dépendance de la Société aux études cliniques menées par DeuteRx dans le passé, pourrait entraîner des coûts et des retards l'empêchant de commercialiser avec succès le PXL065 dans le calendrier envisagé. Par ailleurs, l'inexécution de certaines obligations de DeuteRx au titre du contrat de collaboration conclu avec cette société pourrait augmenter les frais de développement de la Société, retarder sa capacité à obtenir une autorisation réglementaire et retarder ou empêcher la commercialisation de son troisième candidat-médicament, le PXL065. Ceci pourrait nuire de manière significative aux activités de la Société, à ses perspectives, à sa situation financière, à ses flux de trésorerie ou à ses résultats d'exploitation. ....	24

4.2.3.	La Société fait appel à un petit nombre de fournisseurs et de prestataires externes.....	24
4.2.4.	Actuellement, la Société ne détient pas d'organisation commerciale. Si la Société ne parvient pas à maintenir des accords commerciaux, marketing et de distribution avec des tiers, elle pourrait ne pas parvenir à commercialiser ses candidats-médicaments si, et au moment où, ceux-ci seraient autorisés. ....	25
<b>RISQUES LIES AU DEVELOPPEMENT DES PRODUITS, A L'APPROBATION DES AUTORITES DE REGLEMENTATION ET AU MARCHÉ DE LA SOCIÉTÉ.....</b>		<b>26</b>
<b>4.3.</b>		<b>26</b>
4.3.1.	Les candidats-médicaments de la Société peuvent causer des effets secondaires indésirables ou avoir d'autres propriétés susceptibles de retarder ou d'empêcher leur homologation par les autorités de réglementation, de limiter l'argument commercial figurant sur une étiquette ayant déjà été approuvée, ou d'avoir des conséquences négatives importantes après la délivrance, le cas échéant, d'une autorisation de commercialisation.....	26
4.3.2.	L'interaction avec d'autres produits peut retarder ou interdire la commercialisation des candidats-médicaments de la Société. ....	27
4.3.3.	Les retards, les suspensions et les interruptions définitives des essais cliniques pourraient entraîner pour la Société une augmentation des coûts, et retarder, voire compromettre sa capacité à générer des recettes. ....	27
4.3.4.	L'évolution des exigences réglementaires et des directives émises par les autorités de réglementation, ou des événements imprévus survenant pendant les essais cliniques des candidats-médicaments de la Société pourraient impliquer de modifier les protocoles des essais cliniques ou de respecter des exigences supplémentaires dans le cadre des essais cliniques, ce qui entraînerait pour la Société une augmentation des coûts et pourrait retarder son programme de développement. ....	28
4.3.5.	Si la Société, ses partenaires actuels ou d'éventuels partenaires futurs, subissent des retards ou rencontrent des difficultés pour enrôler des patients dans des essais cliniques, l'obtention des autorisations réglementaires nécessaires pourrait être retardée ou empêchée. ....	28
4.3.6.	L'échec clinique peut se produire à toute étape du développement clinique. Les résultats d'essais cliniques antérieurs ne sont pas nécessairement prédictifs des résultats, et un candidat-médicament que la Société améliore à travers des essais cliniques peut ne pas donner de bons résultats lors d'essais cliniques ultérieurs, ou bien ne pas être approuvé par les autorités de réglementation. ....	29
4.3.7.	L'environnement réglementaire des médicaments de la Société peut changer. ....	31
4.3.8.	La Société est soumise à la législation et à la réglementation en vigueur dans le domaine de la santé, ce qui peut nécessiter des mesures importantes en matière de conformité et l'exposer, entre autres, à des sanctions pénales, des pénalités civiles, des dommages-intérêts de nature contractuelle, une atteinte à la réputation et une baisse du bénéfice.....	32
<b>4.4.</b>	<b>RISQUES LIES A LA COMMERCIALISATION DES CANDIDATS-MEDICAMENTS ET AU MARCHÉ DE LA SOCIÉTÉ .....</b>	<b>34</b>
4.4.1.	Si la Société réussit à obtenir des autorisations de commercialisation de ses candidats-médicaments, les conditions imposées par ces autorisations et la	

	réglementation en cours applicable à ses médicaments pourraient limiter la manière dont la Société commercialise ses médicaments, ce qui pourrait sérieusement altérer sa capacité à générer des recettes.....	34
<b>4.4.2.</b>	Tous les candidats-médicaments pour lesquels la Société obtient une autorisation de mise sur le marché pourraient être soumis, après leur commercialisation, à des restrictions ou à leur retrait du marché, et la Société pourrait être soumise à des pénalités importantes si elle ne respectait pas les exigences réglementaires ou si elle rencontrait des problèmes inattendus avec ses médicaments après la délivrance de l'autorisation. ....	34
<b>4.4.3.</b>	Quand bien même la Société parvenait à finaliser les essais cliniques de ses candidats-médicaments, ces derniers pourraient ne pas être commercialisés avec succès pour d'autres raisons. ....	35
<b>4.4.4.</b>	Quand bien même les candidats-médicaments de la Société seraient commercialisés, ils pourraient ne pas atteindre le niveau d'acceptation sur le marché fixé par les médecins, les patients, les prescripteurs de soins de santé, les tiers payants ou la communauté médicale en général, nécessaire à un succès commercial. ....	35
<b>4.4.5.</b>	Il existe de nombreux concurrents sur le marché pour les traitements thérapeutiques des pathologies du métabolisme. ....	36
<b>4.4.6.</b>	La croissance future de la Société dépend, en partie, de sa capacité à pénétrer certains marchés, sur lesquels elle devrait faire face à des contraintes réglementaires, des risques et aléas additionnels.....	37
<b>4.4.7.</b>	En cas d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché du troisième candidat-médicament de la Société, le PXL065, la Société devra verser une partie des revenus liés à la commercialisation du PXL065 à DeuteRx.....	38
<b>4.5.</b>	<b>RISQUES LIES A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE .....</b>	<b>39</b>
<b>4.5.1.</b>	Dans le cadre de son développement, la Société pourrait rencontrer des difficultés pour gérer sa croissance entraînant ainsi une perturbation de ses activités. ....	39
<b>4.5.2.</b>	Le succès de la Société dépend de sa capacité à retenir ses dirigeants clés et à attirer, retenir et motiver du personnel qualifié. ....	39
<b>4.5.3.</b>	Les salariés de la Société pourraient avoir un comportement répréhensible ou d'autres activités illicites, telles qu'un délit d'initié ou la violation des normes et des obligations réglementaires en vigueur, ce qui pourrait être gravement préjudiciable à la Société. ....	40
<b>4.5.4.</b>	Des procédures au titre de la responsabilité du fait des produits et à d'autres titres pourraient nécessiter la réaffectation des ressources de la Société, donner lieu à des obligations financières importantes et diminuer le potentiel commercial des candidats- médicaments de la Société. ....	41
<b>4.5.5.</b>	La responsabilité de la Société pourrait être mise en jeu par l'intermédiaire de ses fournisseurs, ses prestataires et ses sous-traitants. ....	41
<b>4.5.6.</b>	L'incapacité de la Société à conserver certains avantages fiscaux accordés aux sociétés biopharmaceutiques françaises pourrait avoir un impact négatif sur son résultat d'exploitation. ....	42
<b>4.5.7.</b>	La Société a obtenu des avances remboursables dont le remboursement pourrait être anticipé.....	42
<b>4.5.8.</b>	La Société pourrait être exposée à un risque de change significatif. Les fluctuations des taux de change peuvent avoir un impact important sur la valeur en devises des actions ordinaires de la Société.....	43

4.5.9.	Les systèmes informatiques de la Société ou ceux des collaborateurs ou autres sous-traitants ou consultants de la Société, peuvent faire l'objet d'actes de piratage. ....	43
4.5.10.	Le capital de la Société pourrait être dilué. ....	43
4.5.11.	La Société pourrait avoir besoin de renforcer ses fonds propres et de recourir à des financements complémentaires, lesquels pourraient ne pas être disponibles à des conditions acceptables voire pas disponibles du tout, et l'impossibilité d'obtenir ces capitaux nécessaires au moment opportun pourrait obliger la Société à retarder, limiter ou mettre fin à ses efforts de développement. ....	44
<b>4.6.</b>	<b>RISQUES LIES A LA PROPRIETE INTELLECTUELLE DE LA SOCIETE .....</b>	<b>45</b>
4.6.1.	La capacité de la Société à rester concurrentielle peut faiblir si elle ne parvient pas à protéger ses droits de propriété intellectuelle ou si elle n'y parvient pas de manière adéquate, ou si ses droits de propriété intellectuelle ne sont pas adaptés à sa l'exploitation de sa technologie et de ses candidats-médicaments. ....	45
4.6.2.	Les brevets et demandes de brevets dans le domaine biopharmaceutique posent des questions légales et factuelles très complexes. ....	48
4.6.3.	Si la Société ne parvient pas à protéger la confidentialité de ses secrets de fabrication et son savoir-faire, sa position concurrentielle pourrait en souffrir. ....	49
4.6.4.	La Société n'envisage pas de protéger ses droits de propriété intellectuelle dans toutes les juridictions du monde, et pourrait ne pas parvenir à faire respecter correctement ses droits de propriété intellectuelle, même dans les juridictions où elle vise à les protéger. ....	50
4.6.5.	La durée des brevets peut être inadaptée à la protection de la position concurrentielle des médicaments de la Société sur un laps de temps adéquat. ....	51
4.6.6.	Des tierces parties pourraient contester les demandes de brevets de la Société et d'autres éléments de sa propriété intellectuelle en déclarant que la Société n'est pas l'inventeur, ou pourraient affirmer que des inventions développées par la Société leurs appartiennent, ainsi que les droits notamment commerciaux qui s'y rapportent. ....	51
4.6.7.	Des tierces parties pourraient affirmer que les concédants de licence, les employés, les consultants de la Société ont, ou que la Société a utilisé à tort ou révélé des informations confidentielles ou détourné des secrets de fabrication, ou pourrait revendiquer la propriété d'éléments que la Société considère comme faisant partie de sa propriété intellectuelle. ....	52
4.6.8.	La Société pourrait s'engager dans des procès pour défendre ou faire respecter ses brevets ou ses autres éléments de propriété intellectuelle, ce qui peut coûter cher, prendre du temps et être fortement préjudiciable à la réussite de la Société. ....	52
4.6.9.	La Société pourrait être poursuivie pour avoir violé les droits de propriété intellectuelle de tierces parties, et s'il s'avérait en être le cas, ce litige pourrait être coûteux, long et pourrait retarder la Société dans le développement ou la commercialisation de ses candidats-médicaments, ou l'empêcher de les finaliser. ....	53
4.6.10.	Si les marques et noms commerciaux de la Société ne sont pas dûment protégés, la Société ne pourrait pas développer la reconnaissance de sa	

	marque sur les marchés qui l'intéressent et cela pourrait lui être préjudiciable. .....	55
<b>4.6.11.</b>	Obtenir et conserver la protection des brevets de la Société dépend du fait que la Société se conforme à diverses règles de procédures, à la présentation de documents, au paiement de frais et taxes et à d'autres exigences imposées par les offices nationaux des brevets, et la protection de ses brevets pourrait être restreinte ou annulée si la Société ne respectait pas ces exigences. ....	55
<b>4.6.12.</b>	Si la Société ne remplissait pas ses obligations dans le cadre des licences de propriété intellectuelle actuellement prises ou qui seront prises par la suite auprès de tierces parties, elle pourrait perdre ces droits de licence qui sont importants pour ses activités.....	55
<b>4.7.</b>	<b>RISQUES LIES AUX LITIGES</b> .....	<b>56</b>
<b>4.8.</b>	<b>RISQUES FINANCIERS LIES AUX EFFETS DU CHANGEMENT CLIMATIQUE</b> .....	<b>57</b>
<b>4.9.</b>	<b>ASSURANCES</b> .....	<b>57</b>
<b>5.</b>	<b>INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR</b> .....	<b>58</b>
<b>5.1.</b>	<b>HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE</b> .....	<b>58</b>
<b>5.1.1.</b>	Dénomination sociale de la Société .....	58
<b>5.1.2.</b>	Lieu et numéro d'enregistrement de la Société.....	58
<b>5.1.3.</b>	Date de constitution et durée .....	58
<b>5.1.4.</b>	Siège social de la Société, forme juridique et législation applicable .....	58
<b>5.1.5.</b>	Historique de la Société .....	58
<b>5.2.</b>	<b>INVESTISSEMENTS</b> .....	<b>61</b>
<b>5.2.1.</b>	Principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices ....	61
<b>5.2.2.</b>	Principaux investissements en cours de réalisation.....	62
<b>5.2.3.</b>	Principaux investissements envisagés.....	62
<b>6.</b>	<b>APERÇU DES ACTIVITÉS</b> .....	<b>63</b>
<b>6.1.</b>	<b>PRESENTATION GENERALE</b> .....	<b>63</b>
<b>6.2.</b>	<b>LA STRATEGIE DE LA SOCIETE</b> .....	<b>66</b>
<b>6.3.</b>	<b>APERÇU DU DIABETE DE TYPE 2, LES TRAITEMENTS ACTUELS ET LEURS LIMITES, LES OPPORTUNITES DE MARCHE</b> .....	<b>67</b>
<b>6.4.</b>	<b>IMEGLIMINE - PREMIER TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2, DONT L'AMBITION EST DE RALENTIR LA PROGRESSION DE LA MALADIE ET DE SES COMPLICATIONS</b> .....	<b>73</b>
<b>6.5.</b>	<b>PXL770 ET PXL065 DEUX CANDIDATS-MEDICAMENTS NOVATEURS VISANT A TRAITER LES PATIENTS SOUFFRANT DE LA NASH</b> .....	<b>85</b>
<b>7.</b>	<b>ORGANIGRAMME</b> .....	<b>97</b>
<b>7.1.</b>	<b>ORGANIGRAMME JURIDIQUE</b> .....	<b>97</b>
<b>7.2.</b>	<b>SOCIETES DU GROUPE</b> .....	<b>97</b>
<b>7.3.</b>	<b>FLUX FINANCIERS DU GROUPE</b> .....	<b>97</b>
<b>8.</b>	<b>PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES ET ÉQUIPEMENTS</b> .....	<b>98</b>
<b>8.1.1.</b>	Propriétés immobilières louées .....	98
<b>8.1.2.</b>	Autres immobilisations corporelles .....	98
<b>8.2.</b>	<b>QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES</b> .....	<b>98</b>

8.2.1.	Informations sociales et environnementales.....	98
8.2.2.	Informations relatives aux engagements sociétaux en faveur de développement durable.....	98
<b>9.</b>	<b>EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT .....</b>	<b>99</b>
<b>9.1.</b>	<b>PRESENTATION GENERALE.....</b>	<b>99</b>
9.1.1.	Présentation générale .....	99
9.1.2.	Chiffre d'affaires et produits opérationnels.....	100
9.1.3.	Recherche et développement – Sous-traitance.....	102
9.1.4.	Frais généraux et administratifs.....	103
9.1.5.	Charges et produits financiers.....	104
9.1.6.	Principaux facteurs ayant une incidence sur l'activité.....	104
<b>9.2.</b>	<b>EVENEMENTS POST-CLOTURE .....</b>	<b>104</b>
<b>9.3.</b>	<b>COMPARAISON DES COMPTES DES DEUX DERNIERS EXERCICES.....</b>	<b>104</b>
9.3.1.	Formation du résultat opérationnel et du résultat net.....	104
9.3.2.	Analyse du bilan .....	108
<b>10.</b>	<b>TRÉSORERIE ET CAPITAUX .....</b>	<b>112</b>
<b>10.1.</b>	<b>INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT .....</b>	<b>112</b>
10.1.1.	Financement par le capital.....	112
10.1.2.	Financement par emprunts.....	113
10.1.3.	Financement par avances remboursables et subventions.....	113
10.1.4.	Financement par le crédit d'impôt recherche .....	115
10.1.5.	Engagements hors bilan .....	115
<b>10.2.</b>	<b>FLUX DE TRESORERIE .....</b>	<b>118</b>
10.2.1.	Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.....	118
10.2.2.	Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements .....	119
10.2.3.	Flux de trésorerie liés aux activités de financement.....	119
<b>10.3.</b>	<b>CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT .....</b>	<b>120</b>
<b>10.4.</b>	<b>RESTRICTIONS EVENTUELLES A L'UTILISATION DES CAPITAUX.....</b>	<b>120</b>
<b>10.5.</b>	<b>SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES POUR LES INVESTISSEMENTS FUTURS .....</b>	<b>120</b>
<b>11.</b>	<b>RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES ET AUTRES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE.....</b>	<b>121</b>
<b>11.1.</b>	<b>RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT.....</b>	<b>121</b>
<b>11.2.</b>	<b>BREVETS ET DEMANDES DE BREVET .....</b>	<b>123</b>
11.2.1.	Présentation Générale .....	123
11.2.2.	Nature des brevets par groupe .....	130
11.2.3.	Tableau récapitulatif des familles de brevets détenues par ou licenciées à Poxel .....	131
11.2.4.	Brevets faisant l'objet d'un nantissement .....	139
<b>11.3.</b>	<b>CONTRATS DE COLLABORATION, DE RECHERCHE, DE PRESTATIONS DE SERVICES ET DE LICENCES ACCORDES PAR LA SOCIETE OU CONCEDES A CETTE DERNIERE .....</b>	<b>139</b>

11.4.	<b>AUTRES ELEMENTS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE.....</b>	<b>140</b>
<b>12.</b>	<b>INFORMATION SUR LES TENDANCES .....</b>	<b>141</b>
12.1.	<b>PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE.....</b>	<b>141</b>
12.1.1.	Communiqué de presse du 7 janvier 2019 : Poxel présente de nouvelles données sur le PXL065 à la Conférence NASH-TAG 2019 .....	141
12.1.2.	Communiqué de presse du 15 janvier 2019 : bilan semestriel du contrat de liquidité contracté avec ODDO Corporate Finance.....	143
12.1.3.	Communiqué de presse du 29 janvier 2019 : Poxel publie son agenda financier 2019 .....	143
12.1.4.	Communiqué de presse du 12 février 2019 : Poxel publie son rapport financier pour le quatrième trimestre et l'exercice 2018.....	143
12.1.5.	Communiqué de presse du 18 mars 2019 : Poxel annonce sa participation à la 29 <sup>ème</sup> conférence Oppenheimer .....	145
12.1.6.	Communiqué de presse du 21 mars 2019 : Poxel annonce ses résultats annuels 2018 et dresse un bilan de ses activités.....	145
12.1.7.	Communiqué de presse du 1er avril 2019 : Poxel annonce le lancement du programme de phase lia du PXL770, un activateur direct de l'AMPK, dans le traitement de la NASH .....	150
12.2.	<b>TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE .....</b>	<b>151</b>
<b>13.</b>	<b>PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE .....</b>	<b>152</b>
<b>14.</b>	<b>ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE .....</b>	<b>153</b>
14.1.	<b>INFORMATIONS GENERALES RELATIVES AUX FONDATEURS, DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS.....</b>	<b>153</b>
14.1.1.	Composition du Conseil d'administration et des Comités .....	153
14.1.2.	Autres mandats sociaux en cours et fonctions .....	155
14.1.3.	Biographies des Administrateurs .....	158
14.2.	<b>CONFLITS D'INTERETS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE .....</b>	<b>161</b>
<b>15.</b>	<b>RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES .....</b>	<b>162</b>
15.1.	<b>REMUNERATIONS DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS .....</b>	<b>162</b>
15.2.	<b>SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR LA SOCIETE AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS .....</b>	<b>167</b>
15.3.	<b>BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS, BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CREATEUR D'ENTREPRISE, STOCK-OPTIONS ET ACTIONS GRATUITES.....</b>	<b>167</b>
15.4.	<b>ELEMENTS DE REMUNERATIONS ET AVANTAGES DUS OU SUSCEPTIBLES D'ETRE DUS A RAISON OU POSTERIEUREMENT A LA CESSATION DES FONCTIONS DE DIRIGEANTS DE LA SOCIETE .....</b>	<b>168</b>
15.5.	<b>PRETS ET GARANTIES ACCORDES AUX DIRIGEANTS .....</b>	<b>168</b>
15.6.	<b>PRINCIPES ET COMPOSANTES DE LA REMUNERATION ET AVANTAGES DES DIRIGEANTS MANDATAIRES SOCIAUX EXECUTIFS AU TITRE DE L'EXERCICE 2019 .....</b>	<b>168</b>

15.6.1.	Principes généraux en matière de rémunération des dirigeants mandataires sociaux exécutifs .....	168
15.6.2.	Structure de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux exécutifs pour l'année 2018 .....	171
<b>16.</b>	<b>FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION .....</b>	<b>172</b>
16.1.	<b>LA SOCIETE EST UNE SOCIETE ANONYME A CONSEIL D'ADMINISTRATION.....</b>	<b>172</b>
16.2.	<b>CONTRATS DE SERVICE ENTRE LES ADMINISTRATEURS ET LA SOCIETE.....</b>	<b>172</b>
16.2.1.	Contrat de management avec Thomas Kuhn, Administrateur et Directeur Général.....	172
16.3.	<b>COMITES SPECIALISES.....</b>	<b>173</b>
16.3.1.	Comité d'audit.....	173
16.3.2.	Comité des rémunérations.....	175
16.3.3.	Comité de Business Développement .....	176
16.3.4.	Comité consultatif scientifique .....	177
16.3.5.	Comité de gouvernance et des nominations .....	179
16.3.6.	Comité stratégique et de <i>pricing</i> .....	180
16.4.	<b>CENSEURS .....</b>	<b>180</b>
16.5.	<b>DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE .....</b>	<b>181</b>
16.6.	<b>CONTROLE INTERNE .....</b>	<b>183</b>
<b>17.</b>	<b>SALARIÉS.....</b>	<b>186</b>
17.1.	<b>NOMBRE DE SALARIES ET REPARTITION PAR FONCTION .....</b>	<b>186</b>
17.1.1.	Organigramme .....	186
17.1.2.	Une structure légère, dirigée par un comité exécutif expérimenté et composée d'un personnel hautement qualifié .....	186
17.1.3.	Organisation des opérations .....	189
17.2.	<b>PARTICIPATIONS ET STOCKS OPTIONS DES MEMBRES DE LA DIRECTION .....</b>	<b>190</b>
17.3.	<b>PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE .....</b>	<b>190</b>
17.4.	<b>CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION .....</b>	<b>190</b>
<b>18.</b>	<b>PRINCIPAUX ACTIONNAIRES .....</b>	<b>191</b>
18.1.	<b>REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE .....</b>	<b>191</b>
18.2.	<b>ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTES AU CONSEIL D'ADMINISTRATION.....</b>	<b>192</b>
18.3.	<b>OPERATIONS RECENTES SUR LE CAPITAL DE LA SOCIETE .....</b>	<b>192</b>
18.4.	<b>OPERATIONS SUR LES TITRES REALISEES PAR LES DIRIGEANTS ET PERSONNES MENTIONNEES A L'ARTICLE L. 621-18-2 DU CODE MONETAIRE ET FINANCIER</b>	<b>193</b>
18.5.	<b>DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES .....</b>	<b>194</b>
18.6.	<b>CONTROLE DE LA SOCIETE .....</b>	<b>194</b>
18.7.	<b>ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE .....</b>	<b>194</b>
18.8.	<b>ACCORDS ENTRE LES ACTIONNAIRES DONT LA SOCIETE A CONNAISSANCE ET QUI PEUVENT ENTRAINER DES RESTRICTIONS AUX TRANSFERTS D' ACTIONS ET A L'EXERCICE DES DROITS DE VOTE .....</b>	<b>194</b>
18.9.	<b>ETAT DES NANTISSEMENTS D' ACTIONS DE LA SOCIETE .....</b>	<b>195</b>
18.10.	<b>FRANCHISSEMENTS DE SEUILS .....</b>	<b>195</b>

18.11.	EVOLUTION DU TITRE .....	196
19.	OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS.....	197
19.1.	OPERATIONS INTRA-GROUPE .....	197
19.2.	CONVENTIONS SIGNIFICATIVES CONCLUES AVEC DES APPARENTES .....	197
19.3.	RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS REGLEMENTES.....	198
20.	INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ.....	203
20.1.	COMPTES ETABLIS EN NORMES IFRS POUR L'EXERCICE CLOS LE .....	203
20.1.1.	Etat de situation financière .....	203
20.1.2.	Etat du résultat global .....	204
20.1.3.	Autres éléments du Résultat Global.....	204
20.1.4.	Variation des capitaux propres .....	205
20.1.5.	Tableau des flux de trésorerie.....	206
20.1.6.	Analyse détaillée de la variation du besoin de fond de roulement (BFR).....	207
20.1.7.	Notes aux états financiers IFRS .....	207
20.2.	VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES ANNUELLES .	250
20.3.	TABLEAU DES RESULTATS DES 5 DERNIERS EXERCICES DE LA SOCIETE .....	256
20.4.	DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES .....	257
20.5.	POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES .....	257
20.5.1.	Dividendes et réserves distribuées par la Société au cours des deux derniers exercices.....	257
20.5.2.	Politique de distribution.....	257
20.6.	PROPOSITION D'AFFECTATION DU RESULTAT DE L'EXERCICE 2018.....	257
20.7.	DEPENSES NON DEDUCTIBLES FISCALEMENT .....	257
20.8.	PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE .....	257
20.9.	INFORMATION SUR LES DELAIS DE PAIEMENT DES FOURNISSEURS.....	258
20.10.	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE .....	258
20.11.	HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES.....	258
21.	INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES.....	259
21.1.1.	Montant du capital social.....	259
21.1.2.	Titres non représentatifs du capital .....	259
21.1.3.	Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société ou pour son compte .....	259
21.1.4.	Valeurs mobilières convertibles, échangeable ou assorties de bons de souscription.....	260
21.1.5.	Droits d'acquisition et/ou obligations attachés au capital émis mais non libéré et engagement d'augmentation du capital .....	267
21.1.6.	Informations relatives au capital des sociétés du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option.....	273
21.1.7.	Evolution du capital social.....	274
21.1.8.	Éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique .....	275

21.1.9.	Accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société .....	277
<b>21.2.</b>	<b>ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS .....</b>	<b>277</b>
21.2.1.	Objet social (article 2 des statuts de la Société) .....	277
21.2.2.	Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction .....	277
21.2.3.	Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société (articles 10 et 11 des statuts de la Société) .....	281
21.2.4.	Modalités de modification des droits des actionnaires .....	282
21.2.5.	Assemblées générales d'actionnaires .....	282
21.2.6.	Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.....	283
21.2.7.	Franchissements de seuils statutaires (article 10 des statuts de la Société) .....	283
21.2.8.	Conditions particulières régissant les modifications du capital.....	284
<b>22.</b>	<b>CONTRATS IMPORTANTS.....</b>	<b>285</b>
22.1.	CONTRAT AVEC MERCK SERONO.....	285
22.2.	CONTRAT AVEC SUMITOMO DAINIPPON PHARMA.....	286
22.3.	CONTRAT AVEC ROIVANT SCIENCES GMBH .....	286
22.4.	CONTRAT AVEC DEUTERX .....	287
<b>23.</b>	<b>INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS .....</b>	<b>288</b>
<b>24.</b>	<b>DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC .....</b>	<b>289</b>
<b>25.</b>	<b>INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS .....</b>	<b>290</b>
<b>26.</b>	<b>ANNEXE .....</b>	<b>291</b>
26.1.	COMPTES STATUTAIRES ETABLIS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2018 .....	291
26.1.1.	Bilan actif.....	291
26.1.2.	Bilan passif.....	292
26.1.3.	Compte de résultat.....	293
26.1.4.	Note aux états financiers .....	293
26.2.	RAPPORT D'AUDIT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES RELATIFS A L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2018.....	322
26.3.	INFORMATIONS EXTRA-FINANCIERES .....	329
<b>27.</b>	<b>TABLES DE CONCORDANCE.....</b>	<b>343</b>
27.1.	TABLE DE CONCORDANCE AVEC LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL .....	343
27.2.	TABLE DE CONCORDANCE AVEC LE RAPPORT DE GESTION.....	343
27.3.	TABLE DE CONCORDANCE AVEC LE RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE .....	344

## REMARQUES GENERALES

### *Note*

Dans le présent document de référence, et sauf indication contraire :

- Les termes la « **Société** » ou « **Poxel** » désignent la société Poxel, société anonyme au capital de 517.619,54 €, dont le siège social est situé 259/261 Avenue Jean Jaurès – Immeuble le Sunway – 69007 Lyon, France, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Lyon sous le numéro 510 970 817;
- Le terme le « **Groupe** » renvoie à la Société et à l'ensemble des sociétés rentrant dans son périmètre de consolidation.

Les états financiers établis en normes comptables françaises pour l'exercice clos au 31 décembre 2018 figurent à la section 26.1 « Comptes statutaires établis pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 » du présent document de référence.

### *Avertissement*

Le présent document de référence contient des informations relatives à l'activité de la Société ainsi qu'au marché sur lequel celle-ci opère. Ces informations proviennent d'études réalisées soit par des sources internes soit par des sources externes (ex : publications du secteur, études spécialisées, informations publiées par des sociétés d'études de marché, rapports d'analystes). La Société estime que ces informations donnent à ce jour une image fidèle de son marché de référence et de son positionnement concurrentiel sur ce marché. Toutefois, ces informations n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant et la Société ne peut pas garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur les marchés obtiendrait les mêmes résultats.

### *Informations prospectives*

Le présent document de référence comporte également des informations sur les objectifs et les axes de développement de la Société. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que « estimer », « considérer », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entend », « devrait », « souhaite » et « pourrait » ou toute autre variante ou terminologie similaire. L'attention du lecteur est attirée sur le fait que ces objectifs et axes de développement ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétés comme une garantie que les faits et données énoncés se produiront, que les hypothèses seront vérifiées ou que les objectifs seront atteints. Il s'agit d'objectifs qui par nature pourraient ne pas être réalisés et les informations produites dans le présent document de référence pourraient se révéler erronées sans que la Société se trouve soumise de quelque manière que ce soit à une obligation de mise à jour, sous réserve de la réglementation applicable, notamment le Règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

### *Facteurs de risque*

Les investisseurs sont invités à prendre en considération les facteurs de risques décrits à la section 4 « Facteurs de risques » du présent document de référence avant de prendre toute décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques serait susceptible d'avoir un effet négatif sur les activités, la situation, les résultats financiers ou objectifs de la Société. Par ailleurs, d'autres risques, non encore actuellement identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient ainsi perdre tout ou partie de leur investissement.

## 1. PERSONNES RESPONSABLES

### 1.1. Responsable du document de référence

Monsieur Thomas Kuhn, 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 que le rapport de gestion, dont la table de concordance figure à la page 343, présente 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 ainsi qu'une description 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 de référence ainsi qu'à la lecture d'ensemble du présent document de référence.

Fait à Lyon, le 8 avril 2019

Monsieur Thomas Kuhn,  
Directeur Général

### 1.3. Responsable de l'information financière

Madame Anne Renevot,  
Directeur Financier  
Adresse : 259/261 Avenue Jean Jaurès – Immeuble le Sunway – 69007 Lyon  
Téléphone : 04 37 37 20 10  
Adresse électronique : [investors@poxelpharma.com](mailto:investors@poxelpharma.com)

## 2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

### 2.1. Commissaires aux comptes titulaires

MAZARS SA, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles, Tour Exaltis - 61 rue Henri Regnault, 92400 Courbevoie  
représenté par Séverine HERVET  
Date de première nomination : 29 janvier 2016  
Durée du mandat : 5 ans, correspondant à la durée restant à courir du mandat de son prédécesseur  
Date d'expiration du mandat : lors de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020

PRICEWATERHOUSECOOPERS AUDIT, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles, 63 rue de Villiers, 92208 Neuilly-Sur-Seine Cedex  
représenté par Elisabeth L'HERMITE  
Date de nomination : 31 janvier 2014  
Durée du mandat : 6 ans  
Date d'expiration du mandat : lors de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019

### 2.2. Commissaires aux comptes suppléants

Emmanuel CHARNAVEL, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Lyon, Le Premium, 131 Boulevard Stalingrad, 69624 Villeurbanne Cedex  
Suppléant de MAZARS SA  
Date de nomination : 29 janvier 2016  
Durée du mandat : 5 ans, correspondant à la durée restant à courir du mandat de son prédécesseur  
Date d'expiration du mandat : lors de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020

Jean-Christophe GEORGHIU, membre de la compagnie régionale des commissaires aux comptes de Versailles, 63 rue de Villiers, 92208 Neuilly-Sur-Seine Cedex  
Suppléant de PRICEWATERHOUSECOOPERS AUDIT  
Date de nomination : 31 janvier 2014  
Durée du mandat : 6 ans  
Date d'expiration du mandat : lors de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019

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

Néant.

### 3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Les informations financières sélectionnées et présentées ci-dessous sont extraites des comptes consolidés de la Société établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018 figurants à la section 20.1 du présent document de référence.

Ces données comptables et opérationnelles ci-après sélectionnées doivent être lues en relations avec les informations contenues aux chapitres 9 « Examen de la situation financière et du résultat » et 10 « Trésorerie et capitaux » du présent document de référence.

Bilans simplifiés en K€ Comptes consolidés - Normes IFRS	31/12/2018 Audité 12 mois	31/12/2017 Audité 12 mois	31/12/2016 Audité 12 mois
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>105 516</b>	<b>66 752</b>	<b>50 304</b>
<b>Actifs non courants</b>	<b>17 246</b>	<b>500</b>	<b>703</b>
<i>dont immobilisations incorporelles</i>	16 577		
<i>dont immobilisations corporelles</i>	296	143	145
<i>dont autres actifs financiers non courants</i>	372	356	557
<b>Actif courants</b>	<b>88 270</b>	<b>66 253</b>	<b>49 601</b>
<i>dont clients et créances rattachés</i>	14 262	4 902	36
<i>dont autres créances</i>	7 271	7 187	3 997
<i>dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	66 737	54 163	45 569
<b>TOTAL PASSIF</b>	<b>105 516</b>	<b>66 752</b>	<b>50 304</b>
<b>Capitaux Propres</b>	<b>55 782</b>	<b>19 327</b>	<b>39 385</b>
<b>Passifs non courants</b>	<b>638</b>	<b>785</b>	<b>840</b>
<i>dont engagements envers le personnel</i>	279	230	131
<i>dont dettes financières non courantes</i>	359	555	709
<b>Passifs courants</b>	<b>49 096</b>	<b>46 640</b>	<b>10 079</b>
<i>dont dettes financières courantes</i>	13 873	936	1 017
<i>dont provisions</i>	18	84	
<i>dont dettes fournisseurs et comptes rattachés</i>	20 742	9 008	8 547
<i>dont dettes fiscales et sociales</i>	1 129	899	460
<i>dont autres créanciers et dettes diverses</i>	13 334	35 714	55

Comptes de résultat simplifiés en K€ Comptes consolidés - Normes IFRS	31/12/2018 Audité 12 mois	31/12/2017 Audité 12 mois	31/12/2016 Audité 12 mois
<b>Chiffres d'affaires</b>	<b>74 605</b>	<b>5 290</b>	<b>70</b>
<i>Frais de recherche et développement nets du CIR</i>	-54 540	-20 973	-17 675
<i>Frais généraux et administratifs</i>	-7 527	-6 219	-6 678
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>12 538</b>	<b>-21 902</b>	<b>-24 282</b>
<i>Charges financières</i>	-28	-81	-505
<i>Produits financiers</i>	1 092	-315	304
<b>Résultat net</b>	<b>13 525</b>	<b>-22 298</b>	<b>-24 483</b>
<i>Résultat par action</i>	0,54	(0,97)	(1,16)

<b>Tableaux des flux de trésorerie simplifiés (en K€)</b> <b>Comptes consolidés - Normes IFRS</b>	<b>31/12/2018</b> <b>Audité</b> <b>12 mois</b>	<b>31/12/2017</b> <b>Audité</b> <b>12 mois</b>	<b>31/12/2016</b> <b>Audité</b> <b>12 mois</b>
<b>Flux de trésorerie lié aux activités opérationnelles</b>	<b>-4 744</b>	<b>8 126</b>	<b>-18 849</b>
<i>Dont capacité d'autofinancement</i>	<i>15 116</i>	<i>-20 377</i>	<i>-22 886</i>
<i>Dont variation du BFR</i>	<i>-19 860</i>	<i>28 503</i>	<i>4 037</i>
<b>Flux de trésorerie lié aux activités d'investissement</b>	<b>-7 608</b>	<b>213</b>	<b>180</b>
<b>Flux de trésorerie lié aux activités de financement</b>	<b>25 676</b>	<b>-496</b>	<b>21 824</b>
<b>Variation de la trésorerie et des équivalents de trésorerie</b>	<b>13 325</b>	<b>7 843</b>	<b>3 155</b>
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture	53 412	45 569	42 413
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture	66 737	53 412	45 569

<b>Niveau d'endettement net de la Société (en K€)</b> <b>Comptes consolidés - Normes IFRS</b>	<b>31/12/2018</b> <b>Audité</b> <b>12 mois</b>	<b>31/12/2017</b> <b>Audité</b> <b>12 mois</b>	<b>31/12/2016</b> <b>Audité</b> <b>12 mois</b>
+ Dettes financières non courantes	359	555	709
+ Dettes financières courantes	13 873	936	1 017
- trésorerie et équivalents de trésorerie	66 737	54 163	45 569
<b>Total endettement net (1)</b>	<b>-52 505</b>	<b>-52 589</b>	<b>-43 843</b>

- (1) L'endettement net correspond à la somme de la dette financière minorée de la trésorerie nette (trésorerie active moins trésorerie passive).

## 4. FACTEURS DE RISQUE

*Tout investissement dans une Société implique un certain degré de risque. Les investisseurs potentiels sont invités à prendre connaissance avec attention de l'ensemble des informations figurant dans le présent document de référence et en particulier à prendre en considération tous les risques inhérents à un tel investissement, y compris les facteurs de risques décrits dans la présente section, avant de décider de souscrire ou d'acquérir des actions de la Société.*

*La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.*

*L'attention des investisseurs potentiels est attirée sur le fait que la liste des risques et incertitudes décrits ci-dessous n'est pas exhaustive. Les risques décrits ci-dessous sont ceux que la Société juge significatifs. D'autres risques ou incertitudes inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date du présent document de référence, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif peuvent exister et la réalisation d'un ou plusieurs de ces risques est susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.*

### 4.1. Risques liés au portefeuille de candidats-médicaments de la Société

**4.1.1.** Les candidats-médicaments en cours de développement doivent faire l'objet d'études précliniques et d'essais cliniques coûteux, rigoureux et hautement réglementés, dont la durée de réalisation, le nombre et les résultats sont incertains

La Société s'est engagée dans des études précliniques et dans des essais cliniques, avec pour objectif fondamental de développer et de commercialiser des traitements médicamenteux destinés à combattre les pathologies du métabolisme, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH). Les études précliniques et les essais cliniques sont généralement coûteux, sont difficiles à concevoir et à mettre en œuvre, peuvent durer plusieurs années et donnent des résultats incertains. La Société ne peut pas garantir que des essais cliniques seront conduits comme prévu ou achevés dans les délais, ni même qu'ils seront complètement menés à bien. Achever les études précliniques et le développement clinique nécessaires à la commercialisation d'un candidat-médicament peut prendre plusieurs années, et des retards ou des échecs peuvent se produire à n'importe quel stade. Les résultats intermédiaires des essais cliniques ne sont pas nécessairement représentatifs de ce que seront les résultats finaux, et la réussite des études précliniques et des premiers essais cliniques ne garantit pas que les essais cliniques réalisés par la suite réussiront. Un certain nombre d'entreprises intervenant dans les domaines pharmaceutique, biopharmaceutique et biotechnologique ont subi des revers importants au stade d'essais cliniques avancés, même après des résultats prometteurs au début des essais, et la Société ne peut pas être certaine qu'elle ne subira pas des revers similaires. La conception d'un essai clinique peut déterminer le fait que les résultats de cet essai soutiendront ou non l'approbation d'un produit, et les défauts de conception d'un essai clinique peuvent ne pas apparaître avant que cet essai soit bien avancé. Un résultat défavorable dans un ou plusieurs essai(s) constituerait un inconvénient majeur pour le candidat-médicament et pour la Société. Les ressources financières de la Société étant limitées, un résultat défavorable sur un ou plusieurs essai(s) pourrait obliger la Société à retarder un ou plusieurs programmes de développement

de produit, à en réduire la portée ou à le(s) abandonner, ce qui pourrait avoir des conséquences négatives importantes sur ses activités, sur sa situation financière et sur la valeur de ses titres.

Dans le cadre des tests et essais cliniques qu'elle effectue, la Société est confrontée à un certain nombre de risques, qui peuvent être les suivants :

- un candidat-médicament s'avère inefficace, de qualité inférieure aux médicaments approuvés existants, d'un niveau de toxicité inacceptable, ou à des effets secondaires inacceptables ;
- des patients qui participent à des essais cliniques peuvent avoir des réactions sévères, voire fatales, pour des raisons qui peuvent ou non se rapporter au candidat-médicament que la Société est en train de tester ;
- des études menées régulièrement sur la tolérabilité à long terme peuvent invalider l'utilisation du produit de la Société ;
- les résultats peuvent ne pas confirmer les résultats positifs obtenus lors des premiers tests ou essais ; et
- les résultats peuvent ne pas correspondre au niveau statistiquement significatif exigé par l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, ou EMA), la U.S. Food and Drug Administration, ou FDA, la Pharmaceuticals and Medical Devices Agency ou PMDA, ou par d'autres autorités de réglementation pour faire valoir la sécurité et l'efficacité de ses candidats-médicaments.

En outre, les autorités de réglementation des juridictions dans lesquelles la Société a l'intention de commercialiser les candidats-médicaments peuvent interpréter les résultats d'une manière différente de celle de la Société. Les autorités de réglementation ont, en tout état de cause, la possibilité de demander la poursuite des essais (y compris en ce qui concerne les protocoles de recherche, les caractéristiques des patients, les durées de traitement et la surveillance post-traitement) ou d'imposer des conditions supplémentaires qui n'avaient pas été prévues dans les essais. Le résultat de ces essais est fortement incertain, et il n'est pas possible de garantir que les candidats-médicaments de la Société réussiront les essais auxquels la Société les soumet, qu'ils seront commercialisables, ou qu'ils le seront dans des délais permettant d'obtenir une commercialisation rentable.

La Société ne peut garantir que les résultats des essais cliniques parviendront à prouver la tolérabilité, la sécurité (y compris l'absence ou la nature limitée des effets secondaires négatifs ou d'interactions avec d'autres médicaments et thérapies) et l'efficacité d'un ou de plusieurs de ses candidats-médicaments sur les humains. L'impossibilité de démontrer ces éléments au cours d'une ou de plusieurs des différentes phases cliniques pourrait retarder le développement et la commercialisation du candidat-médicament concerné, ou entraîner la suspension de son développement.

L'iméglimine, le candidat-médicament le plus avancé de la Société est actuellement en études cliniques de phase III au Japon, dans le cadre de l'accord de partenariat signé avec Sumitomo Dainippon Pharma. L'objectif de la Société est d'initier en 2019 la phase III aux Etats-Unis et en Europe, dans le cadre de l'accord partenarial signé avec Roivant Sciences LLC (« Roivant Sciences » ou « Roivant »). Le PXL770 et le PXL065 (ce dernier initialement mis au point par DeuteRx LLC sous le nom DRX-065), les deux autres principaux candidats-médicaments de la Société, sont en cours de développement et font l'objet d'études précliniques et d'essais cliniques. La Société est en cours de

préparation de l'étude de phase IIa de preuve de concept pour le traitement des patients atteints de la NASH avec ou sans diabète de type 2 pour le PXL770 qui devrait être lancée au premier semestre 2019. La Société a également débuté la deuxième partie de la phase Ia de développement du PXL065 dont les résultats sont attendus au premier semestre 2019.

Le passage à des phases d'études cliniques plus avancées et notamment la phase III expose de plus larges échantillons de la population, et pendant une durée plus longue, à un candidat-médicament spécifique, ce qui peut révéler des problèmes de sécurité, des interactions ou des effets négatifs, ou encore un manque d'efficacité qui n'avaient pas été jusqu'à lors remarqués ou constatés. En outre, les essais cliniques, notamment de phase III peuvent également révéler des effets inconnus mais isolés, ou déclencher ou aggraver des pathologies qui ne seraient pas connues actuellement, qu'elles soient préexistantes ou pas, ce qui pourrait retarder ou interrompre le développement du candidat-médicament concerné. Afin de réaliser certains essais cliniques de phase III et d'autres essais cliniques, la Société a conclu des partenariats et est en conséquence exposée aux risques associés à une dépendance à de tels partenariats et tierces parties (voir section 4.2 du présent document de référence).

Si les éléments décrits ci-avant se concrétisaient, ou si les candidats-médicaments ne réussissaient pas leurs essais cliniques respectifs ou encore si des retards étaient pris dans la réalisation de ces essais, la commercialisation de ces médicaments pourrait être retardée ou annulée, ce qui pourrait avoir des conséquences négatives importantes sur les activités de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses flux de trésorerie ou ses résultats d'exploitation.

**4.1.2.** Les essais cliniques sont soumis à l'approbation préalable des autorités de réglementation, et cette approbation pourrait ne pas être accordée.

L'ensemble des candidats-médicaments de la Société sont dans des phases d'études précliniques ou d'essais cliniques et aucun n'a été soumis à une demande d'approbation définitive. Par conséquent, d'autres essais cliniques seront nécessaires. Tous les essais cliniques sont soumis à l'approbation préalable des autorités de réglementation de la juridiction dans laquelle l'essai est mené, ainsi qu'à l'avis de divers comités d'éthiques et commissions de contrôle. Ne pas obtenir d'approbation ou recevoir un avis négatif d'un comité ou d'une commission pourrait retarder ou suspendre le programme de développement clinique de la Société dans le pays concerné. De surcroît, l'obtention des autorisations nécessaires pour un candidat-médicament n'empêche pas les autorités de réglementation de suspendre ultérieurement ou d'interrompre définitivement le développement dudit candidat-médicament. Si l'un de ces événements se produisait, il pourrait avoir des conséquences négatives importantes sur les activités de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses flux de trésorerie ou ses résultats d'exploitation.

**4.1.3.** La majeure partie des ressources humaines, financières et matérielles de la Société sont consacrées au développement de trois candidats-médicaments, l'Imeglimine, le PXL770 et le PXL065.

L'activité de la Société et sa réussite future dépendent du succès du développement clinique de l'Imeglimine, son principal candidat-médicament, du PXL770 et du PXL065, ses deux autres candidats-médicaments, ainsi que de l'obtention des autorisations réglementaires et de la commercialisation de ces trois candidats-médicaments.

La Société est ainsi particulièrement exposée aux retards dans le développement et dans la commercialisation de son principal candidat-médicament, l'Imeglimine. La Société a lancé fin 2017 le programme d'études de phase III au Japon dans le cadre du partenariat conclu en octobre 2017 avec Sumitomo Dainippon Pharma, et selon les modalités financières prévues dans ce contrat. Dans le cadre du partenariat conclu avec Roivant Sciences en février 2018, elle prépare actuellement le programme de développement de phase III aux Etats-Unis et en Europe, l'objectif de la Société étant d'initier la phase III dans ces zones géographiques courant 2019.

La Société a donc pour objectif de satisfaire à la fois aux exigences de la PMDA, de l'EMA et de la FDA. Toutefois sa capacité à satisfaire à la fois aux exigences de l'ensemble de ces autorités de régulations est incertaine à ce stade.

La Société est par ailleurs exposée à des risques similaires pour ses deux autres principaux candidats-médicaments, le PXL770 et le PXL065 qui sont actuellement respectivement en cours de préparation d'une étude de phase IIa et de la deuxième partie de la phase Ia.

Tous les candidats-médicaments de la Société, dont l'Imeglimine, le PXL770 et le PXL065, auront besoin de davantage de développements cliniques et non cliniques, d'un passage en revue et de l'approbation des autorités de réglementation de nombreuses juridictions, d'investissements importants, d'un accès à des capacités de fabrication et de commercialisation suffisantes, et d'efforts significatifs en matière de commercialisation avant que la Société ne puisse générer des revenus à partir des ventes de produits.

Ainsi que précisé ci-dessous, la Société a conclu des partenariats avec Sumitomo Dainippon Pharma et Roivant Sciences. Ces partenariats comprennent, outre la cession de licence pour l'Imeglimine au partenaire, l'engagement du partenaire à financer le programme de développement de phase III de l'Imeglimine. Toute insuffisance ou tout retard de financement de la part des partenaires de la Société pourrait donc retarder ou empêcher la réalisation des essais cliniques de phase III de l'Imeglimine dans une juridiction donnée. Quant à l'accord de collaboration conclu avec DeuteRx dans le cadre de l'acquisition par la Société de son nouveau candidat-médicament, le PXL065, il comprend les principes régissant la collaboration entre les équipes de la Société et de DeuteRx pour le développement du PXL065 (se référer à la Section 4.2 « Risques liés à la dépendance vis-à-vis des tiers » du présent document de référence) qui, s'ils n'étaient pas mis en œuvre, pourraient retarder ou empêcher la réalisation des essais cliniques du PXL065.

Si la Société ne parvenait pas à développer ou à commercialiser l'Imeglimine, le PXL770 et le PXL065, ou si elle prenait du retard dans leur développement ou leur commercialisation, cela pourrait avoir des conséquences négatives importantes sur ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses flux de trésorerie ou ses résultats d'exploitation.

**4.1.4.** La capacité de la Société à poursuivre sa stratégie d'acquisition et/ou de développement de nouveaux candidats-médicaments sera importante pour les perspectives futures de la Société.

En août 2018, la Société a acquis auprès de DeuteRx LLC le PXL065 (initialement sous le nom DRX-065) ainsi que d'autres programmes (se référer au Chapitre 6 « Aperçu des activités » du présent document de référence).

Bien que la Société cherche à poursuivre sa stratégie d'acquisition et/ou de développement de nouveaux candidats-médicaments, elle ne peut garantir qu'elle sera en mesure de les développer ou de les commercialiser avec succès. Elle ne peut garantir davantage que les futurs candidats-médicaments recevront les autorisations réglementaires nécessaires en vue de leur mise sur le marché et leur commercialisation.

La Société pourrait également envisager d'acquérir des entreprises ou des technologies qui lui permettraient d'accéder à de nouveaux médicaments, projets de recherche ou de nouvelles zones géographiques, ou de créer des synergies avec ses activités existantes. Si de telles acquisitions étaient envisagées, la Société pourrait ne pas être en mesure d'identifier des cibles intéressantes ou effectuer ces opérations à des conditions avantageuses.

La Société pourrait en outre ne pas être en mesure d'obtenir les financements nécessaires à ces acquisitions. Elle pourrait être contrainte de financer ces opérations en utilisant la trésorerie qui pourrait être consacrée à d'autres fins dans le cadre des activités existantes.

Si la Société était amenée à acquérir des entreprises qui possèdent des marchés porteurs ou des technologies prometteuses, sans être en mesure de les intégrer à ses activités actuelles et sa culture d'entreprise, l'avantage attendu de ces acquisitions pourrait en être réduit. La Société pourrait enfin rencontrer des difficultés dans le développement, la fabrication et la commercialisation de nouveaux produits issus d'une alliance stratégique ou d'une acquisition qui en retarderaient ou en réduiraient les avantages attendus. La Société ne peut garantir qu'à la suite de ces acquisitions, elle parviendrait à créer les synergies attendues pour justifier l'opération, ce qui pourrait avoir un impact négatif important sur son activité, sa situation financière, son bénéfice et ses perspectives.

Par ailleurs, le succès du lancement de candidats-médicaments développés par la Société dépendra de plusieurs facteurs et notamment de la capacité de la Société à :

- bien identifier et anticiper les besoins des patients ;
- développer et lancer les nouveaux candidats-médicaments ;
- ne pas enfreindre les droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers ;
- démontrer, le cas échéant, la sécurité et l'efficacité des nouveaux candidats-médicaments, en s'appuyant sur les résultats d'études scientifiques et d'essais précliniques et cliniques ;
- obtenir les agréments réglementaires ou les approbations nécessaires à l'utilisation et la commercialisation de nouveaux candidats-médicaments ;
- accéder à des capacités de fabrication et de commercialisation suffisantes ;
- développer un réseau de distribution et de commercialisation spécialisé.

Néanmoins, si la Société ne parvenait pas à poursuivre sa stratégie d'acquisition et/ou de développement d'autres nouveaux produits de manière à répondre au moment opportun à l'attention du marché ou si la demande pour ces produits se révélait insuffisante, son activité, sa situation financière, son bénéfice et ses perspectives à moyen et long terme pourraient être significativement affectés.

## 4.2. Risques liés à la dépendance vis-à-vis des tiers

4.2.1. La Société a établi des contrats de partenariat avec des tiers pour le développement et la commercialisation de son candidat-médicament principal dont les perspectives dépendront en grande partie du maintien et/ou de la bonne exécution de ces accords de partenariat.

La Société a conclu un contrat de partenariat avec Sumitomo Dainippon Pharma en vue du co-développement et la commercialisation de l'Imeglimine au Japon, en Chine et dans d'autres pays d'Asie. La Société a également conclu un accord de licence avec Roivant Sciences pour le développement et la commercialisation de l'Imeglimine aux Etats-Unis, en Europe et dans d'autres pays d'Asie non couverts par l'accord entre la Société et Sumitomo Dainippon Pharma. En outre, la Société a conclu un accord de licence avec Enyo Pharma pour un nouvel agoniste du récepteur FxR (récepteur farnesoïde X).

La Société a un contrôle limité sur les ressources et le temps que ses partenaires alloueront au développement ou la commercialisation de ses candidats-médicaments. Sa capacité à générer des revenus découlant de ces accords dépendra de la capacité des partenaires de la Société à exécuter de façon satisfaisante les fonctions qui leur sont attribuées dans ces accords. Par ailleurs, les partenaires peuvent mettre fin aux projets de recherche ou de développement et résilier les accords concernés, y compris les obligations de financement, avant ou à l'expiration des durées convenues.

Les collaborations portant sur le développement et la commercialisation de l'Imeglimine présentent plusieurs risques, en ce compris les risques suivants :

- les partenaires disposent d'une grande latitude pour décider des moyens et des ressources qu'ils affectent à ces partenariats ;
- les partenaires peuvent ne pas exécuter leurs obligations tel que prévu ;
- les partenaires peuvent cesser le développement et la commercialisation de l'Imeglimine ou décider de ne pas poursuivre ou reconduire des programmes de développement ou de commercialisation, en raison des résultats des essais cliniques, d'un changement de stratégie ou d'utilisation des fonds des partenaires ou de facteurs externes qui donnent lieu à une réaffectation des ressources ou à la création de priorités concurrentes ;
- les partenaires peuvent reporter des essais cliniques, ne pas apporter suffisamment de fonds pour un programme d'essais cliniques, cesser un essai clinique ou renoncer à l'Imeglimine, refaire des essais cliniques ou en réaliser de nouveaux ou exiger une nouvelle préparation pour l'Imeglimine à des fins d'essai clinique ;
- les partenaires pourraient développer seuls ou avec des tiers des produits faisant directement ou indirectement concurrence à l'Imeglimine ;
- les partenaires titulaires de droits de commercialisation et de distribution afférents à l'Imeglimine pourraient ne pas affecter suffisamment de ressources à la commercialisation et à la distribution de ce produit ;

- des différends avec des partenaires, notamment des différends sur des droits patrimoniaux, l'interprétation du contrat ou la préférence pour une stratégie de développement, pourraient entraîner des retards, l'interruption des recherches sur l'Imeglimine ou la fin de son développement ou de sa commercialisation, faire naître de nouvelles obligations à la charge de la Société concernant l'Imeglimine ou donner lieu à une procédure judiciaire ou arbitrale, ce qui serait chronophage et onéreux ;
- les partenaires pourraient ne pas préserver ou défendre comme il se doit les droits de propriété intellectuelle de la Société ou faire usage des informations exclusives de la Société de façon litigieuse, ce qui pourrait porter atteinte à sa propriété intellectuelle ou à ses informations exclusives, entraîner leur annulation ou exposer la Société à une éventuelle procédure ;
- les partenaires pourraient violer les droits de propriété intellectuelle de tiers, ce qui pourrait exposer la Société à une procédure et à une éventuelle responsabilité ;
- il pourrait être mis fin aux collaborations et des capitaux supplémentaires pourraient alors être nécessaires pour poursuivre le développement ou la commercialisation de l'Imeglimine ; et
- si l'un des partenaires de la Société fait l'objet d'un regroupement d'entreprises, il pourrait décider de retarder, de diminuer ou de cesser le développement ou la commercialisation de l'Imeglimine pour lequel la Société lui aurait concédé une licence. Il se pourrait que les accords de collaboration ne donnent pas lieu au développement ou à la commercialisation de l'Imeglimine, de manière performante, ou n'y aboutissent tout simplement pas.

**4.2.2.** La Société fait appel à des tiers pour réaliser ses essais cliniques, ce qui peut entraîner des coûts et des retards l'empêchant de commercialiser avec succès ses candidats-médicaments.

La Société fait appel à des tiers, tels que des organismes de recherche sous contrat, des organismes de gestion de données cliniques, des instituts médicaux et des investigateurs, pour réaliser ses essais cliniques, et notamment ses essais cliniques de phase III pour l'Imeglimine au Japon, dans le cadre de ses obligations prévues dans le contrat signé avec Sumitomo Dainippon Pharma. Il se peut que la Société ne soit pas en mesure de trouver un partenaire adéquat ou de conclure un accord à des conditions commercialement raisonnables, voire de conclure un quelconque accord. Dans le cadre de ces accords, les activités de développement ou les essais cliniques de la Société réalisés par des tiers pourraient être retardés, suspendus ou interrompus si :

- les tiers ne consacrent pas suffisamment de temps ou d'efforts aux activités de la Société ou que, plus généralement, ils n'exécutent pas leurs obligations contractuelles de façon satisfaisante ou ne respectent pas les obligations réglementaires ou les délais prévus ;
- la qualité ou l'exactitude des données obtenues par les tiers est compromise du fait de leur non-respect des protocoles cliniques ou des obligations réglementaires ou pour toute autre raison ; ou
- d'une manière générale, la Société ne serait pas en mesure de contrôler l'exécution par les tiers de leurs obligations relatives à la réalisation d'activités de développement.

L'inexécution de leurs obligations par les tiers pourrait augmenter les frais de développement de la Société, retarder sa capacité à obtenir une autorisation réglementaire et retarder ou empêcher la commercialisation de ses candidats-médicaments. Quand bien même il existerait de nombreux autres prestataires pour fournir ces services, il n'est pas certain, en les sollicitant, que la Société puisse conclure de nouveaux accords sans s'exposer à des retards ou à des frais supplémentaires.

En ce qui concerne le PXL065 plus spécifiquement, la Société a acquis ce programme auprès de la société DeuteRX en août 2018. Les études cliniques de la première partie de la phase Ia du PXL065 ont été menées par DeuteRx dans le passé (se référer à la Section 6.5 « PXL770 et PXL065 deux candidats-médicaments novateurs visant à traiter les patients souffrant de la NASH » du présent document de référence). Les activités de développement ou les essais cliniques en cours de réalisation par la Société sur le PXL065 pourraient être retardés, suspendus ou interrompus si la qualité ou l'exactitude des données obtenues par DeuteRx dans le passé est compromise ou remise en cause pour une quelconque raison et notamment du fait du non-respect par DeuteRx de protocoles cliniques ou de toutes obligations réglementaires.

La dépendance de la Société aux études cliniques menées par DeuteRx dans le passé, pourrait entraîner des coûts et des retards l'empêchant de commercialiser avec succès le PXL065 dans le calendrier envisagé. Par ailleurs, l'inexécution de certaines obligations de DeuteRx au titre du contrat de collaboration conclu avec cette société pourrait augmenter les frais de développement de la Société, retarder sa capacité à obtenir une autorisation réglementaire et retarder ou empêcher la commercialisation de son troisième candidat-médicament, le PXL065. Ceci pourrait nuire de manière significative aux activités de la Société, à ses perspectives, à sa situation financière, à ses flux de trésorerie ou à ses résultats d'exploitation.

#### 4.2.3. La Société fait appel à un petit nombre de fournisseurs et de prestataires externes.

La Société fait actuellement appel, et compte continuer à faire appel, à un petit nombre de fournisseurs et de prestataires externes pour la fourniture de matières premières, de produits chimiques et de lots cliniques nécessaires pour ses essais cliniques et précliniques, et la réalisation de ses essais cliniques et précliniques. Il se peut que la Société ne soit pas en mesure d'établir d'autres accords avec des fournisseurs et des prestataires externes ou de le faire à des conditions acceptables.

Quand bien même la Société serait susceptible d'établir de tels accords, le recours à des fournisseurs ou des prestataires externes comporte des risques supplémentaires, tels que :

- la dépendance à l'égard du fournisseur ou du prestataire externe pour le respect de la réglementation et l'assurance qualité ;
- l'éventuelle violation du contrat de fourniture par le fournisseur ou le prestataire externe ;
- l'éventuelle résiliation ou non-reconduction de l'accord par le fournisseur ou le prestataire externe à un moment défavorable ou inopportun pour la Société ; et
- la dépendance à l'égard du fournisseur ou du prestataire externe pour le respect de la réglementation, l'assurance qualité et la sécurité.

Il se peut que les fabricants externes ne soient pas en mesure de respecter les bonnes pratiques de fabrication (les « Bonnes Pratiques de Fabrication »), la réglementation ou les obligations

réglementaires en vigueur. En cas de non-respect de la réglementation applicable par la Société ou par ses fournisseurs ou prestataires externes, la Société pourrait faire l'objet de sanctions, telles que des amendes, des injonctions, des pénalités civiles, des reports, la suspension ou le retrait d'autorisations, le retrait de licences, la saisie ou le rappel de candidats-médicaments, des restrictions d'exploitation et des poursuites pénales. Ces sanctions pourraient avoir des effets négatifs importants sur la durée, le coût ou la poursuite des essais cliniques, ce qui aurait une incidence sur la fabrication et la commercialisation futures des médicaments de la Société et serait préjudiciable pour ses activités et son résultat d'exploitation.

Tout manquement des fournisseurs ou prestataires actuels ou futurs à leurs obligations pourrait retarder le développement clinique ou l'autorisation de mise sur le marché. Si l'un des fournisseurs ou prestataires actuels de la Société ne pouvait pas respecter ses obligations contractuelles, la Société pourrait être tenue de le remplacer. Quand bien même il existerait plusieurs autres fournisseurs susceptibles de fournir les matières premières, les produits chimiques et les lots adéquats nécessaires aux essais cliniques et précliniques de la Société, la sélection d'un nouveau fournisseur pourrait exposer la Société à des retards et à des frais supplémentaires.

La dépendance actuelle et future de la Société à l'égard de tiers pour la fourniture et la fabrication de ses candidats-médicaments pourrait avoir des effets négatifs importants sur la future marge bénéficiaire et la capacité de la Société à commercialiser des candidats-médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché en temps voulu et de manière concurrentielle.

**4.2.4.** Actuellement, la Société ne détient pas d'organisation commerciale. Si la Société ne parvient pas à maintenir des accords commerciaux, marketing et de distribution avec des tiers, elle pourrait ne pas parvenir à commercialiser ses candidats-médicaments si, et au moment où, ceux-ci seraient autorisés.

La Société n'a pas d'infrastructure commerciale ou marketing, et n'a pas d'expérience en matière de vente, marketing ou de distribution de produits pharmaceutiques. Pour qu'un candidat-médicament pour lequel la Société aurait obtenu une autorisation de mise sur le marché soit un succès commercial, la Société aura besoin de créer une organisation commerciale et marketing ou de conclure des accords avec des tiers pour que ces derniers réalisent ces fonctions, et la Société pourrait ne pas parvenir à ce résultat.

La Société a conclu des partenariats avec des tiers sur lesquels elle s'appuiera pour poursuivre ses opérations de développement et ultérieurement commercialiser ses candidats-médicaments. De ce fait, son chiffre d'affaires sur les produits et la rentabilité des recettes provenant de la vente de ses médicaments sera plus faible, voire bien plus faible que si la Société avait commercialisé et vendu directement ses médicaments.

La Société n'aura qu'un contrôle limité sur ces tierces parties, et ses partenaires pourraient ne pas consacrer les ressources et l'attention nécessaires à la vente et à la commercialisation efficaces de ses médicaments. A titre d'exemple, les restrictions budgétaires ou les changements de stratégie des partenaires de la Société pourraient retarder ou compromettre la réussite des opérations de développement clinique ou des efforts de commercialisation de la Société. De la même manière, les partenaires de la Société pourraient décider d'accorder la priorité au développement clinique ou à la commercialisation d'autres candidats-médicaments, ou de développer ou chercher à développer des candidats-médicaments qui concurrencent ceux de la Société.

L'incapacité de la Société à poursuivre ses partenariats pourrait nuire de manière significative aux activités de la Société, à ses perspectives, à sa situation financière, à ses flux de trésorerie ou à ses résultats d'exploitation.

### 4.3. Risques liés au développement des produits, à l'approbation des autorités de réglementation et au marché de la Société

**4.3.1.** Les candidats-médicaments de la Société peuvent causer des effets secondaires indésirables ou avoir d'autres propriétés susceptibles de retarder ou d'empêcher leur homologation par les autorités de réglementation, de limiter l'argument commercial figurant sur une étiquette ayant déjà été approuvée, ou d'avoir des conséquences négatives importantes après la délivrance, le cas échéant, d'une autorisation de commercialisation.

Les effets secondaires indésirables causés par les candidats-médicaments de la Société pourraient obliger la Société, ou autorités de réglementation à interrompre définitivement, à retarder ou à suspendre les essais cliniques de la Société et pourraient la contraindre à indiquer davantage de restrictions sur l'étiquette du produit, ou encore entraîner le retard ou le refus de l'autorisation réglementaire délivrée par l'EMA, la FDA, la PMDA ou d'autres autorités de réglementation équivalentes dans d'autres juridictions. Qui plus est, la Société pourrait découvrir que ses candidats-médicaments ont des interactions avec d'autres médicaments ou traitements qui ne sont pas tolérables ou qui ne s'atténuent pas. Dans ces cas spécifiques, les essais pourraient être suspendus ou définitivement interrompus, et l'EMA, la FDA, la PMDA ou des autorités de réglementation étrangères comparables pourraient intimer à la Société de cesser tout développement de ses candidats-médicaments ou en refuser l'homologation, pour toutes les indications ciblées. Les effets secondaires attribuables au produit pourraient affecter l'enrôlement des patients dans les essais cliniques de la Société ou la capacité des patients qui y participent à aller jusqu'au bout des essais, ou encore entraîner des dépôts de plaintes pour responsabilité vis-à-vis du produit. Ces types d'événements pourraient nuire grandement à la Société, à sa situation financière et à ses perspectives.

Si un ou plusieurs des candidats-médicaments de la Société obtenaient une autorisation de mise sur le marché et que par la suite la Société (ou d'autres personnes) identifiait des effets secondaires indésirables causés par ces médicaments ou des interactions négatives avec d'autres produits ou traitements (y compris, par exemple, suite à des interactions avec d'autres produits une fois mis sur le marché, tel qu'illustré dans la section intitulée « Interaction avec d'autres produits, susceptible de retarder ou d'interdire la commercialisation des candidats-médicaments de la Société »), un certain nombre de conséquences négatives d'importance pourraient en résulter :

- les autorités de réglementation pourraient retirer leur approbation du produit ;
- les autorités de réglementation pourraient exiger que des avertissements supplémentaires soient indiqués sur l'étiquette du produit ;
- la Société pourrait se voir imposer de créer un manuel présentant les risques des effets secondaires du produit lors de son administration à des patients ;
- la Société pourrait être poursuivie et tenue pour responsable du préjudice causé aux patients ; et
- la réputation de la Société pourrait en souffrir.

L'un quelconque de ces événements pourrait empêcher la Société d'exploiter ou de conserver une autorisation de mise sur le marché du candidat-médicament concerné s'il a été approuvé, et pourrait avoir des conséquences négatives importantes sur ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses flux de trésorerie ou ses résultats d'exploitation.

**4.3.2.** L'interaction avec d'autres produits peut retarder ou interdire la commercialisation des candidats-médicaments de la Société.

Les candidats-médicaments de la Société sont destinés à être utilisés en association avec certains autres produits. La Société entreprend des études pour définir les éventuels risques qui pourraient émaner de l'interaction de ses candidats-médicaments avec d'autres produits et traitements pris en même temps. A titre d'exemple, l'utilisation combinée de l'Imeglimine et de la metformine peut engendrer à l'avenir des toxicités addictives quand bien même la Société estime qu'il existe des différences mécanistiques suffisantes entre ces deux médicaments. Ces études, par nature, ne peuvent couvrir toutes les associations de médicaments possibles. De plus, les candidats-médicaments de la Société peuvent interagir négativement avec d'autres produits et traitements chez certaines populations non prises en compte dans les études de la Société. Du reste, ces interactions négatives peuvent apparaître seulement une fois que les médicaments, s'ils ont été approuvés, auront été mis sur le marché. Ces interactions peuvent avoir des effets secondaires intolérables ou non détectés, ou encore réduire ou anéantir l'efficacité des candidats-médicaments de la Société, ce qui pourrait limiter leurs possibilités de commercialisation, retarder leurs programmes de développement et par voie de conséquence, avoir un impact négatif important sur les activités de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses flux de trésorerie ou ses résultats d'exploitation.

**4.3.3.** Les retards, les suspensions et les interruptions définitives des essais cliniques pourraient entraîner pour la Société une augmentation des coûts, et retarder, voire compromettre sa capacité à générer des recettes.

Les essais cliniques sur les humains sont coûteux, longs et sont difficiles à concevoir, à réaliser et à finaliser. La réalisation des essais concernant l'Imeglimine ou les autres candidats-médicaments de la Société peut être retardée, suspendue ou interrompue définitivement en raison d'un certain nombre de facteurs, et notamment :

- le manque d'efficacité des candidats-médicaments pendant les essais cliniques ;
- des événements indésirables, des problèmes de sécurité ou des effets secondaires liés aux candidats-médicaments ou à leur formulation ;
- l'incapacité à lever des capitaux supplémentaires en quantité suffisante pour poursuivre les essais cliniques ou les programmes de développement, qui sont très onéreux ;
- la nécessité de séquencer les essais cliniques plutôt que de les conduire de façon concomitante afin d'économiser les ressources ;
- l'incapacité de la Société à conduire des essais cliniques conformes aux exigences réglementaires ;
- l'incapacité de la Société à fabriquer ou à obtenir en quantité suffisante de la part de tierces parties des matériaux servant aux études précliniques et aux essais cliniques ;
- des retards du fait des autorités gouvernementales ou de réglementations, ou des changements au niveau des exigences réglementaires, des politiques et des directives, y compris les changements rendus obligatoires dans le cadre de la conception des essais

cliniques, ou des demandes d'informations complémentaires sur les résultats des essais cliniques ;

- des retards pris dans l'enrôlement des patients, la variabilité du nombre et du type de patients disponibles pour des essais cliniques, et des taux de rétention de patients participant à des essais cliniques plus faibles que prévu ;
- la difficulté à surveiller les patients et à collecter leurs données si ces derniers ne maintiennent pas le contact après le traitement ; et
- la variation des interprétations des données de la Société et des obligations et exigences réglementaires de l'EMA, de la FDA, de la PMDA et d'autres autorités de réglementation.

Un grand nombre de ces facteurs peut enfin entraîner le refus de la demande de mise sur le marché de l'Imeglimine, du PXL770, du PXL065 ou encore des autres candidats-médicaments de la Société. Si celle-ci rencontre des retards, des suspensions ou des annulations dans le cadre d'un essai clinique, les perspectives commerciales du candidat-médicament concerné seront compromises, et la capacité de la Société à générer des recettes à partir de ses produits pourrait être retardée, ou ces recettes pourraient être réduites, ou pourraient ne pas se matérialiser.

**4.3.4.** L'évolution des exigences réglementaires et des directives émises par les autorités de réglementation, ou des événements imprévus survenant pendant les essais cliniques des candidats-médicaments de la Société pourraient impliquer de modifier les protocoles des essais cliniques ou de respecter des exigences supplémentaires dans le cadre des essais cliniques, ce qui entraînerait pour la Société une augmentation des coûts et pourrait retarder son programme de développement.

Des changements apportés aux exigences réglementaires, aux directives de la FDA ou de l'EMA, de la PMDA ou d'autres autorités de réglementation, ou des événements imprévus survenant pendant les essais cliniques de la Société pourraient contraindre la Société à modifier les protocoles des essais cliniques. Les autorités de réglementation pourraient par ailleurs imposer des exigences supplémentaires en matière d'essais cliniques. La modification des protocoles d'essais cliniques de la Société impliquerait de les soumettre à nouveau à l'EMA, à la FDA, à la PMDA, aux organismes de réglementation nationaux des essais cliniques et au comité d'examen institutionnel (Institutional Review Board ou IRB), pour revue et approbation, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur le coût, les délais ou la réussite d'un essai clinique. La réalisation de ces événements peut conduire à une augmentation des coûts d'obtention et de maintien des autorisations réglementaires, limiter la valeur économique d'un candidat-médicament, entraîner des retards dans la réalisation des essais cliniques, ou contraindre la Société à y mettre fin ou à effectuer des essais cliniques supplémentaires, ce qui pourrait être préjudiciable aux perspectives commerciales de ses candidats-médicaments, et sa capacité à générer des recettes à partir de ses produits pourra s'en trouver retardée.

**4.3.5.** Si la Société, ses partenaires actuels ou d'éventuels partenaires futurs, subissent des retards ou rencontrent des difficultés pour enrôler des patients dans des essais cliniques, l'obtention des autorisations réglementaires nécessaires pourrait être retardée ou empêchée.

La Société, ses partenaires actuels ou d'éventuels futurs partenaires, pourraient ne pas être en mesure d'initier ou de poursuivre les essais cliniques de ses candidats-médicaments ou des éventuels futurs candidats-médicaments que la Société, ses partenaires actuels ou d'éventuels futurs partenaires, seraient susceptibles de développer, si la Société, ses partenaires actuels ou d'éventuels partenaires

futurs, ne pouvaient identifier et enrôler un nombre suffisant de patients éligibles pour participer aux essais cliniques, particulièrement dans le cadre du traitement de la NASH pour lequel un grand nombre d'acteurs sont présents pour un nombre limité de centre d'études (se référer à la Section 4.4.5 « Il existe de nombreux concurrents sur le marché pour les traitements thérapeutiques des pathologies du métabolisme » du présent document de référence). L'enrôlement des patients est un aspect déterminant de la coordination des essais cliniques, et dépend de nombreux facteurs, notamment :

- la taille et la nature de la population de patients ;
- la gravité de la maladie faisant l'objet de l'étude ;
- la disponibilité de thérapeutiques homologuées pour la maladie concernée ;
- la proximité des patients des sites cliniques ;
- les critères d'éligibilité pour l'essai ;
- la conception de l'essai clinique ;
- les efforts déployés pour faciliter l'enrôlement de patients dans les délais ;
- les essais cliniques concurrents ; et
- la perception des cliniciens et des patients des éventuels avantages et risques présentés par les médicaments étudiés par rapport aux autres traitements existants, y compris les nouveaux médicaments qui pourraient être approuvés pour des indications similaires.

En outre, la Société peut avoir des difficultés à retenir des patients pour participer à des essais cliniques en lien avec ses candidats-médicaments. Une fois recrutés, les patients enrôlés dans ces essais peuvent interrompre leur participation ou y mettre fin comme ils le souhaitent, et à tout moment. Si de trop nombreux patients se retirent d'un essai, l'analyse des résultats peut ne pas avoir une portée statistiquement significative.

L'incapacité de la Société, de ses partenaires actuels ou d'éventuels futurs partenaires, à recruter et à retenir un nombre de patients suffisants pour ses essais cliniques, ou pour ceux de ses partenaires, pourrait engendrer d'importants retards ou obliger la Société (ou ses partenaires) à abandonner un ou plusieurs de ses essais cliniques, particulièrement dans le cadre du traitement de la NASH (notamment se référer à la Section 4.4.5 « Il existe de nombreux concurrents sur le marché pour les traitements thérapeutiques des pathologies du métabolisme » du présent document de référence). Les retards pris dans le recrutement de patients pour ses essais cliniques (ou ceux de ses partenaires) pourraient entraîner une augmentation des coûts, des retards ou l'interruption du développement et des procédures d'approbation des candidats-médicaments, et compromettre la capacité de la Société (ou celle de ses partenaires actuels ou d'éventuels futurs partenaires) à démarrer la commercialisation de ses candidats-médicaments et à générer des recettes, ce qui pourrait faire baisser la valeur de la Société et limiter ses capacités de financement.

**4.3.6.** L'échec clinique peut se produire à toute étape du développement clinique. Les résultats d'essais cliniques antérieurs ne sont pas nécessairement prédictifs des résultats, et un candidat-médicament que la Société améliore à travers des essais cliniques peut ne pas donner de bons résultats lors d'essais cliniques ultérieurs, ou bien ne pas être approuvé par les autorités de réglementation.

L'échec clinique peut se produire à toute étape du développement clinique de la Société. Les essais cliniques peuvent donner des résultats négatifs ou peu concluants, et la Société peut décider, ou les autorités de réglementation peuvent lui imposer d'effectuer des essais cliniques ou des études

précliniques complémentaires. En outre, des études précliniques et des essais cliniques de départ qui ont donné de bons résultats ne garantissent pas que les futurs essais cliniques donneront les mêmes résultats ou fourniront les informations attendues pour démontrer l'efficacité et la sécurité d'un candidat-médicament. Dans l'industrie pharmaceutique, un certain nombre de sociétés, y compris celles qui ont plus de moyens et d'expérience que la Société, ont subi d'importants revers lors d'essais cliniques de phase III, même après avoir enregistré des résultats prometteurs au cours des premiers essais cliniques, et la Société pourrait être confrontée aux mêmes types de problèmes. La conception d'un essai clinique peut déterminer si ses résultats viendront étayer l'approbation d'un produit, et les défauts de conception d'un essai clinique peuvent ne pas apparaître avant que l'essai clinique soit déjà bien avancé. De plus, les données obtenues à partir des essais cliniques et des études précliniques peuvent donner lieu à des interprétations et à des analyses différentes. Beaucoup de sociétés qui pensaient que leurs candidats-médicaments avaient obtenu des résultats satisfaisants au cours des études précliniques et des essais cliniques n'ont toutefois pas réussi à obtenir une autorisation de mise sur le marché pour ces candidats-médicaments. Quand bien même la Société, ou l'un quelconque de ses partenaires actuels ou futurs, estime que les résultats des essais cliniques menés sur ses candidats-médicaments garantissent l'autorisation de leur mise sur le marché, l'EMA, la FDA, la PMDA ou d'autres autorités de réglementation peuvent ne pas être du même avis et ne pas accorder d'autorisation de mise sur le marché aux candidats-médicaments de la Société.

Dans certains cas, il peut y avoir des écarts importants entre les résultats de différents essais cliniques relatifs à la sécurité ou à l'efficacité d'un même candidat-médicament en raison de nombreux facteurs, en ce compris des changements apportés aux procédures d'essais exposées dans les protocoles, des différences de type et de taille de population de patients, des changements de dosage ou du respect de la posologie et d'autres protocoles d'essais cliniques, ainsi que le taux d'abandon parmi les participants à l'essai clinique. Si la Société ne parvient pas à obtenir des résultats positifs au cours des essais cliniques de ses candidats-médicaments, le programme de développement, l'approbation des autorités de réglementation et les perspectives de commercialisation de ses candidats-médicaments les plus avancés et corrélativement, ses perspectives commerciales et financières, seront impactés négativement.

Si la commercialisation des candidats-médicaments de la Société n'est pas approuvée par les autorités gouvernementales compétentes, celle-ci ne pourra pas les commercialiser. La Commission Européenne (suite à un examen mené par l'EMA) en Europe, la FDA aux États-Unis, la PMDA au Japon et les autorités de réglementation équivalentes dans les autres juridictions doivent approuver les nouveaux candidats-médicaments ou les nouvelles cibles biologiques avant que ces médicaments ne soient commercialisés, mis sur le marché, que leur promotion soit faite ou que leur vente soit initiée dans ces territoires. La Société doit fournir à ces autorités de réglementation des informations obtenues à partir d'études précliniques et d'essais cliniques qui démontrent que le candidat-médicament est sûr et efficace pour une indication définie préalablement à l'approbation de sa distribution commerciale. Les essais cliniques sont onéreux, difficiles à concevoir et à mettre en œuvre, peuvent prendre plusieurs années à être finalisés et leur résultat est fondamentalement incertain. La Société doit fournir des informations afin de garantir l'identité, la puissance, la qualité et la pureté de la substance médicamenteuse et du produit pharmaceutique. Elle doit également garantir aux autorités de réglementation que les caractéristiques et que les performances des lots cliniques seront immanquablement reproduites dans les lots commercialisés. La Société a orienté son développement et a prévu de concentrer ses efforts de mise sur le marché en Europe, aux États-Unis et au Japon. Cependant, les procédures selon lesquelles les autorisations réglementaires sont obtenues auprès de l'EMA, de la FDA et de la PMDA pour mettre sur le marché et vendre un nouveau produit sont complexes, prennent un certain nombre d'années et supposent d'y consacrer des

dépenses et des ressources importantes. La Société ne peut garantir que ses candidats-médicaments recevront l'approbation de l'EMA, de la FDA ou de la PMDA. Quand bien même la Société obtiendrait l'autorisation de commercialiser l'un de ses candidats-médicaments sur un grand marché pharmaceutique comme les États-Unis, l'Europe ou le Japon, elle pourrait ne jamais obtenir l'autorisation de commercialiser ses candidats-médicaments sur d'autres grands marchés, en raison des différences qui existent entre les procédures d'homologation ou autres raisons, ce qui pourrait restreindre la capacité de la Société à réaliser tout son potentiel commercial.

Les retards dans l'obtention de telles autorisations ou l'impossibilité d'obtenir celles-ci sur l'un des marchés de la Société ou sur l'ensemble de ses marchés pour un candidat-médicament donné pourraient résulter en une perte des coûts de développement, une perte de la valeur commerciale du candidat-médicament et de la propriété intellectuelle qui s'y rapporte, ainsi qu'en l'impossibilité de commercialiser largement le produit auprès du public, ce qui, par voie de conséquence, pourrait avoir des effets négatifs importants sur les activités de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses flux de trésorerie ou ses résultats d'exploitation.

#### 4.3.7. L'environnement réglementaire des médicaments de la Société peut changer.

La Société évolue dans un secteur d'activité particulièrement réglementé, et la réglementation sur certains des marchés-clés de la Société, en ce compris les États-Unis, l'Europe et le Japon, est soumise à une évolution permanente. Cette évolution pourrait se traduire par une limitation des indications pour lesquelles la Société est autorisée à commercialiser ses médicaments, ou purement et simplement empêcher cette commercialisation. Le coût de la mise en conformité vis-à-vis de la nouvelle réglementation applicable est important et ne fait que croître. Si cette tendance persiste, elle pourrait réduire la valeur économique des nouveaux médicaments de la Société.

A titre d'exemple, certaines autorités de réglementation, et plus particulièrement la FDA, ont imposé des obligations de plus en plus lourdes d'apport d'informations destinées à prouver l'efficacité et la sécurité d'un candidat-médicament. Ces exigences ont réduit le nombre de candidats-médicaments répondant aux critères d'approbation des demandes relatives aux nouveaux médicaments (New Drug Applications ou « NDA ») ou aux autorisations de commercialisation, et en conséquence, le nombre de produits autorisés. Les produits commercialisés sont également soumis à une réévaluation régulière du rapport bénéfice-risque une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée. La découverte de problèmes non identifiés au cours de la phase de recherche peut entraîner des restrictions de commercialisation, la suspension du produit ou son retrait, ainsi qu'un risque plus important de poursuites judiciaires.

Compte-tenu du degré d'avancement du développement de l'Imeglimine et de la proximité de sa mise sur le marché au Japon, un changement de réglementation de la PMDA pourrait également entraîner un décalage important des dernières étapes du développement de l'Imeglimine et de sa commercialisation, ce qui aurait un impact important sur les activités de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses flux de trésorerie ou ses résultats d'exploitation.

Si la Société ne parvenait pas à se conformer à ces réglementations et changements de réglementation, elle pourrait être soumise à d'importantes pénalités sous forme d'amendes, de rappels de produits, de restrictions de commercialisation, de suspension temporaire ou permanente de ses opérations, et à des procédures civiles ou pénales. Une telle situation pourrait avoir un effet préjudiciable important sur les activités de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses flux de trésorerie ou ses résultats d'exploitation.

Par ailleurs, compte-tenu du contexte actuellement défavorable aux Etats-Unis et en raison de la fermeture gouvernementale (« Shutdown ») notamment de la FDA intervenue en début d'année 2019 et qui pourrait se reproduire, la Société ne peut exclure que le traitement par la FDA des dossiers d'enregistrement déposés par la Société pour la poursuite des études cliniques de ses candidats-médicaments soit ralenti. En effet, la fermeture gouvernementale, notamment de la FDA, peut avoir un impact significatif sur la capacité de la FDA à répondre à la Société dans les délais prévus concernant les dossiers d'enregistrement déposés par la Société pour la poursuite des études cliniques de ses candidats-médicaments. Une telle situation pourrait avoir un effet préjudiciable important sur les activités de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses flux de trésorerie ou ses résultats d'exploitation.

Enfin, en ce qui concerne son candidat-médicament PXL065, la Société a prévu de suivre une procédure accélérée de soumission d'un NDA, dans le cadre de l'article 505(b)(2) de la loi U.S. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (« FDCA »). Il s'agit d'un processus réglementaire particulier applicable aux nouveaux candidats-médicaments modifiant un produit pharmaceutique déjà approuvé par la FDA. Cette approche permettrait à la Société, dans certaines conditions, de réaliser moins d'études précliniques et/ou cliniques nécessaires à l'autorisation de mise sur le marché du PXL065, accélérant ainsi le processus réglementaire et clinique et réduisant les coûts de développement. Toutefois, la Société ne peut exclure que la FDA refuse l'application du processus accéléré de l'article 505(b)(2) de la loi FDCA, ce qui impliquerait un retour à la procédure classique de soumission du NDA à la FDA et en conséquence, un décalage du calendrier initialement prévu. Ceci pourrait avoir un impact négatif important sur les activités de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses flux de trésorerie ou ses résultats d'exploitation.

**4.3.8.** La Société est soumise à la législation et à la réglementation en vigueur dans le domaine de la santé, ce qui peut nécessiter des mesures importantes en matière de conformité et l'exposer, entre autres, à des sanctions pénales, des pénalités civiles, des dommages-intérêts de nature contractuelle, une atteinte à la réputation et une baisse du bénéfice.

Les professionnels de santé, notamment les médecins, joueront un rôle essentiel dans la recommandation et la prescription des produits de la Société, s'ils sont autorisés. Compte tenu de ses opérations avec ces professionnels et les organismes payeurs, ainsi que de ses diverses activités commerciales, la Société sera soumise à la législation et la réglementation applicables dans le domaine de la santé, notamment en matière de fraude et d'abus. Ces textes pourront limiter les relations et les accords financiers ou commerciaux dans le cadre desquels la Société effectue des travaux de recherche, commercialise, vend et distribue ses médicaments, sous réserve d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché. Les limitations découlant de la législation et la réglementation en vigueur dans le domaine de la santé aux États-Unis, à l'échelle fédérale et des États, et dans les autres pays, sont notamment les suivantes :

- la loi fédérale américaine relative à la lutte contre les paiements illicites (*U.S. Federal Anti-Kickback Statute*), qui interdit notamment aux personnes physiques ou morales de solliciter, d'offrir, de recevoir ou de fournir, en toute connaissance de cause, une rémunération, en ce compris un paiement illicite, un dessous de table ou une remise, directement ou indirectement, en numéraire ou en nature, en contrepartie ou aux fins d'encourager ou de récompenser la recommandation à une personne – ou l'achat ou la location, la commande ou le conseil – d'un produit, d'un article, d'un dispositif ou d'un service pouvant être pris en charge au titre des systèmes fédéraux d'aide médicale ;

- les lois civiles et pénales en matière de lutte contre la fraude et de pénalités civiles, en vigueur aux États-Unis, à l'échelle fédérale, telles que la loi civile relative à la lutte contre la fraude (*civil False Claims Act*), qui imposent aux personnes physiques et morales des sanctions civiles et pénales – notamment celles prononcées dans le cadre d'actions engagées par des personnes privées agissant pour le compte de l'État fédéral au titre d'une fraude contre ce dernier (*civil whistleblower or qui tam actions*) – pour, en toute connaissance de cause, avoir présenté ou fait présenter des demandes d'indemnisation inexactes ou frauduleuses, ou avoir fait une déclaration inexacte afin d'éviter, de diminuer ou de dissimuler une obligation de paiement en faveur de l'État fédéral ;
- la loi fédérale américaine de 1996 relative à la transférabilité et à la responsabilité en matière d'assurance maladie (*Health Insurance Portability and Accountability – HIPAA*), qui a donné naissance à d'autres lois pénales fédérales imposant une responsabilité civile et pénale pour, entre autres, avoir exécuté ou tenté d'exécuter un plan visant à frauder un régime d'assurance maladie ou avoir, en toute connaissance de cause, falsifié, omis ou dissimulé un élément important ou fait des déclarations inexactes en matière de santé ;
- l'HIPAA, telle que modifiée par la loi relative aux technologies de l'information pour la santé clinique et économique (*Health Information Technology for Economic and Clinical Health (HITECH) Act*), et ses règlements d'application, qui imposent certaines obligations aux entités concernées et à leurs partenaires commerciaux, notamment des stipulations contractuelles impératives, concernant la confidentialité, la sécurité et la communication de données de santé à caractère personnel ;
- la législation et la réglementation similaires de tout État fédéré américain ou autre pays, telles que les lois relatives à la lutte contre les paiements illicites et contre la fraude, applicables aux produits ou aux services remboursés par un payeur tiers (ex. : assureurs privés), les lois des États fédérés américains relatives à la promotion et/ou à la transparence dont le champ d'application aux fabricants peut être plus important que celui des obligations fédérales, les lois des États fédérés américains obligeant les sociétés biopharmaceutiques à respecter les normes volontaires de l'industrie biopharmaceutique et la réglementation fédérale en matière de conformité et les lois des États fédérés américains régissant la confidentialité et la sécurité des données de santé dans certains cas, souvent très différentes les unes des autres et dont les effets peuvent être différents de ceux de l'HIPAA, compliquant ainsi la mise en place de mesures en matière de conformité.

Il sera probablement coûteux de veiller au respect de la législation et de la réglementation en vigueur dans le domaine de la santé pour l'ensemble des accords commerciaux conclus par la Société avec des tiers. Il se peut que l'administration décide que les pratiques commerciales de la Société ne respectent pas la législation, la réglementation et la jurisprudence, applicables à ce jour ou à l'avenir, en matière de fraude, d'abus et autres dans le domaine de la santé. S'il était estimé que la Société ne respectait pas l'une de ces lois ou l'un de ces règlements, elle s'exposerait à de lourdes sanctions pénales, civiles ou administratives, telles que le paiement de dommages-intérêts, d'amendes, l'exclusion des systèmes d'aide médicale financés par l'État, le paiement de dommages-intérêts de nature contractuelle, une atteinte à sa réputation, des restrictions visant ses activités, etc. La survenance d'un tel événement pourrait être fortement préjudiciable pour la Société. S'il est estimé que les médecins ou les autres prestataires ou entités avec lesquels la Société est appelée à avoir des relations d'affaires ne respectent pas la législation applicable, ils s'exposeront à des sanctions pénales, civiles ou administratives, telles qu'une exclusion des systèmes d'aide médicale financés par l'État.

## 4.4. Risques liés à la commercialisation des candidats-médicaments et au marché de la Société

- 4.4.1. Si la Société réussit à obtenir des autorisations de commercialisation de ses candidats-médicaments, les conditions imposées par ces autorisations et la réglementation en cours applicable à ses médicaments pourraient limiter la manière dont la Société commercialise ses médicaments, ce qui pourrait sérieusement altérer sa capacité à générer des recettes.

Si la Société réussit à obtenir une autorisation réglementaire pour un candidat-médicament, cette autorisation pourrait être soumise à des conditions qui limitent la commercialisation du médicament ou désavantagent le médicament par rapport à la concurrence de thérapies alternatives. A titre d'exemple, une autorisation réglementaire peut limiter les indications pour lesquelles la Société peut commercialiser le médicament, ou la population de patients à qui ce médicament peut être administré, ou peut imposer à la Société d'ajouter un avertissement sur l'étiquette et l'emballage de son médicament. Les médicaments porteurs d'avertissements indiqués dans des encadrés bien visibles sont soumis à une réglementation plus restrictive en matière de publicité que les médicaments sans avertissement. Ces restrictions pourraient compliquer encore davantage la commercialisation des candidats-médicaments. Par conséquent, en supposant que la Société obtienne une autorisation de mise sur le marché pour un ou plusieurs de ses candidats-médicaments, la Société continuerait à consacrer des ressources à des enjeux de conformité à la réglementation.

- 4.4.2. Tous les candidats-médicaments pour lesquels la Société obtient une autorisation de mise sur le marché pourraient être soumis, après leur commercialisation, à des restrictions ou à leur retrait du marché, et la Société pourrait être soumise à des pénalités importantes si elle ne respectait pas les exigences réglementaires ou si elle rencontrait des problèmes inattendus avec ses médicaments après la délivrance de l'autorisation.

Pour tous les candidats-médicaments pour lesquels la Société obtiendrait une autorisation de mise sur le marché, les procédés de fabrication, les études postérieures à cette autorisation, les mesures, l'étiquetage, la publicité et les actions promotionnelles, seront continuellement soumis aux exigences et aux contrôles de l'EMA, de la FDA, de la PMDA et d'autres autorités de réglementation. Ces instances exigent notamment la soumission d'informations et de rapports concernant la sécurité et le suivi de la commercialisation, l'établissement de registres et de référencements, le respect de certaines règles concernant la fabrication, le contrôle qualité, l'assurance qualité, la tenue des dossiers et des documents correspondants, la distribution d'échantillons aux médecins et la tenue des comptes. Même si l'autorisation de commercialiser un candidat-médicament est accordée, cette autorisation peut être soumise à des limitations au niveau des indications d'utilisation pour lesquelles le produit peut être commercialisé, ou à certaines conditions pour pouvoir être délivré, notamment lorsque la FDA oblige à mettre en place une stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques (Risk Evaluation and Mitigation Strategy ou REMS) pour garantir que les bénéfices d'un médicament ou d'un produit biologique sont plus importants que les risques qu'il peut présenter.

L'EMA, la FDA et la PMDA peuvent également exiger la réalisation d'études ou d'essais cliniques coûteux après la mise sur le marché et obliger à surveiller la sécurité et l'efficacité d'un produit en effectuant des études d'observation à long terme sur l'exposition naturelle. La FDA et d'autres instances, notamment le Ministère de la Justice américain, réglementent et surveillent étroitement la commercialisation et la promotion des produits après la délivrance d'une autorisation pour garantir

qu'ils sont uniquement fabriqués, commercialisés et distribués pour les indications approuvées et conformément aux dispositions de l'étiquetage qui a été validé. Toute violation de la loi fédérale américaine sur l'alimentation, les médicaments et les cosmétiques (FDCA), et d'autres aspects de la législation, comme la loi sur les réclamations non fondées (False Claims Act), relative à la promotion et à la publicité des médicaments délivrés sur ordonnance, peut entraîner des enquêtes ou des allégations de violations des lois fédérales et étatiques américaines sur la fraude et les abus en matière de soins de santé et des lois étatiques sur la protection des consommateurs.

**4.4.3.** Quand bien même la Société parvenait à finaliser les essais cliniques de ses candidats-médicaments, ces derniers pourraient ne pas être commercialisés avec succès pour d'autres raisons.

Quand bien même la Société parvenait à finaliser les essais cliniques d'un ou plusieurs de ses candidat(s)-médicament(s), ces derniers pourraient ne pas être commercialisés avec succès pour d'autres raisons, en ce compris :

- la non-obtention des autorisations réglementaires requises pour les commercialiser en tant que médicaments ;
- le fait d'être soumis à des droits de propriété détenus par des tiers ;
- la non-obtention de l'autorisation des autorités de réglementation pour fabriquer les médicaments ;
- le fait qu'il soit difficile ou onéreux de les fabriquer à l'échelle industrielle ;
- l'existence d'effets secondaires négatifs réduisant leur utilisation ;
- l'existence d'interactions négatives avec d'autres produits ou traitements ;
- le fait de ne pas parvenir à concurrencer efficacement les produits ou les traitements commercialisés par les concurrents ; ou
- le fait de ne pas parvenir à démontrer que les bénéfices à long terme des médicaments sont plus nombreux que les risques qu'ils peuvent présenter.

**4.4.4.** Quand bien même les candidats-médicaments de la Société seraient commercialisés, ils pourraient ne pas atteindre le niveau d'acceptation sur le marché fixé par les médecins, les patients, les prescripteurs de soins de santé, les tiers payants ou la communauté médicale en général, nécessaire à un succès commercial.

Jusqu'à présent, la Société n'a jamais commercialisé de produits, et quand bien même la commercialisation et la vente de l'un de ses candidats-médicaments seraient approuvées par les autorités de réglementation compétentes, ce médicament pourrait néanmoins ne pas être suffisamment accepté sur le marché par les médecins, les patients, les prescripteurs de soins de santé, les tiers payants et d'autres intervenants du milieu médical.

Quand bien même la communauté médicale accepterait un produit aussi sûr et efficace pour les utilisations indiquées, les médecins peuvent choisir de limiter l'utilisation de ce produit si la Société ne parvient pas à démontrer, sur la base de l'expérience, des données cliniques, du profil des effets secondaires et d'autres facteurs, que son produit est meilleur que tout autre produit ou traitement existant. La Société ne peut prévoir le degré d'acceptation sur le marché d'un candidat-médicament

qui a reçu une autorisation de mise sur le marché, qui dépendra d'un certain nombre de facteurs, en ce compris mais de manière non limitative :

- la démonstration de l'efficacité clinique et de la sécurité du produit, et la perception de ses bienfaits thérapeutiques par les prescripteurs et par les patients ;
- l'étiquetage approuvé pour le produit et les éventuels avertissements qui devront y figurer ;
- la possibilité de l'apparition d'effets secondaires et d'interactions défavorables ;
- la facilité d'utilisation du produit, en particulier en ce qui concerne son mode d'administration ;
- les avantages et les inconvénients du produit comparé aux autres traitements ;
- la capacité de la Société à convaincre la communauté médicale de la sécurité et de l'efficacité du produit ;
- le prix de vente du produit sur le marché par rapport aux traitements concurrents ;
- l'existence d'une couverture sociale et de remboursements adéquats de la part d'instances gouvernementales et autres tiers payants, et la disposition des patients à financer une partie des coûts ou le produit lui-même si le remboursement du tiers payant est restreint ou inexistant ;
- la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication scientifique ;
- le soutien des leaders d'opinion dans le domaine des pathologies du métabolisme ; et
- le développement d'un ou de plusieurs produits concurrents pour la même indication.

Si l'un ou plusieurs des médicaments de la Société n'étaient pas acceptés par le marché pour l'une des raisons précédemment évoquées, ou pour une autre raison, dans une ou plusieurs juridictions, cela pourrait nuire à la rentabilité et à la commercialisation de ce ou de ces médicament(s), ce qui, par voie de conséquence, aurait des effets négatifs importants sur les activités de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses flux de trésorerie ou ses résultats d'exploitation.

#### 4.4.5. Il existe de nombreux concurrents sur le marché pour les traitements thérapeutiques des pathologies du métabolisme.

Les industries biotechnologique et pharmaceutique sont extrêmement compétitives et soumises à des changements technologiques rapides et importants, à mesure que les chercheurs développent leur compréhension des maladies et de nouvelles technologies et traitements associés. Beaucoup de laboratoires biopharmaceutiques, de sociétés de biotechnologie, d'institutions, d'universités et d'autres unités de recherche sont activement engagés dans la découverte, la recherche, le développement et la commercialisation de solutions thérapeutiques pour traiter les pathologies du métabolisme, ce qui en font des domaines d'intervention très concurrentiels. Dans le secteur de la Société, l'efficacité et la sécurité des produits, la qualité et l'envergure de la technologie employée dans une entreprise, les compétences de ses collaborateurs, sa capacité à recruter et à retenir des talents, la coordination et la portée des autorisations réglementaires, les taux de remboursement de sécurité sociale et le prix de vente moyen des produits, la disponibilité des matières premières et la capacité de fabrication qualifiée, les coûts de fabrication, les droits de propriété intellectuelle, les brevets et leur protection, ainsi que les compétences commerciales et marketing, sont des facteurs de compétitivité importants. Dans la mesure où la concurrence est intense dans son secteur d'activité, la Société ne peut pas garantir que les produits qu'elle parviendra à développer seront cliniquement supérieurs ou scientifiquement préférables aux produits développés ou présentés par ses

concurrents, et particulièrement en ce qui concerne le traitement de la NASH pour laquelle de nombreux produits concurrents de ceux de la Société sont en cours de développement et pourraient arriver sur le marché avant les produits de la Société (se référer au Chapitre 6 « Aperçu des Activités » du présent document de référence).

De plus, des retards importants dans le développement des candidats-médicaments de la Société pourraient permettre à ses concurrents de parvenir à obtenir des approbations de la part de l'EMA, de la FDA, de la PMDA ou d'autres autorisations réglementaires plus rapidement que la Société, ce qui la désavantagerait fortement au niveau concurrentiel et l'empêcherait d'obtenir des droits de commercialisation exclusifs.

De surcroît, les concurrents de la Société pourraient se servir de leurs technologies plus efficacement pour développer des produits concurrents. De nombreuses sociétés concurrentes de la Société disposent de ressources financières bien plus importantes et d'une expertise en matière de recherche et de développement, de fabrication, d'études précliniques, d'obtention d'autorisations réglementaires, et de commercialisation, et particulièrement en ce qui concerne le traitement de la NASH. Dans les industries pharmaceutique et biotechnologique, les fusions et acquisitions peuvent concentrer encore davantage les ressources autour d'un nombre restreint de ses concurrents. Les sociétés plus petites ou plus récentes peuvent aussi s'avérer être des concurrentes sérieuses, surtout lorsqu'elles passent des accords de partenariat avec d'importantes sociétés bien établies. Ces sociétés sont également en concurrence avec la Société dans le recrutement et la rétention de personnel scientifique et d'encadrement qualifié, dans la création de sites d'essais cliniques et dans l'enrôlement de patients pour des essais cliniques, ainsi que dans l'acquisition de technologies complémentaires ou nécessaires pour les programmes de la Société.

Par ailleurs, un certain nombre de traitements chirurgicaux et d'autres thérapies alternatives pour combattre les pathologies du métabolisme font l'objet de recherches et sont à divers stades d'avancement. Si ces thérapies s'avéraient efficaces, elles pourraient réduire la part de marché des médicaments de la Société. En outre, il n'existe aucune garantie que les concurrents de la Société ne déploieront pas de ressources plus importantes pour compromettre les chances de la Société et celles de ses candidats-médicaments.

Si l'une des situations précédemment évoquées se présentait, elle pourrait avoir un véritable impact sur la capacité de la Société à générer des bénéfices à partir de ses médicaments et par voie de conséquence, cela pourrait avoir des effets négatifs importants sur ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses flux de trésorerie ou ses résultats d'exploitation.

**4.4.6.** La croissance future de la Société dépend, en partie, de sa capacité à pénétrer certains marchés, sur lesquels elle devrait faire face à des contraintes réglementaires, des risques et aléas additionnels.

La réussite future de la Société dépendra, en partie, de sa capacité à commercialiser ses candidats-médicaments aux États-Unis, au Japon et en Europe, et en dehors de ces marchés. Si la Société commercialise ses candidats-médicaments sur d'autres marchés, elle sera confrontée à des risques et à des aléas supplémentaires, tels que notamment :

- la faiblesse de l'économie, notamment l'inflation, ou l'instabilité politique de certaines économies et de certains marchés ;

- le poids des exigences réglementaires, fiscales, comptables et juridiques étrangères complexes et changeantes, qui varient d'un pays à l'autre ;
- des pratiques médicales et des coutumes différentes qui influent sur l'acceptation des produits dans ces pays ;
- les droits de douane et les barrières commerciales ;
- d'autres mesures de protection commerciale, les conditions d'octroi des licences d'importation ou d'exportation, ou d'autres mesures restrictives émises par les gouvernements de ces pays ;
- des délais plus longs de recouvrement des créances ;
- des délais d'expédition plus longs ;
- le respect des lois sur la fiscalité, l'emploi, l'immigration et le travail pour les collaborateurs vivant ou travaillant à l'étranger ;
- les incertitudes concernant l'emploi dans des pays dont l'environnement social est instable ;
- la barrière de la langue pour les formations techniques ;
- une protection limitée des droits de propriété intellectuelle dans certains pays, et la prévalence des alternatives génériques dans les traitements ;
- les fluctuations des taux de change des devises étrangères et les contrôles de devises ;
- des régimes de remboursement incertains, hétérogènes et potentiellement non adaptés aux médicaments de la Société ; et enfin
- l'interprétation des dispositions contractuelles régies par les lois étrangères en cas de différend contractuel.

Les ventes des médicaments de la Société sur certains marchés pourraient aussi être négativement affectées par l'imposition de contrôles gouvernementaux, par l'instabilité politique et économique, par les restrictions des échanges commerciaux et par des modifications des droits de douane.

**4.4.7.** En cas d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché du troisième candidat-médicament de la Société, le PXL065, la Société devra verser une partie des revenus liés à la commercialisation du PXL065 à DeuteRx.

La Société a conclu un accord de collaboration avec DeuteRx dans le cadre de l'acquisition du PXL065 (initialement sous le nom de DRX-065) et aux termes duquel la Société s'est engagée à honorer certains engagements décrits à la section 22.4 « Contrat avec DeuteRx » du présent document de référence. La Société s'est notamment engagée à verser à DeuteRx une partie des revenus qui seront liés à la commercialisation du PXL065.

Ainsi, en supposant que la Société obtienne une autorisation de mise sur le marché du PXL065 et en conséquence, qu'elle soit en mesure de commercialiser le PXL065, la Société serait dans l'obligation de reverser des redevances assises sur le chiffre d'affaires lié à la commercialisation du PXL065 à DeuteRx, ce qui limitera la capacité de la Société à générer des bénéfices à partir du PXL065.

## 4.5. Risques liés à l'activité de la Société

- 4.5.1.** Dans le cadre de son développement, la Société pourrait rencontrer des difficultés pour gérer sa croissance entraînant ainsi une perturbation de ses activités.

La Société compte 41 salariés au 28 février 2019. La Société prévoit de connaître une augmentation importante de son effectif et un fort développement de ses activités, notamment dans les domaines du développement de produits, des affaires réglementaires, des affaires cliniques et de la fabrication.

Afin de gérer le développement et la croissance visés, notamment l'éventuelle commercialisation des candidats-médicaments en Europe, aux États-Unis et au Japon, la Société doit continuer à mettre en place et à améliorer ses systèmes opérationnels, financiers et de gestion, développer sa structure et continuer à recruter et à former du personnel qualifié. Compte tenu de la limitation de ses moyens financiers et de l'expérience limitée de son équipe dirigeante dans la gestion d'une société prévoyant une telle croissance, la Société pourrait ne pas être en mesure de gérer efficacement le développement de ses activités ou de recruter et de former du personnel qualifié. Le développement de ses activités peut entraîner des coûts importants et la réaffectation de ses ressources à la gestion et au développement de l'entreprise. L'incapacité à gérer la croissance pourrait retarder l'exécution des plans d'affaires de la Société ou perturber ses activités. Si l'équipe dirigeante de la Société ne parvient pas à gérer efficacement le développement et la croissance prévue, les dépenses pourraient être plus élevées que celles anticipées, sa capacité à générer ou à augmenter ses revenus pourrait être diminuée et la Société pourrait ne pas être en mesure d'appliquer sa stratégie d'entreprise. Les futurs résultats financiers de la Société et sa capacité à commercialiser ses candidats-médicaments, si ceux-ci sont autorisés, et à affronter efficacement la concurrence dépendront en partie de la capacité de la Société à gérer efficacement son développement et sa croissance futurs.

- 4.5.2.** Le succès de la Société dépend de sa capacité à retenir ses dirigeants clés et à attirer, retenir et motiver du personnel qualifié.

Le succès de la Société dépend largement du travail, de l'expertise et des compétences techniques et d'encadrement des membres de son équipe dirigeante, notamment Thomas Kuhn, son directeur général. La perte momentanée ou définitive de l'une de ces personnes clés serait fortement préjudiciable à la Société.

Le recrutement et la fidélisation de personnel scientifique, clinique, commercial, de production et d'encadrement qualifié seront également essentielles pour la réussite de la Société, notamment lors de son développement, pour acquérir de nouvelles compétences, telles que la production, l'assurance qualité et les affaires réglementaires et médicales. La perte de l'équipe dirigeante de la Société, ou d'autres salariés clés, pourrait compromettre la réalisation des objectifs de la Société en matière de recherche, de développement et de commercialisation et nuire gravement à la capacité de la Société à déployer avec succès sa stratégie d'entreprise. En outre, il pourrait être long et difficile de remplacer des dirigeants ou des salariés clés en raison du peu de personnes qui disposent, dans le secteur de la Société, de l'étendue des compétences et de l'expérience requises pour réussir à développer des candidats-médicaments, obtenir l'autorisation de leur mise sur le marché et les commercialiser avec succès. La Société pourrait ne pas être en mesure de recruter, former, retenir ou motiver ce personnel clé à des conditions acceptables, compte tenu de la concurrence existant entre les nombreuses entreprises pharmaceutiques et sociétés de biotechnologie pour des profils de ce type.

La Société est également confrontée à une forte concurrence pour recruter du personnel scientifique et clinique auprès d'autres sociétés, d'universités et d'instituts de recherche. Par ailleurs, la Société fait appel à des consultants et des conseillers, notamment des conseillers scientifiques et cliniques, pour l'aider à élaborer sa stratégie en matière de recherche, de développement et de commercialisation. Les consultants et conseillers de la Société peuvent être employés par d'autres employeurs et avoir des obligations découlant de contrats de conseil conclus avec d'autres sociétés susceptibles de limiter leur disponibilité pour la Société.

Si la Société ne peut continuer à attirer et à retenir du personnel hautement compétent, la fabrication et la commercialisation de ses médicaments pourraient être retardées ou empêchées, ce qui pourrait par la suite avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

**4.5.3.** Les salariés de la Société pourraient avoir un comportement répréhensible ou d'autres activités illicites, telles qu'un délit d'initié ou la violation des normes et des obligations réglementaires en vigueur, ce qui pourrait être gravement préjudiciable à la Société.

La Société est exposée au risque de fraude ou de tout autre comportement répréhensible de la part de ses salariés. Le comportement répréhensible des salariés pourrait comprendre les agissements délibérés suivants :

- le non-respect des obligations légales ou de la réglementation édictée par l'EMA, la FDA, la PMDA et les autorités de contrôle d'autres États ;
- la communication d'informations erronées à l'EMA, à la FDA, à la PMDA et aux autorités de contrôle d'autres États ;
- le non-respect de la législation et de la réglementation en matière de fraude, d'abus et autres dans le domaine de la santé en vigueur en Europe, aux États-Unis au Japon et ailleurs ;
- la non-communication d'informations ou de données financières exactes ; ou
- la non-divulgence à la Société d'activités non autorisées.

En particulier, les accords commerciaux dans le secteur de la santé sont soumis à une législation et une réglementation ayant de vastes champs d'application pour prévenir la fraude, les comportements répréhensibles, les paiements illicites, les délits d'initié et les autres pratiques abusives. Ce cadre légal et réglementaire limite ou interdit de nombreux accords en matière de prix, de remises, de marketing et de promotion, de commissions sur les ventes, de programmes incitatifs pour les clients et autres. Le comportement répréhensible d'un salarié pourrait également résulter d'un usage abusif, en ce compris l'exploitation d'informations obtenues dans le cadre d'essais cliniques, ce qui pourrait entraîner des sanctions réglementaires et porter gravement atteinte à la réputation de la Société. Il n'est pour autant pas toujours possible de détecter et d'empêcher le comportement répréhensible d'un salarié. En outre, il se pourrait également que les mesures de précaution prises par la Société pour détecter et prévenir ce type de comportement soient inefficaces dans le cadre du contrôle de pertes ou de risques inconnus ou non gérés ou de la protection de la Société contre des enquêtes gouvernementales ou d'autres actions ou procédures découlant du non-respect de ce cadre légal et réglementaire. Si de telles actions sont introduites à l'encontre de la Société et que celle-ci ne parvient pas à se défendre ou à faire valoir ses droits, cela pourrait avoir des

effets négatifs importants sur l'activité de la Société, tels que de lourdes amendes ou autres sanctions prononcées à son encontre.

**4.5.4.** Des procédures au titre de la responsabilité du fait des produits et à d'autres titres pourraient nécessiter la réaffectation des ressources de la Société, donner lieu à des obligations financières importantes et diminuer le potentiel commercial des candidats-médicaments de la Société.

Le risque qu'une action soit engagée contre la Société au titre de la responsabilité du fait des produits est inhérent au développement et à la commercialisation de ses candidats-médicaments. Les effets secondaires ou les défauts de fabrication des candidats-médicaments développés par la Société pourraient entraîner la dégradation de l'état de santé d'un patient, lui causer un préjudice corporel grave, voire fatal. A titre d'exemple, la responsabilité de la Société pourrait être mise en jeu par des patients participant aux essais cliniques dans le cadre du développement des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces médicaments. La responsabilité de la Société pourrait aussi être mise en jeu en raison d'effets secondaires non identifiés causés par l'interaction de ses médicaments avec d'autres médicaments après la mise sur le marché de ses candidats-médicaments. Après l'autorisation de mise sur le marché et la commercialisation d'un candidat-médicament, le risque lié aux procédures au titre de la responsabilité du fait des produits augmente. Il se pourrait que des patients, des autorités de contrôle, des sociétés biopharmaceutiques ou tout autre tiers utilisant ou commercialisant les médicaments de la Société engagent une procédure civile ou pénale contre la Société. Ces procédures pourraient inclure des demandes fondées sur les agissements des partenaires de la Société, ses licenciés et ses sous-traitants, sur lesquels la Société a peu, voire aucun, contrôle. Ces actions en justice pourraient amener la direction de la Société à modifier sa stratégie commerciale et occasionner d'importants frais de défense. En outre, si la Société est jugée responsable à l'issue de l'une de ces procédures, elle pourrait être tenue d'assumer des obligations financières importantes et contrainte de limiter ou de renoncer à la commercialisation des produits concernés.

La Société a souscrit une assurance responsabilité du fait des produits pour ses essais cliniques avec les garanties qu'elle estime appropriées pour ces derniers. Il se peut toutefois que son assurance ne suffise pas à couvrir les frais ou les pertes que la Société pourrait être amenée à assumer. A l'avenir, la Société pourrait aussi ne plus être en mesure d'obtenir ou de conserver une couverture suffisante à un coût acceptable ou de se protéger autrement contre les actions au titre de la responsabilité du fait des produits ou de toute autre responsabilité pénale ou administrative susceptible d'être engagée par la Société ou ses partenaires, ses licenciés ou ses sous-traitants. Cette impossibilité pourrait empêcher ou freiner la production commerciale et la vente de l'un de ses candidats-médicaments bénéficiant d'une autorisation réglementaire. Les procédures au titre de la responsabilité du fait des produits pourraient aussi porter atteinte à sa réputation et à la commercialité de ses médicaments, ce qui peut nuire à sa capacité de commercialiser avec succès ses médicaments.

**4.5.5.** La responsabilité de la Société pourrait être mise en jeu par l'intermédiaire de ses fournisseurs, ses prestataires et ses sous-traitants.

La Société fait et fera appel à des fournisseurs, des prestataires et des sous-traitants pour tous les aspects de son activité. Ce recours à des tiers l'expose à d'éventuelles demandes fondées sur les activités et l'exécution de leurs obligations par ces fournisseurs, ces prestataires et ces sous-

traitants, sur lesquels la Société a peu, voire pas de contrôle. A titre d'exemple, les fournisseurs, les prestataires et les sous-traitants utilisent des produits réglementés dans le cadre des activités qu'ils réalisent au titre des contrats conclus avec la Société. S'ils n'utilisent pas ces produits réglementés de manière appropriée et sûre, la responsabilité de la Société pourrait être mise en jeu à ce titre.

En outre, quand bien même la Société aurait souscrit une assurance pour couvrir les frais qui pourraient être exposés au titre d'accidents touchant ses fournisseurs, ses prestataires et ses sous-traitants et entraînant un préjudice matériel ou corporel ou un décès, il se peut que les garanties offertes par cette assurance ne soient pas suffisantes en cas de responsabilité. Une telle responsabilité, qu'elle soit ou non suffisamment couverte par les polices d'assurance de la Société, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

**4.5.6.** L'incapacité de la Société à conserver certains avantages fiscaux accordés aux sociétés biopharmaceutiques françaises pourrait avoir un impact négatif sur son résultat d'exploitation.

Le statut de société biopharmaceutique française a permis à la Société de bénéficier de certains avantages, dont, par exemple, le crédit impôt recherche, qui est un crédit d'impôt français destiné à stimuler la recherche et le développement. Ce crédit d'impôt peut être déduit du montant de l'impôt sur les sociétés et l'excédent éventuel sera remboursé par l'administration fiscale. Le crédit impôt recherche est calculé à partir du montant des dépenses éligibles consacrées à la recherche-développement en France et s'élevait, respectivement, à 3 122 K€ et 3 552 K€ pour les exercices fiscaux 2017 et 2018. L'administration fiscale française, avec l'aide du ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, peut examiner chaque programme de recherche-développement au titre duquel un crédit d'impôt recherche a été demandé et déterminer si ledit programme remplit les critères donnant droit à un tel avantage fiscal. L'administration fiscale française peut contester l'éligibilité de la Société ou le calcul de certains abattements ou allègements fiscaux ayant trait à ses activités de recherche-développement. En outre, l'Assemblée Nationale peut décider de supprimer ou de restreindre le champ d'application ou de réduire le taux du crédit impôt recherche à tout instant. Si la Société ne bénéficie plus de crédits d'impôt recherche à l'avenir, l'impact sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses flux de trésorerie et son résultat d'exploitation pourrait être préjudiciable.

**4.5.7.** La Société a obtenu des avances remboursables dont le remboursement pourrait être anticipé.

La Société a reçu plusieurs avances conditionnelles d'un montant total de 1 086 K€ de la part de BPI France Innovation au titre de l'innovation. A ce jour, la Société a remboursé 471 K€ dont 188 K€ au cours de l'exercice 2018 (se référer à la note 14.2 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 » du présent document de référence). Si la Société ne respecte pas l'échéancier de remboursement stipulé dans les accords correspondants, le remboursement anticipé de toutes les sommes pourrait être exigé. Ledit remboursement anticipé pourrait avoir un impact négatif sur la capacité de la Société à financer ses projets de recherche-développement. La Société ne peut en outre garantir qu'elle disposera des moyens financiers supplémentaires, du temps ou de la capacité à remplacer ces ressources financières. Ceci pourrait avoir un impact négatif important sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses flux de trésorerie ou son résultat d'exploitation.

**4.5.8.** La Société pourrait être exposée à un risque de change significatif. Les fluctuations des taux de change peuvent avoir un impact important sur la valeur en devises des actions ordinaires de la Société.

Certaines des dépenses de la Société sont libellées et peuvent à l'avenir dégager des recettes, dans d'autres monnaies que l'euro. L'implantation de la Société sur de nouveaux marchés et le stade de développement avancé des essais de ses candidats-médicaments en vue de leur mise sur le marché devraient s'accompagner d'une hausse du nombre et de la valeur des instruments libellés dans d'autres monnaies que l'euro. La Société se développe et réalise actuellement des essais cliniques aux États-Unis, en Europe et au Japon. Elle engage donc nécessairement des dépenses en dollars, en yen et en d'autres devises. En conséquence, la Société est exposée au risque de change car son résultat d'exploitation et ses flux de trésorerie sont sujets aux fluctuations des taux de change (se référer à la note 26 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 » du présent document de référence). La Société a souscrit, quand elle le jugeait nécessaire, des instruments de couverture pour se protéger contre des variations des taux de change entre l'euro et le dollar et le yen. Une appréciation du dollar et/ou du yen par rapport à l'euro pourrait, à titre d'exemple, avoir un impact négatif sur les charges d'exploitation et le résultat net de la Société dans l'hypothèse où les charges d'exploitation exposées en dollars et/ou en yen et converties en euro seraient plus élevées. La Société n'est pas en mesure de prévoir l'impact des fluctuations des taux de change, lesquelles pourraient avoir un impact négatif sur la situation financière de la Société, son résultat d'exploitation et sa trésorerie.

**4.5.9.** Les systèmes informatiques de la Société ou ceux des collaborateurs ou autres sous-traitants ou consultants de la Société, peuvent faire l'objet d'actes de piratage.

Les systèmes informatiques de la Société et ceux de ses collaborateurs et sous-traitants ou consultants peuvent faire l'objet d'actes de piratage. Bien que la Société n'ait pas eu à déplorer de tels actes à ce jour, si un tel événement venait à se produire et à provoquer une interruption de ses activités, il pourrait donner lieu à un dysfonctionnement important des programmes de développement de la Société et de ses activités, dont la cause pourrait être la perte de secrets industriels ou d'autres informations sensibles. Le piratage de données relatives aux candidats-médicaments de la Société testés dans le cadre d'essais cliniques terminés ou futurs pourrait à titre d'exemple retarder l'obtention d'accords de la part des autorités de réglementation. Dès lors qu'une perturbation ou un acte de piratage entraînerait la corruption des données ou applications de la Société, ou d'autres données ou applications ayant trait à sa technologie ou ses candidats-médicaments, ou la diffusion non autorisée d'informations confidentielles ou propriétaires, la Société s'exposerait à des sanctions, sa position concurrentielle pourrait se voir affectée et le développement et la commercialisation de ses candidats-médicaments pourraient être retardés.

**4.5.10.** Le capital de la Société pourrait être dilué.

Depuis la création de la Société, il a été procédé à l'émission de bons de souscription d'actions (« **Bons de Souscription d'Actions** » ou « **BSA** »), bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« **Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise** » ou « **BSPCE** »), d'options de souscription d'actions (« **Options de Souscription d'Actions** », « **Stock Options** » ou « **SO** ») et d'actions gratuites de performance (« **Actions gratuites** » ou « **AGA** »). A la date du présent document de référence, il résulterait de l'exercice ou l'acquisition de l'ensemble de ces instruments dilutifs, l'émission de 2.463.290 actions nouvelles de la Société représentant une dilution potentielle totale de 8,69 % du capital social (sur une base pleinement diluée).

Dans le cadre de sa politique d'intéressement de ses managers et salariés et, afin d'attirer de nouveaux talents, la Société pourrait, dans le futur, procéder à de nouvelles émissions d'actions ou valeurs mobilières donnant accès au capital.

En outre, la Société pourrait avoir besoin de renforcer ses fonds propres et de recourir à des financements complémentaires à travers l'émission d'actions ou valeurs mobilières donnant accès au capital afin de poursuivre ses efforts de développement (se référer à la section 4.5.11 «La Société pourrait avoir besoin de renforcer ses fonds propres et de recourir à des financements complémentaires, lesquels pourraient ne pas être disponibles à des conditions acceptables voire pas disponibles du tout, et l'impossibilité d'obtenir ces capitaux nécessaires au moment opportun pourrait obliger la Société à retarder, limiter ou mettre fin à ses efforts de développement » ci-dessous).

Par ailleurs, l'accord conclu avec DeuteRx prévoit l'émission maximale de 4 millions de titres de la Société au bénéfice de DeuteRx, ainsi que des paiements liés à l'atteinte d'objectifs de développement, réglementaires et de ventes d'un montant maximum de 545 millions de dollars, dont une partie pourra être réalisée par émission de titres de la Société (se référer aux sections 10.1 «Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement » et 20.1 «Comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 »).

Ces nouvelles émissions d'actions ou valeurs mobilières donnant accès au capital pourraient conduire à une dilution potentielle additionnelle pour ses actionnaires actuels et futurs. Cette dilution pourrait causer une baisse du cours des actions de la Société.

**4.5.11.** La Société pourrait avoir besoin de renforcer ses fonds propres et de recourir à des financements complémentaires, lesquels pourraient ne pas être disponibles à des conditions acceptables voire pas disponibles du tout, et l'impossibilité d'obtenir ces capitaux nécessaires au moment opportun pourrait obliger la Société à retarder, limiter ou mettre fin à ses efforts de développement.

La Société améliore actuellement ses candidats-médicaments au travers de développement clinique, et mène des études précliniques sur d'autres programmes. Développer des candidats-médicaments coûte cher, prend du temps et présente des risques, et la Société prévoit une augmentation importante de ses dépenses de recherche et de développement en lien avec ses activités en cours, et ce d'autant plus qu'elle avance vers la commercialisation de ses candidats-médicaments.

Le Groupe a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir pour les 12 prochains mois, compte tenu de la trésorerie et équivalents de trésorerie dont elle disposait au 31 décembre 2018, soit 66,7 millions d'euros, pour l'essentiel composés de dépôts à terme immédiatement mobilisables et sans pénalités, en cas de besoin de liquidités.

Cependant, les plans d'exploitation de la Société pourraient être modifiés par une série de facteurs, et il est possible qu'elle ait à chercher des fonds supplémentaires plus tôt que prévu, par des prises de participations publiques ou privées ou des financements par l'emprunt, du financement d'Etat ou des financements accordés par d'autres tierces parties, des accords de commercialisation et de distribution et d'autres collaborations, des alliances stratégiques et des accords de licence, ou par une combinaison de ces approches.

La Société continuera dans le futur d'avoir des besoins de financement en capitaux propres supplémentaires pour poursuivre ses activités précliniques et cliniques, obtenir l'approbation des

autorités réglementaires et commercialiser ses candidats-médicaments. La Société pourra également chercher à obtenir des capitaux supplémentaires si les conditions du marché sont favorables, ou si elle a des raisons stratégiques particulières de le faire. Dans ce cadre, la Société pourra également chercher à obtenir des financements additionnels en levant des capitaux sur le marché ou auprès d'investisseurs privés, en émettant de la dette, en recherchant des financements d'état ou d'autres tiers, en concluant des contrats de marketing, de distribution, de collaboration, d'alliances stratégiques, de licences ou autres ou encore en combinant ces différentes sources de financement.

Tous les efforts supplémentaires déployés pour lever des fonds sont susceptibles de détourner les dirigeants de la Société de leurs tâches quotidiennes, ce qui peut affecter négativement sa capacité à développer et à commercialiser ses candidats-médicaments. De plus, la Société ne peut garantir que de futurs financements seront disponibles en quantités suffisantes ou à des conditions qu'elle pourra accepter. Par ailleurs, les conditions d'un éventuel financement peuvent avoir des effets négatifs sur les participations ou les droits de ses actionnaires, et l'émission, par la Société, de titres supplémentaires, qu'il s'agisse d'actions ou d'obligations, ou la possibilité d'une telle émission, pourrait entraîner une baisse du cours des actions de la Société. La vente d'actions ou de titres convertibles supplémentaires serait dilutive pour les actionnaires de la Société. Le fait de consentir un endettement entraînerait un accroissement des obligations de la Société, et la Société et ses actionnaires pourraient être obligés d'accepter certains engagements restrictifs, comme des limitations de sa capacité à souscrire des emprunts supplémentaires, des limitations de sa capacité à acquérir, vendre ou accorder des licences concernant des droits de propriété intellectuelle, et d'autres restrictions d'exploitation qui pourraient avoir des conséquences négatives sur sa capacité à mener ses activités.

Les risques financiers de la Société sont plus amplement décrits dans la note 26 de l'annexe aux comptes établis en IFRS figurant à la section 20.1 « Comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 » du présent document de référence.

#### 4.6. Risques liés à la propriété intellectuelle de la Société

**4.6.1.** La capacité de la Société à rester concurrentielle peut faiblir si elle ne parvient pas à protéger ses droits de propriété intellectuelle ou si elle n'y parvient pas de manière adéquate, ou si ses droits de propriété intellectuelle ne sont pas adaptés à sa l'exploitation de sa technologie et de ses candidats-médicaments.

La réussite commerciale et la viabilité de la Société dépendent de sa capacité à obtenir et à maintenir la protection des brevets associés à ses candidats-médicaments aux Etats-Unis, en Europe, au Japon et dans d'autres pays, concernant les candidats-médicaments qu'elle détient ou se voit accorder sous licence, ainsi que de sa capacité à réussir à défendre ces droits s'ils sont contestés par des tierces parties sur l'ensemble des territoires. La stratégie et ses perspectives d'avenir reposent plus particulièrement sur son portefeuille de brevets, notamment sur les brevets concernant l'Imeglimine et le PXL770.

En outre, La Société ne parviendra à protéger ses candidats-médicaments et leur emploi d'utilisations non autorisées de tiers que si ceux-ci font l'objet d'une couverture par des brevets valides et ayant force exécutoire, ou par des secrets de fabrication protégés de manière efficace. De plus, les droits de propriété intellectuelle ont des limites et ne traitent pas nécessairement à l'avantage de la Société toutes les menaces possibles sur le plan concurrentiel. La capacité de la Société à obtenir une

protection par brevet pour ses candidats-médicaments est incertaine, et le degré de la future protection apportée par les droits de propriété intellectuelle est également incertain en raison d'un certain nombre de facteurs, en ce compris, sans que cette liste soit limitative :

- la Société ou son concédant de licence pourraient ne pas avoir été les premiers à avoir réalisé et/ou divulgué ou publié les inventions couvertes par les demandes de brevet en cours d'examen ou par des brevets déjà délivrés ;
- la Société ou son concédant de licence pourraient ne pas avoir été les premiers à avoir déposé des demandes de brevet pour leurs candidats-médicaments ou pour les compositions que la Société a développées ou pour leurs utilisations ;
- des tierces parties pourraient développer de manière indépendante des produits identiques, semblables ou alternatifs, ou des compositions ou des utilisations pour ces produits ;
- les informations que la Société aura fournies, ou que son concédant de licence aura fournies dans les demandes de brevet, pourraient être insuffisantes et ne pas répondre aux exigences légales applicables de brevetabilité ;
- une demande de brevet ou toutes les demandes de brevet en cours d'examen que la Société a déposée(s) ou que son concédant de licence a déposée(s) pourrai(en)t ne pas donner lieu à la publication et à l'obtention d'un brevet ;
- la Société, ou son concédant de licence, pourraient ne pas obtenir de protection par brevet dans des pays qui pourraient apporter d'importants débouchés commerciaux ;
- les partenaires de la Société pourraient prendre des décisions dans une juridiction ayant un impact sur les brevets de la Société dans une autre juridiction ;
- les brevets qui sont accordés à la Société ou qui sont accordés à son concédant de licence pourraient ne pas constituer une base solide pour des produits commercialement viables, pourraient ne pas procurer d'avantage concurrentiel particulier, ou pourraient être remis en cause par des tierces parties ;
- les compositions et les méthodes de la Société, ou celles de son concédant de licence pourraient ne pas être brevetables ;
- des tierces parties pourraient s'inspirer des revendications des brevets de la Société ou de ceux de son concédant de licence pour concevoir des produits concurrentiels qui contourneraient ces revendications pour ne pas constituer la contrefaçon de ses brevets ;
- des tierces parties pourraient identifier des savoir-faire antérieurs ou d'autres éléments d'art antérieur qui pourraient invalider les brevets de la Société ou ceux de son concédant de licence ;

- en raison de demandes de tierces parties, les partenaires de la Société pourraient demander des modifications des revendications des brevets ou demandes de brevet de la Société ;
- les contrats de partenariat prévoient certaines stipulations relatives à la protection, à l'exploitation et à des transferts de propriété intellectuelles qui, si elles n'étaient pas respectées pourraient impacter négativement les droits de propriété intellectuelle de la Société ou ceux de son concédant de licence ;
- les concurrents de la Société pourraient mener des activités de recherche et de développement aux États-Unis et dans d'autres pays qui constituent des zones d'insécurité par rapport aux plaintes pour violation de brevet dans certaines activités de recherche et de développement, ainsi que dans des pays dans lesquels la Société ne détient pas de droits de brevet, et utiliser ensuite les informations qu'ils auraient pu recueillir dans le cadre de ces activités pour développer des produits concurrents et les vendre sur les principaux marchés commerciaux de la Société ; ou
- la Société pourrait ne pas développer de technologie existante ou nouvelle brevetable.

Si la Société obtenait des brevets qui couvrent ses candidats-médicaments ou ses compositions, la Société pourrait encore être empêchée de fabriquer, d'utiliser et de vendre ses candidats-médicaments ou ses technologies à cause des droits de brevet de tierces parties. Des tierces parties pourraient avoir déposé, ou pourront déposer dans le futur, des demandes de brevet concernant des compositions ou des produits semblables ou identiques à ceux de la Société. De nombreux brevets ont été publiés aux États-Unis et dans d'autres pays concernant des médicaments, et certains se rapportent à des compositions que la Société a l'intention de commercialiser. Dans le domaine des pathologies du métabolisme dans lequel la Société développe des candidats-médicaments, il existe de nombreux brevets publiés aux États-Unis et dans d'autres pays qui appartiennent à des tierces parties, et de nombreuses demandes de brevet en cours d'examen qui ont été déposées par des tierces parties. Cet état de fait pourrait avoir des conséquences importantes sur la capacité de la Société à développer ses candidats-médicaments ou à les vendre s'ils sont approuvés. Comme l'examen des demandes de brevet peut mettre plusieurs années à être traité, il peut y avoir actuellement des demandes en cours d'examen non publiées dont la Société n'a pas connaissance et qui peuvent ensuite donner lieu à la publication d'un brevet que ses candidats-médicaments ou ses compositions pourraient violer. Ces demandes de brevet pourraient être prioritaires ou antérieures par rapport aux demandes de brevet déposées par la Société.

Obtenir et conserver un portefeuille de brevets implique d'y consacrer des dépenses et des ressources importantes. La Société pourrait être contrainte de cesser de prolonger ou de conserver la protection d'inventions spécifiques. En outre, l'absence de paiements ou la non-conformité avec certaines exigences de la procédure des brevets peut entraîner l'abandon ou la caducité d'un brevet ou d'une demande de brevet, et occasionner la perte totale ou partielle des droits de brevet dans la juridiction concernée. Si la Société choisissait de renoncer à la protection par brevet ou si elle laissait expirer une demande de brevet ou un brevet intentionnellement ou par inadvertance, sa situation par rapport à la concurrence pourrait en pâtir.

Les actions en justice pour défendre ou faire valoir les droits de brevet de la Société peuvent être onéreuses et la Société pourrait être obligée d'y consacrer un temps important. De plus, ces actions en justice n'auraient pas nécessairement une issue positive et pourraient aussi conduire à

l'invalidation totale ou partielle des brevets de la Société ou arriver à la conclusion qu'ils sont inopposables. Si la Société ne parvenait pas à protéger, à maintenir, à défendre ou à faire respecter ses droits de propriété intellectuelle, sa position vis-à-vis de la concurrence pourrait en pâtir, ce qui pourrait être préjudiciable à ses résultats d'exploitation.

**4.6.2.** Les brevets et demandes de brevets dans le domaine biopharmaceutique posent des questions légales et factuelles très complexes.

La situation des sociétés biopharmaceutiques en matière de brevets peut être incertaine et poser des questions légales et factuelles complexes. L'interprétation et l'étendue des revendications délivrées pour certains brevets concernant des compositions biopharmaceutiques peuvent être incertaines et difficiles à déterminer, et sont souvent fortement influencées par les faits et les circonstances relatifs aux compositions brevetées et aux revendications de brevets qui s'y rapportent. Les normes des offices nationaux ou régionaux de brevets, notamment l'Office des brevets américain (*U.S. Patent and Trademark Office* ou USPTO) ou les offices européens et japonais évoluent. Par conséquent, la Société ne peut prévoir la publication, la délivrance et l'étendue de la protection des brevets avec certitude. Même une fois accordés et publiés, les brevets peuvent être remis en cause, invalidés totalement ou partiellement ou contournés. Aux États-Unis par exemple, les brevets et les demandes de brevets peuvent également être soumis à une procédure de revendication de priorité d'invention, et les brevets américains peuvent être soumis à une procédure de réexamen, à un contrôle après délivrance, et/ou à un examen inter partes à l'USPTO. La publication et la délivrance d'un brevet n'est pas irréfragable quant à son attribution à un inventeur donné, son champ d'application, l'étendue de sa protection, sa validité ou son caractère opposable, et les brevets de la Société ou demandes de brevets en cours d'examen peuvent être remis en question par les tribunaux ou les offices nationaux ou régionaux de brevets. Il n'existe pas de garantie que tous les documents d'art antérieur tous les savoir-faire antérieurs pouvant avoir un rapport avec les brevets et demandes de brevets de la Société ont été divulgués. A titre d'exemple, la diffusion de découvertes dans les publications scientifiques se fait souvent dans un délai important suivant les dates de découvertes, et les demandes de brevet ne sont généralement publiées que 18 mois après avoir été déposées, et même dans certains cas, ne sont tout simplement pas publiées.

La Société ne peut savoir avec certitude si elle a été la première à inventer ce qu'elle revendique comme étant son invention dans ses brevets et demandes de brevet, ni que son concédant de licence a été le premier à inventer ce qu'il revendique comme étant son invention dans ses brevets donnés en licence à la Société, ou encore si elle a été la première à déposer une demande de protection par brevet de ces inventions. Si un tel art antérieur ou savoir-faire antérieur existait, il pourrait être utilisé pour faire invalider un brevet délivré, ou il pourrait empêcher la délivrance d'un brevet dans le cadre d'une demande de brevet en cours d'examen. Les demandes de brevet de la Société en cours d'examen et ses futures demandes de brevet pourraient donc ne pas se conclure par la publication et la délivrance de brevets protégeant en partie ou en totalité sa technologie et/ou ses produits, ou pourraient ne pas empêcher efficacement des tierces parties de commercialiser des technologies et des produits concurrents. Par ailleurs, la Société pourrait être soumise à des procédures de contrôle après octroi d'un brevet, à des oppositions, des dérivations, des règles de procédure, des réexamens, des examens inter partes ou des procédures en revendication de priorité d'invention, qui remettraient en cause ses brevets ou ses demandes de brevet, y compris les brevets par lesquels elle envisage de protéger sa technologie et/ou ses produits et/ou ses activités. L'issue de ces remises en cause pourrait entraîner une perte de monopole, ou la limitation des revendications des brevets et donc de l'étendue de la protection, ou l'invalidation ou la caducité totale ou partielle des brevets, ce qui pourrait restreindre sa capacité à empêcher des tierces parties d'utiliser ou de commercialiser des technologies

et des produits semblables ou identiques, ou réduire la durée de la protection par brevet de la technologie et des produits de la Société. Les brevets peuvent faire l'objet de procédures d'opposition devant les offices nationaux ou régionaux de brevet, notamment aux Etats-Unis ou en Europe, ce qui peut entraîner soit la perte du brevet délivré, soit un refus de délivrance de la demande de brevet, ou encore une limitation des revendications du brevet ou de la demande de brevet. De surcroît, ces contrôles d'interférence, réexamens, contrôles après octroi de brevet, examens inter partes et procédures d'opposition peuvent être coûteux. Par ailleurs, étant donné le temps nécessaire au développement, aux essais et aux contrôles réglementaires des nouveaux candidats-médicaments, les brevets protégeant ces candidats-médicaments peuvent expirer avant ou peu après leur commercialisation. En conséquence, les droits accordés par les brevets délivrés peuvent ne pas suffire à protéger la Société des produits ou des procédés concurrents.

De plus, les changements apportés aux dispositions légales et réglementaires sur les brevets dans les pays dans lesquels la Société opère, ou les applications et interprétations différentes qui peuvent en être faites pourraient diminuer la valeur des brevets et licences de brevets ou réduire l'étendue de la protection de la Société par brevets. Toute législation visant à réformer les brevets pourrait accroître les incertitudes et rendre plus coûteuses la poursuite de l'examen de ses demandes de brevet et les procédures permettant de faire respecter ou de défendre les brevets que la Société a obtenus. Par exemple, des changements dans les lois sur les brevets dans les pays dans lesquels la Société opère, ou des applications ou interprétations différentes de ces lois pourraient avoir pour conséquence de permettre à des tierces parties d'utiliser la technologie de la Société ou celle de son concédant de licence, ou de développer et de commercialiser sa technologie ou une autre et ses produits ou d'autres, sans rémunérer ou dédommager la Société d'une quelconque façon, ou pourraient limiter le nombre de brevets que la Société pourrait obtenir ou le nombre de demandes de brevets que la Société pourrait déposer. Les lois de certains pays peuvent ne pas protéger les droits de propriété intellectuelle de manière suffisante, et ces pays peuvent ne pas avoir les règles et les procédures adéquates pour défendre ses droits de propriété intellectuelle, ou vice versa.

Si la Société ne parvient pas à obtenir et à conserver la protection par brevet et la protection de ses secrets de fabrication pour ses candidats-médicaments, elle pourrait perdre son avantage concurrentiel, et la concurrence à laquelle elle serait confrontée serait plus importante, le potentiel de chiffre d'affaires de la Société s'en trouverait réduit et cela affecterait négativement sa capacité à atteindre et à maintenir la rentabilité.

**4.6.3.** Si la Société ne parvient pas à protéger la confidentialité de ses secrets de fabrication et son savoir-faire, sa position concurrentielle pourrait en souffrir.

En plus du fait de chercher à protéger ses candidats-médicaments par des brevets, la Société compte sur ses secrets de fabrication, à savoir sur son savoir-faire non breveté, sur sa technologie et sur les informations confidentielles qu'elle possède en exclusivité, pour conserver sa position concurrentielle. La Société vise à protéger ses secrets de fabrication et informations confidentielles, en partie en concluant des accords de non divulgation et de confidentialité avec les parties ayant accès à ces secrets de fabrication et informations confidentielles, comme ses employés, ses collaborateurs, ses consultants, ses conseillers, des chercheurs d'université et/ou des chercheurs travaillant dans des institutions de recherche, et d'autres tierces parties. La Société a par ailleurs conclu et envisage sans cesse de conclure des accords de confidentialité et de cession d'inventions ou de brevets avec ses employés, ses collaborateurs, ses conseillers et ses consultants. Malgré tous ces efforts, l'une quelconque de ces parties pourrait violer ces accords et révéler des informations confidentielles de la Société, notamment ses secrets de fabrication, et elle pourrait ne pas être en mesure d'obtenir les

réparations adéquates par rapport à ces violations. Les secrets de fabrication de la Société peuvent aussi être obtenus par des tierces parties par d'autres moyens, comme par le viol des systèmes de sécurité physiques de la Société ou le viol des systèmes de sécurité de ses ordinateurs. Démontrer qu'une partie a illégalement divulgué ou détourné un secret de fabrication est difficile, coûteux et prend du temps, et le résultat de cette démarche n'est pas assuré. En outre, certains tribunaux aux États-Unis et en dehors des États-Unis sont moins disposés, voire réticents à protéger les secrets de fabrication. Qui plus est, si l'un des secrets de fabrication de la Société était obtenu légalement ou légitimement ou développé de façon indépendante par un concurrent, la Société n'aurait aucun droit d'empêcher ce concurrent, ou les parties auxquelles il communiquerait ces éléments, d'utiliser cette technologie ou ces informations. Si l'un des secrets de fabrication devait être révélé ou développé de façon indépendante par un concurrent, la position concurrentielle de la Société en souffrirait.

**4.6.4.** La Société n'envisage pas de protéger ses droits de propriété intellectuelle dans toutes les juridictions du monde, et pourrait ne pas parvenir à faire respecter correctement ses droits de propriété intellectuelle, même dans les juridictions où elle vise à les protéger.

Déposer des demandes de brevets, maintenir les brevets en vigueur et faire respecter ces brevets pour les candidats-médicaments dans tous les pays et dans toutes les juridictions du monde serait particulièrement onéreux, et les droits de propriété intellectuelle de la Société, dans certains pays en dehors des États-Unis, pourraient être moins étendus qu'aux États-Unis, en supposant que ces droits soient reconnus aux États-Unis. Dans des juridictions où la Société n'envisage pas d'obtenir de protection par brevet, des concurrents pourraient se servir des technologies de la Société, notamment en reproduisant les inventions couvertes les brevets de la Société, pour développer leurs propres produits et ensuite exporter ces produits (qui dans d'autres circonstances violeraient les droits de la Société) vers des territoires dans lesquels la Société n'a pas une protection par brevet, et où obtenir une protection par brevet n'est pas aussi simple qu'en France, en Europe ou aux États-Unis. Ces produits pourraient concurrencer les médicaments de la Société, et les brevets ou autres droits de propriété intellectuelle de la Société pourraient ne pas être efficaces ou suffisants pour les empêcher de lui faire concurrence. Quand bien même la Société pourrait déposer des demandes de brevets et obtiendrait des brevets dans certaines juridictions, l'application de ses droits de brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle pourrait ne pas être efficace ou suffisante pour empêcher des tierces parties de concurrencer la Société.

De plus, les lois de certains pays ne protègent pas les droits de propriété intellectuelle autant que peuvent le faire les lois fédérales et étatiques aux États-Unis. De nombreuses sociétés ont été confrontées à d'importants problèmes en souhaitant protéger et défendre leurs droits de propriété intellectuelle dans certaines juridictions étrangères. Les systèmes juridiques de certains pays, surtout ceux des pays en développement, ne favorisent pas le respect des brevets ni la protection d'autres droits de propriété intellectuelle, en particulier ceux des domaines biopharmaceutique et biotechnologique. Il pourrait alors être difficile pour la Société de parvenir à faire cesser la violation de ses brevets, si elle les obtient, ou le détournement de ses droits de propriété intellectuelle. A titre d'exemple, de nombreux pays ont des lois concernant l'octroi de licences obligatoires, selon lesquelles le propriétaire d'un brevet doit accorder des licences à des tierces parties. Par ailleurs, de nombreux pays limitent le caractère opposable ou exécutoire des droits de brevets par rapport aux tierces parties, notamment par rapport aux instances gouvernementales ou aux entreprises travaillant pour le gouvernement. Dans ces pays, les brevets peuvent n'apporter que des bénéfices réduits, voire aucun bénéfice. La protection par brevet doit finalement être recherchée pays par pays, ce qui coûte cher, prend du temps et n'offre pas de garantie de résultat. Par conséquent, la Société pourrait décider de ne pas déposer de demandes de brevet, ou maintenir ses brevets en vigueur, ou défendre ou faire

respecter ses droits de brevet, dans certains pays, et ne bénéficierait donc pas d'une protection par brevet dans ces pays. En outre, la Société pourrait également avoir des difficultés à obtenir la protection du PXL065 dans certaines juridictions compte-tenu notamment de ce qui a pu être entrepris par DeuteRx dans le passé en termes de demandes de protection de brevet dans ces juridictions (notamment dans les juridictions où le brevet couvrant le PXL065 n'aura pas été déposé).

Les procédures visant à faire valoir et défendre les droits de brevet de la Société dans certaines juridictions peuvent entraîner des frais importants et détourner les efforts et l'attention de la Société d'autres aspects de son activité, elles peuvent faire courir le risque à la Société que ses brevets soient invalidés, limités ou interprétés étroitement, que ses demandes de brevet soient rejetées et que des tierces parties portent plainte contre la Société. La Société pourrait ne pas l'emporter dans les procès qu'elle aura engagés, et les indemnités ou les autres dédommagements accordés à son profit, le cas échéant, pourraient ne pas être très conséquents sur le plan commercial. Par ailleurs, les modifications apportées aux dispositions légales et réglementaires et à la jurisprudence judiciaire et administrative des pays dans lesquels la Société opère pourraient affecter la capacité de la Société à obtenir une protection adéquate pour sa technologie et à faire respecter la propriété intellectuelle. En conséquence, les efforts de la Société pour faire respecter ses droits de propriété intellectuelle dans le monde pourraient être inadéquats pour obtenir un avantage commercial important à partir de la propriété intellectuelle qu'elle développe et détient en propre ou via une licence.

**4.6.5.** La durée des brevets peut être inadaptée à la protection de la position concurrentielle des médicaments de la Société sur un laps de temps adéquat.

Étant donné la durée des développements, essais et contrôle réglementaire des nouveaux candidats-médicaments, les brevets protégeant ces candidats-médicaments peuvent expirer avant ou peu après leur commercialisation. La Société prévoit de chercher à allonger la durée des brevets aux États-Unis et dans d'autres pays où elle le considérerait opportun. Aux États-Unis, le Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act de 1984 autorise un allongement de la durée des brevets pouvant aller jusqu'à cinq ans après l'expiration normale du brevet, qui se limite à l'indication approuvée (ou aux éventuelles indications supplémentaires approuvées pendant la période d'extension). Cependant, les autorités compétentes, notamment la FDA et l'USPTO aux États-Unis, et toutes les autorités de réglementation équivalentes dans d'autres pays, peuvent refuser d'accorder de tels allongements, ou en accorder de plus courts. Dans ce cas, la Société pourrait ne pas bénéficier de la protection par brevet escomptée, ce qui pourrait avoir un impact négatif non négligeable sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses flux de trésorerie ou son résultat d'exploitation.

**4.6.6.** Des tierces parties pourraient contester les demandes de brevets de la Société et d'autres éléments de sa propriété intellectuelle en déclarant que la Société n'est pas l'inventeur, ou pourraient affirmer que des inventions développées par la Société leurs appartiennent, ainsi que les droits notamment commerciaux qui s'y rapportent.

Des tierces parties peuvent faire des réclamations qui remettent en cause le fait que la Société soit l'inventeur ou la propriétaire des éléments constituant sa propriété intellectuelle. La Société a, ou son concédant de licence a, conclu des accords écrits avec des partenaires qui traitent des droits de propriété intellectuelle potentiels résultant de ces partenariats. Ces accords prévoient que la Société, ou son concédant de licence, doit négocier certains droits commerciaux, notamment des droits d'exploitation, avec ces partenaires concernant les créations ou inventions conjointes ou les créations ou inventions de ces partenaires (ou des partenaires de son concédant de licence) qui résultent de cette collaboration. Dans certains cas, il peut ne pas y avoir de dispositions écrites adéquates pour

traiter clairement la question des droits de propriété intellectuelle pouvant émaner d'une collaboration. Si la Société, ou son concédant de licence, ne parvient pas à négocier des droits de propriété et/ou des droits commerciaux notamment d'exploitation suffisants sur les résultats d'une collaboration, ou si des litiges apparaissent au sujet des résultats et de la propriété intellectuelle développés par l'utilisation d'éléments à l'une des parties à la collaboration, la Société pourrait être limitée dans sa capacité à capitaliser sur le potentiel commercial de ces inventions. En outre, la Société pourrait être confrontée à des revendications de la part de tierces parties qui affirment que les accords qu'elle aura conclus avec ses employés, ses contractants ou ses consultants qui les obligent à lui attribuer la propriété intellectuelle sont inefficaces ou que ces accords entrent en conflit avec des obligations contractuelles antérieures ou concurrentes, ce qui peut donner lieu à des litiges concernant la propriété intellectuelle que la Société a développée ou qu'elle développera et interférer avec sa capacité à saisir la valeur commerciale de ces inventions. Un contentieux peut être nécessaire pour résoudre un litige de propriété et si la Société ne ressort pas vainqueur de ce litige, elle pourrait ne plus utiliser certains éléments de propriété intellectuelle, ou perdre ses droits exclusifs par rapport à cette propriété intellectuelle. Quelles que soient les conséquences, elles pourraient avoir un impact négatif sur ses activités.

**4.6.7.** Des tierces parties pourraient affirmer que les concédants de licence, les employés, les consultants de la Société ont, ou que la Société a utilisé à tort ou révélé des informations confidentielles ou détourné des secrets de fabrication, ou pourrait revendiquer la propriété d'éléments que la Société considère comme faisant partie de sa propriété intellectuelle.

La Société et ses concédants de licence emploient des personnes qui étaient précédemment employées dans des universités ou dans d'autres sociétés biotechnologiques ou pharmaceutiques, y compris chez leurs concurrents ou concurrents potentiels. Quand bien même la Société vise à garantir que ses employés et ses consultants ne se servent pas d'informations et du savoir-faire de tierces parties dès lors qu'ils travaillent pour la Société, et qu'aucune revendication n'est actuellement en cours contre la Société à ce titre, la Société peut faire l'objet de réclamations indiquant qu'elle a, ou que ses concédants de licence, ses employés, ses consultants ou ses entrepreneurs indépendants ont utilisé ou révélé des informations confidentielles, notamment des secrets de fabrication, du savoir-faire ou d'autres informations appartenant exclusivement à un ancien employeur ou à des tierces parties. Un contentieux peut être nécessaire pour se défendre contre ces réclamations. Si la Société ne parvient pas à se défendre par rapport à ces réclamations, en sus de verser des indemnités pécuniaires, elle pourrait perdre des droits de propriété intellectuelle ou du personnel de grande valeur. Quand bien même la Société parvenait à se défendre contre ces réclamations, le litige pourrait occasionner des frais importants et détourner les responsables et d'autres employés de leur travail.

**4.6.8.** La Société pourrait s'engager dans des procès pour défendre ou faire respecter ses brevets ou ses autres éléments de propriété intellectuelle, ce qui peut coûter cher, prendre du temps et être fortement préjudiciable à la réussite de la Société.

Les concurrents peuvent reproduire ou utiliser les brevets, marques, droits d'auteur ou autres éléments de propriété intellectuelle de la Société sans son autorisation. Afin d'empêcher ou de mettre fin à ces violations ou utilisations non autorisées, la Société pourrait être amenée à porter plainte ou agir en justice pour violation de ces droits de propriété intellectuelle, ce qui peut être coûteux, prendre du temps et détourner l'attention de ses responsables et de ses scientifiques qui devront s'en occuper. Les réclamations que la Société ferait valoir contre les tiers prétendus contrefacteurs pourraient inciter ces parties à exercer des actions reconventionnelles contre la Société en prétendant que celle-ci violent leurs droits de brevets, en plus d'actions reconventionnelles affirmant que les brevets de la

Société sont totalement ou partiellement invalides ou inopposables, voire les deux. Dans toute procédure de violation ou contrefaçon de brevet, il existe un risque qu'un tribunal décide que l'un des brevets de la Société est partiellement ou totalement invalide ou inopposable, et que la Société n'a pas le droit d'empêcher l'autre partie d'utiliser l'invention couverte par le brevet concerné. Le risque existe également que même si la validité de ces brevets est confirmée, le tribunal adopte une interprétation étroite des revendications du brevet et décide que la Société n'a pas le droit d'empêcher l'autre partie d'utiliser son produit au motif que les revendications de brevet de la Société ne couvrent pas son produit. Une issue défavorable dans un litige ou une procédure concernant un ou plusieurs des brevets de la Société pourrait limiter la capacité de la Société à opposer ces brevets à ces parties ou à d'autres concurrents, et pourrait réduire ou anéantir la capacité de la Société à empêcher des tierces parties de fabriquer et de vendre des produits similaires ou concurrents. De la même manière, si la Société faisait valoir des réclamations pour violation de marque, un tribunal pourrait juger que les marques invoquées par la Société sont nulles ou inopposables, ou que la partie que la Société accuse de violation de marques a des droits antérieurs par rapport aux marques en question. Dans ce cas-là, la Société pourrait finalement être obligée de cesser d'utiliser ces marques.

Quand bien même la Société établirait qu'il y a eu violation ou contrefaçon, le tribunal pourrait décider de ne pas accorder d'injonction contre la poursuite des activités violant ou contrefaisant les droits de la Société et au lieu de cela accorder uniquement des indemnités pécuniaires. Par ailleurs, à cause de la grande quantité d'informations à divulguer dans le cadre d'un litige relatif à des droits de propriété intellectuelle, il existe un risque que certaines des informations confidentielles de la Société soient compromises en étant divulguées pendant le contentieux. Il pourrait aussi y avoir des annonces publiques des résultats d'audiences, des motions ou d'autres procédures intermédiaires ou d'autres développements. Si les analystes financiers et les investisseurs perçoivent ces résultats comme étant négatifs, cela pourrait nuire au cours des actions ordinaires de la Société. De plus, il ne peut y avoir de garantie que la Société ait suffisamment de moyens financiers ou d'autres ressources pour agir en contrefaçon et poursuivre ce type de procédure, qui dure généralement plusieurs années avant d'être résolu. Quand bien même la Société obtiendrait gain de cause dans ces réclamations, le coût financier du contentieux et le temps qu'y auront consacré ses responsables et ses scientifiques pourraient dépasser l'éventuel bénéfice que la Société pourrait retirer à l'issue de cette procédure.

**4.6.9.** La Société pourrait être poursuivie pour avoir violé les droits de propriété intellectuelle de tierces parties, et s'il s'avérait en être le cas, ce litige pourrait être coûteux, long et pourrait retarder la Société dans le développement ou la commercialisation de ses candidats-médicaments, ou l'empêcher de les finaliser.

La réussite commerciale de la Société dépend en partie de sa capacité à développer, fabriquer, commercialiser et vendre ses candidats-médicaments sans violer les droits de propriété intellectuelle et/ou sur d'autres droits exclusifs de tierces parties. Il peut exister des brevets américains et non américains et des demandes de brevets en cours d'examen concernant des compositions et des méthodes d'utilisation qui se rapportent au traitement des indications de pathologies pour lesquelles la Société développe actuellement ses candidats-médicaments. S'il s'avérait que des brevets ou des demandes de brevet de tierces parties couvraient les candidats-médicaments de la Société ou ses méthodes d'utilisation, la Société pourrait ne pas être libre de fabriquer ou de commercialiser ses candidats-médicaments comme prévu sans obtenir de licence, ce qui ne sera peut-être pas possible à des conditions commerciales raisonnables, voire tout simplement impossible.

Il existe de nombreux contentieux concernant la propriété intellectuelle dans l'industrie biopharmaceutique, et la Société pourrait être engagée dans un litige ou dans un autre type de

procédure accusatoire ou être menacée de l'être par rapport à ses droits de propriété intellectuelle sur ses candidats-médicaments, notamment dans des procédures pour interférence initiées auprès de l'USPTO. Des brevets ou des demandes de brevets de tierces parties pourraient revendiquer l'invention ou la propriété de matériaux, de formulations, de méthodes de fabrication ou de méthodes de traitement liés à l'utilisation ou à la fabrication des candidats-médicaments de la Société. Dans la mesure où ces demandes de brevets peuvent mettre plusieurs années avant d'être délivrées, il se peut qu'il existe actuellement des demandes de brevets en cours d'examen qui déboucheront par la suite sur des publications et délivrances de brevets que les candidats-médicaments de la Société pourront être accusés de violer. De plus, des tierces parties pourraient dans le futur obtenir des brevets et déclarer que les technologies utilisées par la Société violent ces brevets. Par conséquent, des tierces parties pourraient agir contre la Société pour violation de droits de propriété intellectuelle qui existent actuellement ou qui existeront dans le futur. L'issue d'un litige concernant la propriété intellectuelle est soumise à des incertitudes qui ne peuvent pas être correctement quantifiées à l'avance. L'industrie biopharmaceutique a produit un nombre très important de brevets, et il peut arriver que les acteurs de cette industrie, dont la Société fait partie, ne soient pas en mesure d'identifier clairement quels brevets couvrent divers types de produits ou de méthodes d'utilisation. La couverture des brevets est soumise à l'interprétation des tribunaux, et cette interprétation n'est pas toujours uniforme. Si la Société était poursuivie en justice pour violation de brevet, elle devrait alors prouver que les candidats-médicaments de la Société, ses produits ou ses méthodes ne violent pas les revendications du brevet concerné, ou que les revendications de ce brevet sont invalides ou inopposables, et la Société pourrait ne pas être en mesure d'y parvenir. Prouver l'invalidité est compliqué. A titre d'exemple, aux États-Unis, prouver l'invalidité implique d'apporter une preuve claire et convaincante qui remette en cause la présomption de validité dont bénéficient les brevets publiés. Quand bien même la Société gagnerait la procédure, cela lui serait onéreux, et ses responsables et scientifiques devraient y consacrer du temps, ce qui pourrait nuire grandement à ses activités et à ses résultats d'exploitation. Par ailleurs, la Société pourrait ne pas avoir suffisamment de ressources pour arriver à mener ces actions jusqu'à une conclusion positive pour elle.

S'il s'avérait que la Société violait les droits de propriété intellectuelle d'une tierce partie, elle pourrait être obligée, y compris par voie judiciaire, de mettre fin, dans une ou plusieurs juridiction(s) au développement, à la fabrication ou à la commercialisation du candidat-médicament ou du produit contrefaisant. Il se pourrait également que la Société soit contrainte d'obtenir une licence de la part de la tierce partie concernée afin d'utiliser la technologie contrefaisante et continuer à développer, fabriquer ou commercialiser le candidat-médicament ou produit contrefaisant. Toutefois, il est possible que la Société ne soit pas en mesure d'obtenir la licence requise à des conditions commercialement raisonnables, ou qu'elle ne puisse tout simplement pas l'obtenir. Quand bien même la Société parviendrait à obtenir une licence, elle pourrait ne pas être exclusive, et ses concurrents pourraient avoir accès aux mêmes technologies que celles que la Société serait autorisée à utiliser sous licence. Autrement, et par ailleurs, le contrat de licence pourrait comporter des conditions qui empêcheraient partiellement ou totalement la Société de réussir à être compétitive sur le marché. En outre, la Société pourrait devoir payer des indemnités pécuniaires, notamment des dommages et intérêts triples et des honoraires d'avocat, si elle était reconnue coupable d'avoir délibérément violé un brevet. La Société pourrait également être obligée de développer ou de recourir à d'autres technologies, de revoir la conception de son produit ou, dans le cas de réclamations concernant des marques déposées ou enregistrées, de changer le nom de ses médicaments. Une décision statuant qu'il y a eu violation de brevet pourrait empêcher la Société de commercialiser ses candidats-médicaments ou l'obliger à mettre fin à certaines de ses opérations, ce qui serait préjudiciable à la Société. Des plaintes affirmant que la Société aurait détourné les informations confidentielles ou les

secrets de fabrication de tierces parties pourraient avoir un même impact négatif sur les activités de la Société.

- 4.6.10.** Si les marques et noms commerciaux de la Société ne sont pas dûment protégés, la Société ne pourrait pas développer la reconnaissance de sa marque sur les marchés qui l'intéressent et cela pourrait lui être préjudiciable.

Les marques déposées ou non déposées, les marques enregistrées ou non enregistrées et les noms commerciaux de la Société peuvent être contestés, violés, contournés, déclarés génériques ou descriptifs, ou jugés contrefaisants. La Société pourrait ne pas parvenir à protéger ses droits par rapport à ces marques et noms commerciaux, dont elle a besoin pour développer la reconnaissance de son nom auprès de potentiels partenaires ou de la clientèle sur les marchés qui l'intéressent. Parfois, des concurrents pourront adopter des noms de marques et des noms commerciaux similaires à ceux de la Société et l'empêcher en cela de renforcer l'identité de sa marque, tout en créant éventuellement une confusion sur le marché. Des propriétaires d'autres marques déposées ou non déposées, de marques enregistrées ou non enregistrées ou de marques comportant des variantes des marques déposées ou non déposées ou de marques enregistrées ou non enregistrées de la Société peuvent également porter plainte pour violation de marque. Sur le long terme, si la Société ne parvient pas à faire reconnaître son nom au travers de ses marques, elle pourrait ne pas être suffisamment compétitive, et ainsi en pâtir.

- 4.6.11.** Obtenir et conserver la protection des brevets de la Société dépend du fait que la Société se conforme à diverses règles de procédures, à la présentation de documents, au paiement de frais et taxes et à d'autres exigences imposées par les offices nationaux des brevets, et la protection de ses brevets pourrait être restreinte ou annulée si la Société ne respectait pas ces exigences.

Des taxes périodiques de maintien en vigueur, des frais de renouvellement, des annuités et divers autres frais et taxes prélevés par les différents États sur les brevets et les demandes de brevets doivent être versés à divers offices nationaux ou régionaux de brevets, notamment à l'USPTO, l'Office Européen des Brevets ou l'Institut National de la Propriété Intellectuelle en France, et ce en plusieurs étapes au cours de la durée de vie des brevets et des demandes de brevet. Les offices nationaux et régionaux de brevets exigent de se conformer à un certain nombre de règles de procédure, à la communication de certains documents, au paiement de frais et taxes, et à d'autres dispositions similaires au cours de la procédure d'examen des demandes de brevet et même après la publication et la délivrance d'un brevet. Dans certains cas, le non-respect de ces obligations peut entraîner l'abandon ou la caducité du brevet ou de la demande de brevet, et faire perdre partiellement ou totalement les droits de brevet dans la juridiction concernée.

- 4.6.12.** Si la Société ne remplissait pas ses obligations dans le cadre des licences de propriété intellectuelle actuellement prises ou qui seront prises par la suite auprès de tierces parties, elle pourrait perdre ces droits de licence qui sont importants pour ses activités.

Les activités de la Société dépendent, en partie, d'un accord de cession et d'octroi de licence conclu avec Merck Serono, ou Accord MS, selon lequel certains brevets ont été cédés à la Société et une licence lui a été octroyée en liaison avec certains autres brevets et certains savoir-faire pour la recherche, le développement et la commercialisation de produits pharmaceutiques. Merck Serono

peut résilier l'Accord MS si la Société viole l'une quelconque de ses dispositions importantes. Si Merck Serono mettait fin à l'Accord MS, l'incapacité de la Société à utiliser la propriété intellectuelle dans le cadre des brevets conformément à l'Accord MS pourrait affecter négativement ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses flux de trésorerie ou ses résultats d'exploitation.

La Société pourrait conclure des accords de licence supplémentaires à l'avenir. Ses accords de licence existants lui imposent, et la Société anticipe que ses prochains accords de licence lui imposeront diverses obligations de vigilance, mais également d'effectuer des paiements d'étapes, de respecter des droits d'auteur, de prendre des assurances, et d'autres obligations. Si la Société ne remplissait pas ses obligations par rapport à ces licences, ses concédants pourraient avoir le droit de résilier ces accords de licence, auquel cas la Société risquerait de ne pas pouvoir commercialiser le produit concerné par ces accords, ou ses concédants pourraient transformer la licence en licence non exclusive, ce qui pourrait affecter négativement la valeur du candidat-médicament développé dans le cadre de l'accord de licence. La résiliation de ces accords de licence ou la réduction ou encore la suppression des droits qui avaient été accordés à la Société dans le cadre de la licence pourrait également obliger la Société à négocier de nouvelles licences ou à réinstaurer les licences précédemment octroyées, mais à des conditions moins favorables.

L'accord stratégique avec la société DeuteRx signé en août 2018 par la Société prévoit, pour l'ensemble du portefeuille produits, l'émission maximale de titres de la Société au bénéfice de DeuteRx, et des paiements liés à l'atteinte d'objectifs de développement, réglementaires et de ventes dont une partie pourra être réalisée par émission de titres de la Société. Il prévoit également le versement de royalties à un chiffre bas de fourchette sur les ventes. Si la Société ne remplissait pas ses obligations contractuelles, la société DeuteRx pourrait avoir le droit de résilier cet accord de licence, auquel cas la Société risquerait de ne pas pouvoir commercialiser les produits concernés par cet accord, dont le PXL065, ou ses concédants pourraient transformer la licence en licence non exclusive, ce qui pourrait affecter négativement la valeur du ou des candidat(s)-médicament développé(s) dans le cadre cet accord.

#### 4.7. Risques liés aux litiges

A la date du présent document de référence, il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois, des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société ou du Groupe.

Dans le cadre de l'application du contrat de cession et de licence conclu avec Merck Serono en date du 19 mars 2009 (tel que modifié par avenants en dates du 30 juillet 2009, du 22 juin 2010, du 23 mai 2014 puis du 28 novembre 2014) (se référer à la Section 22.1 « Contrat avec Merck Serono ») à l'accord partenarial signé avec Roivant Sciences en février 2018, la société et Merck Serono ont une interprétation différente de la base de calcul des revenus de la Société devant être soumis à redevances (se référer à la Section 25.2 « Obligations au titre du Contrat signé avec Merck Serono lors de la création de la Société). Si la Société ne parvenait pas à se mettre d'accord avec Merck Serono, le contrat de cession et de licence conclu avec cette société prévoit une faculté de recourir à une procédure arbitrale, la mise en œuvre d'une telle procédure pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

#### 4.8. Risques financiers liés aux effets du changement climatique

La Société n'a pas identifié de risque financier significatif lié aux changements climatiques sur son activité.

#### 4.9. Assurances

La Société est exposée à un risque de responsabilité élevé dans le cadre du développement, de la fabrication et de la commercialisation éventuelle de ses produits. Parmi les autres risques potentiels, la survenance d'effets secondaires et d'interactions inattendus et des litiges relatifs à sa propriété intellectuelle pourraient entraîner la mise en jeu de sa responsabilité pour des dommages non couverts ou dépassant les montants de garantie prévus par ses polices d'assurance. La Société ne peut garantir qu'elle sera toujours en mesure de conserver, et le cas échéant d'obtenir, à tout moment, des couvertures d'assurances à un coût acceptable. Si la Société n'était pas en mesure de maintenir de telles couvertures, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa capacité à réaliser ses objectifs, sa situation financière, sa trésorerie ou son résultat d'exploitation.

En outre, toutes les pertes que la Société pourrait subir du fait de l'indisponibilité de ses dirigeants pourraient ne pas être suffisamment couvertes par ses polices d'assurance « homme clé » actuelles.

## 5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

### 5.1. Histoire et évolution de la Société

#### 5.1.1. Dénomination sociale de la Société

La Société a pour dénomination sociale : Poxel.

#### 5.1.2. Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

La Société est immatriculée auprès du registre du commerce et des sociétés de Lyon sous le numéro 510 970 817.

Le code NAF de la Société est le 7219Z.

#### 5.1.3. Date de constitution et durée

La Société a été constituée le 11 mars 2009 pour une durée de 99 ans arrivant à expiration le 11 mars 2108, sauf dissolution anticipée ou prorogation.

#### 5.1.4. Siège social de la Société, forme juridique et législation applicable

Le siège social de la Société est situé :

259/261 Avenue Jean Jaurès – Immeuble le Sunway – 69007 Lyon

Téléphone : 04 37 37 20 10

Télécopie : 04 37 70 88 15

Adresse électronique : [investors@poxelpharma.com](mailto:investors@poxelpharma.com)

Site internet : [www.poxel.com](http://www.poxel.com)

La Société est une société anonyme à Conseil d'administration.

La Société, régie par le droit français, est principalement soumise pour son fonctionnement aux articles L. 225-1 et suivants du Code de commerce.

#### 5.1.5. Historique de la Société

2009

- Mars, création de la Société, dans le cadre d'un « spin-off » des activités de recherche et développement de Merck Serono dans le domaine cardio-métabolique. Dans le cadre de ce « spin-off », Merck Serono a transféré à Poxel un certain nombre de programmes de recherche, précliniques et cliniques (dont le candidat-médicament Imeglimine pour lequel Merck Serono avait conduit tous les prérequis précliniques à ses standards, phase I et deux études de phase II ainsi que l'industrialisation du procédé de fabrication), ainsi que les droits de propriété intellectuelle y afférents. Afin de l'accompagner dans ses activités de recherche et développement et compte tenu de l'intérêt économique de Merck Serono dans le développement de Poxel, Merck Serono a versé à Poxel un montant total non-remboursable de 7,2M€ (se référer aux sections 22 « Contrats importants » et 10.1.5 « Engagements hors bilan » du présent document de référence).

## 2010

- Juillet, levée de fonds pour un montant de 16 M€, libérés en plusieurs étapes (10,8 M€ en 2010 et 5,2 M€ en 2011), auprès de fonds gérés par Edmond de Rothschild Investment Partners, OMNES CAPITAL (anciennement Crédit Agricole Private Equity) et Bpifrance Investissement (anciennement CDC Entreprises).

## 2011

- Octobre, résultat positif de l'étude clinique de phase II sur l'association de l'Imeglimine et de la metformine.
- Octobre, obtention d'aides publiques à hauteur de 1,45 M€, sous la forme de subventions et d'avances remboursables.

## 2012

- Octobre, signature d'un contrat d'émission d'obligations convertibles avec les actionnaires historiques à leur prorata, pour un montant total de 13 M€, dont 3,3 M€ ont été souscrits dès 2012 et 9,7 M€ ont été souscrits en 2013 ;
- Novembre, résultat positif de l'étude de phase II sur l'association de l'Imeglimine et de la sitagliptine.

## 2013

- Octobre, résultat encourageant d'une étude clinique de phase II sur l'Imeglimine démontrant l'activité du candidat-médicament sur l'insulino-sécrétion en réponse au glucose.

## 2014

- Juillet, augmentation de capital souscrite par Bpifrance Participations pour un montant de 5 M€ et conversion concomitante de l'intégralité des obligations convertibles émises en 2012 et 2013 ;
- Mise en place d'un Venture Loan avec la société Kreos Capital IV (Expert Fund), pour un montant pouvant atteindre un maximum de 8 M€, réparti en deux tranches. La première tranche libérée en juillet 2014 s'élève à 5 M€ ;
- Décembre, premiers résultats positifs pour le nouvel antidiabétique oral (Imeglimine) dans une étude de phase IIb.

## 2015

- Février, introduction en bourse sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, compartiment C. Le montant brut levé s'élève à 26,8 M€. Concomitamment, la Société a constaté l'exercice par Merck Serono de ses 1 088 531 BSA MS en autant d'actions ordinaires nouvelles contre un prix d'exercice de 4 354 K€ ;
- Mai, résultats positifs pour l'étude de phase I de l'Imeglimine chez des sujets japonais ;

- Mai, POXEL et ENYO Pharma signent un premier accord de licence sur le programme agoniste FXR de POXEL ;
- Juin, résultats positifs d'un nouvel essai de phase II de l'Imeglimine ;
- Juillet, Poxel lève 20 millions d'euros dans le cadre d'un placement privé conduit par des investisseurs américains (à 91 %) et européens.

#### 2016

- Mars, nomination de Jonae R. Barnes comme Vice-Président Senior, Relations Investisseurs et Relations Publiques, basée à Boston ;
- Mars, homologation américaine du brevet couvrant le PXL770, un activateur direct de l'AMP Kinase pour le traitement du diabète de type 2 et des maladies associées ;
- Juin, Poxel annonce les résultats positifs de la première partie de l'étude de phase I concernant le PXL 770. Les résultats indiquent que le PXL 770 présente à ce stade un profil favorable de sécurité et de tolérance chez l'homme ;
- Juillet, Poxel lève 26,5 millions d'euros dans le cadre d'un placement privé conduit par des investisseurs institutionnels renommés aux Etats-Unis et en Europe.

#### 2017

- Mars, Poxel nomme Christophe Arbet-Engels, MD, PhD, MBA, au poste de Directeur Médical et Vice-Président Exécutif en charge du Développement Clinique de phase III et des Affaires Médicales, basé à Boston ;
- Avril, Poxel annonce la nomination d'Anne Renevot en qualité de Directeur financier ;
- Juin, annonce les résultats positifs supplémentaires de l'étude de phase IIb sur l'Imeglimine menée au Japon dans le traitement du diabète de type 2 ;
- Octobre, signature d'un contrat de partenariat stratégique avec Sumitomo Dainippon Pharma pour le développement et la commercialisation de l'Imeglimine, candidat-médicament pour le traitement du diabète de type 2, pour le Japon, la Chine et onze autres pays asiatiques.

#### 2018

- Février, Poxel annonce la signature d'un accord stratégique de développement et de licence avec Roivant Sciences pour l'Imeglimine, aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays non couverts par le partenariat existant avec Sumitomo Dainippon Pharma ;
- Février, Poxel présente des données de preuve de concept précliniques pour le PXL770 dans la stéato-hépatite non alcoolique (NASH) lors du Global NASH Congress 2018 ;
- Mars, lancement des études TIMES 2 et TIMES 3 dans le cadre du programme de développement de phase III de l'Imeglimine, candidat-médicament pour le traitement du diabète de type 2, au Japon ;

- Juin, Poxel présente lors des 78<sup>e</sup> sessions scientifiques de l’American Diabète Association de nouvelles données démontrant un effet protecteur de l’Imeglimine sur les cellules bêta du pancréas ;
- Juillet, Poxel annonce la finalisation du recrutement des patients pour l’étude de phase III TIMES 1 de l’Imeglimine, pour le traitement du diabète de type 2 au Japon ;
- Juillet, Poxel annonce des résultats positifs de l’étude de phase Ib sur le PXL770 après administration à doses multiples et croissantes et l’analyse d’interaction médicamenteuse potentielle ;
- Août, Poxel annonce la signature d’un accord stratégique avec DeuteRx pour l’acquisition du DRX-065, un candidat-médicament innovant en développement clinique pour le traitement de la NASH, ainsi que d’autres programmes ;
- Septembre, Poxel constitue une filiale détenue à 100 % au Japon et nomme le Docteur Takashi en qualité de Vice-Président Médical et Président de Poxel Japan KK ;
- Octobre, Poxel présente les résultats complets de l’étude de phase I sur le PXL770, ainsi que le profil de sécurité cardiaque et les données précliniques d’efficacité dans la NASH lors du congrès scientifique AMPK ;
- Octobre, Poxel annonce la finalisation du recrutement des patients de l’étude de phase III TIMES 2 de l’Imeglimine pour le traitement du diabète de type 2 au Japon ;
- Novembre, Poxel présente des données prometteuses sur le PXL770 et le PXL065 dans le traitement de la NASH au congrès de l’AASLD ;
- Novembre, Poxel annonce le lancement de la deuxième partie de l’étude de phase Ia du PXL065 dans le traitement de la NASH.

2019

- Janvier, Poxel présente de nouvelles données sur le PXL065 à la Conférence NASH-TAG 2019 ;

## 5.2. Investissements

### 5.2.1. Principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices

Le principal investissement du Groupe a été réalisé en août 2018 et correspond à l’acquisition auprès de DeuteRx du DRX-065, un candidat-médicament innovant en développement clinique pour le traitement de la NASH, ainsi que d’autres programmes pour le traitement de maladies métaboliques, pour un montant total de 16 572 K€ (se référer à la note 4.1 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.1 « Comptes établis en normes IFRS pour l’exercice clos le 31 décembre 2018 » du présent document de référence).

Les autres investissements réalisés depuis la création de la société correspondent essentiellement à l’acquisition de matériels de laboratoire, informatiques et de bureau.

### **5.2.2.** Principaux investissements en cours de réalisation

Aucun investissement significatif n'a été réalisé depuis le 1er janvier 2019.

### **5.2.3.** Principaux investissements envisagés

La Société ne prévoit pas, pour le moment, de réaliser d'investissements significatifs pour les années à venir et pour lesquels les organes de direction de la Société auraient pris des engagements fermes.

Cependant, au titre des investissements immatériels, la Société a un engagement prévisionnel correspondant aux études cliniques en cours. Cet engagement à court terme est estimé à un montant total de 21 M€.

## 6. APERÇU DES ACTIVITES

### 6.1. Présentation générale

Poxel est une société biopharmaceutique française spécialisée dans le développement de traitements innovants contre les désordres du métabolisme, notamment le diabète de type 2 (T2D) et les maladies hépatiques telle que la stéatohépatite non-alcoolique « NASH ». Forte de son expertise et de son savoir-faire dans le développement de candidats-médicaments, la Société a pu développer un portefeuille de plusieurs candidats-médicaments composé notamment de trois candidats en stade clinique pour le traitement du T2D et de la NASH.

Imeglimine, le candidat-médicament le plus avancé de la Société, vise à compléter et étendre les traitements existants du diabète de type 2, y compris chez les patients qui ne répondent plus à ces traitements, dans l'objectif de les aider à mieux contrôler leur diabète de type 2 et de réduire les complications pouvant être invalidantes ou mortelles.

PXL770, le second candidat-médicament de la Société est un activateur direct de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK). L'AMPK offre l'opportunité de poursuivre un large éventail d'indications potentielles pour traiter les maladies métaboliques chroniques, y compris les maladies affectant le foie, comme NASH.

Le PXL065, le troisième candidat-médicament de la Société offre une nouvelle approche pour le traitement de la NASH. Le PXL065 est le stéréoisomère R (isomère R unique) de la pioglitazone, sa molécule mère commercialisée depuis 1999 pour le traitement du T2D. La pioglitazone a fait l'objet d'un grand nombre d'études pour le traitement de la NASH démontrant sa capacité à cibler la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose dans des essais de phase II, III et IV.

#### ***Les principaux candidats-médicaments de la Société***

*Tableau 1 - Portefeuille de candidats-médicaments de la Société en cours de développement dans le diabète de type 2 et les maladies du métabolisme*

	Indication	Mécanisme d'action	Préclinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Partenaires/ Droits	Prochaines étapes
Imeglimin Japon/ Asie*	Diabète de Type 2	Régulateur de la bioénergétique mitochondriale						<ul style="list-style-type: none"> <li>Finalisation Phase 3 TIMES</li> <li>Soumission JNDA 2020</li> </ul>
Imeglimin US/ EU/ Autres**	Diabète de Type 2	Régulateur de la bioénergétique mitochondriale						<ul style="list-style-type: none"> <li>Manufacturing pour la Phase 3</li> <li>Etudes de différenciation CKD</li> </ul>
PXL770	NASH/ maladies métaboliques	Activateur direct d'AMPK						<ul style="list-style-type: none"> <li>Initiation du programme de Phase 2a dans la NASH</li> </ul>
PXL007 (EYP001)	Hépatite B NASH	Agoniste FXR						<ul style="list-style-type: none"> <li>Finalisation du programme de Phase 1 par Enyo Pharma</li> </ul>
PXL065 (DRX-065)	NASH	Inhibiteur MPC						<ul style="list-style-type: none"> <li>Finalisation de la Phase 1, tox, CMC</li> <li>Lancement de la Phase 2 pivot</li> </ul>
Programmes Poxel/ DeuteRx	Métaboliques (AMN/ALD, NASH, etc.)	Activateur direct d'AMPK / Inhibiteur MPC						<ul style="list-style-type: none"> <li>Finalisation des études précliniques</li> </ul>

Les flèches désignent le niveau de développement attendu en 2019

\*inclus: Chine, Corée du Sud, Taiwan, Indonésie, Vietnam, Thaïlande, Malaisie, Philippines, Singapour, Birmanie, Cambodge et Laos.

\*\*pays non couverts par l'accord Sumitomo Dainippon Pharma

L'Imeglimine est le premier candidat-médicament d'une nouvelle classe qui cible deux défauts métaboliques majeurs à l'origine du diabète de type 2 : l'insuffisance de sécrétion d'insuline et l'augmentation de la résistance à l'insuline. La *Food and Drug Administration* (FDA) utilise le terme « premier de sa classe » pour se référer aux médicaments qui utilisent un mécanisme d'action innovant et unique. La Société pense que ses candidats-médicaments ont un mécanisme d'action unique et l'Imeglimine a été pourvu du statut de premier agent thérapeutique de la classe des « glimin » par l'Organisation Mondiale de la Santé. La Société estime qu'il s'agit du candidat-médicament le plus avancé ciblant le dysfonctionnement mitochondrial. La mitochondrie est la centrale énergétique de la cellule et son dysfonctionnement, qui a été examiné dans plus de 200 publications scientifiques par an au cours de chacune des cinq dernières années, est impliqué dans la physiopathologie du diabète de type 2. En ciblant les mitochondries, l'Imeglimine peut simultanément déclencher des effets métaboliques pour le traitement du diabète, dans les trois organes clés impliqués dans la physiopathologie du diabète de type 2 — le foie, les muscles et le pancréas. L'Imeglimine a été évaluée dans 24 essais cliniques aux Etats-Unis, en Europe et au Japon, qui ont inclus au total environ 1.200 sujets. Ces essais ont obtenu des résultats statistiquement significatifs pour les critères d'évaluation principaux et secondaires, dont la réduction de l'HbA1C et de la glycémie à jeun versus placebo, associés à un profil favorable en termes de sécurité d'emploi. En octobre 2017, la Société a signé un contrat de partenariat avec Sumitomo Dainippon Pharma pour le développement et la commercialisation de l'Imeglimine au Japon et dans certains pays d'Asie à l'issue duquel, un programme clinique de Phase III « TIMES » (*Trials of Imeglimin for Efficacy and Safety*) a été lancé au Japon en décembre 2017. Ce programme prévoit trois études pivotales visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'Imeglimine sur environ 1.100 patients dont la Société a finalisé le recrutement de ces trois études en octobre 2018. En février 2018, la Société a signé un contrat de partenariat avec Roivant Sciences pour le développement et la commercialisation de l'Imeglimine aux

Etats Unis, en Europe et dans les autres pays non couverts par le contrat signé avec Sumitomo Dainippon Pharma. Le développement clinique de l'Imeglimine par Roivant Sciences ciblera dans un premier temps les patients diabétiques de type 2 souffrant d'insuffisance rénale chronique modérée à sévère (stades 3b/4), pour lesquels une étude clinique dédiée est actuellement en cours.

Le second candidat-médicament de Poxel, le PXL770 est un candidat médicament, premier de la nouvelle catégorie des activateurs directs de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK). L'AMPK est un agent régulateur clé de l'énergie cellulaire qui active les voies permettant de générer de l'énergie et éteint les voies qui consomment de l'énergie, au niveau de la cellule, permettant ainsi de réguler le métabolisme lipidique, l'homéostasie du glucose et l'inflammation. L'AMPK a été qualifiée d'"enzyme de l'exercice physique" et la Société pense que le PXL770 est actuellement le candidat-médicament mimant l'exercice physique le plus avancé. Dans les études précliniques, le PXL770 a montré des effets positifs sur les principaux symptômes de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD). Grâce à son mécanisme d'action unique, le PXL770 agit sur une cible biologique clé dans le traitement potentiel de nombreuses maladies métaboliques chroniques, dont certaines maladies hépatiques telles que la NASH. Ce mécanisme d'action pourrait permettre d'obtenir des bénéfices dans les trois processus pathophysiologiques clés impliqués dans le développement de la maladie, à savoir : (i) la stéatose hépatique, (ii) l'inflammation et (iii) la fibrose. A l'issue de l'évaluation favorable de la sécurité d'emploi et du profil pharmacocinétique du PXL770 observés dans l'essai clinique de phase Ia, la Société a conduit une étude de phase Ib avec administration de doses multiples et croissantes (MAD), dont elle a annoncé les résultats positifs en juillet 2018. Au cours du premier semestre 2019, la Société prévoit également de débiter un programme de phase IIa pour évaluer la tolérance et l'efficacité du PXL770 chez les patients souffrant de la NASH.

Le troisième candidat-médicament de la Société, le PXL065 issu d'un accord stratégique avec la société DeuteRx, offre une nouvelle approche pour le traitement de la NASH. Le PXL065 est le stéréoisomère R de la pioglitazone, sa molécule mère commercialisée depuis 1999 pour le traitement du T2D. La pioglitazone est un mélange, en proportions égales, de deux molécules miroirs (stéréoisomères R et S) qui s'interconvertissent *in vivo*. Comme tous les autres produits de sa classe, la pioglitazone cible à la fois l'inhibition du transporteur mitochondrial du pyruvate (MPC) et l'activation des récepteurs gamma activés par les proliférateurs des peroxyosomes. La pioglitazone a fait l'objet d'un grand nombre d'études pour le traitement de la NASH démontrant sa capacité à cibler la résolution de la maladie sans aggravation de la fibrose dans des essais cliniques de phase II, III et IV. La pioglitazone est le seul médicament recommandé par l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) et par la European Association for the Study of the Liver (EASL) dans les protocoles de traitement des cas de NASH avérés par biopsie. Toutefois, son emploi est restreint en raison des effets secondaires liés à l'activation des récepteurs PPAR $\gamma$  tels que la prise de poids, les fractures osseuses et la rétention hydrique.

Le PXL065, stéréoisomère R, est un inhibiteur ciblant le MPC avec peu ou pas d'effets agonistes PPAR $\gamma$  et de ses effets secondaires associés qui semblent être liés au stéréoisomère S de la pioglitazone. Des modèles précliniques ont mis en évidence son efficacité dans la NASH avec peu ou pas de prise de poids ou de rétention hydrique.

A la suite de la première partie de la phase Ia menée par DeuteRx, la Société a observé la sécurité favorable et la bonne tolérance du PXL065, sans événement indésirable. Poxel a annoncé le lancement de la deuxième partie de la phase Ia dont elle anticipe de publier les résultats au premier semestre 2019.

### **Aperçu du marché du diabète**

La Fédération Internationale du Diabète (IDF) estime le nombre de personnes âgées de 20 à 79 ans touchées par le diabète dans le monde à 425 millions en 2017, dont plus de 90 % sont atteintes du diabète de type 2. L'IDF a également estimé qu'en 2017, pour les seuls Etats-Unis, 30,2 millions de personnes, soit 9,3 % de la population, souffraient de diabète. Selon les estimations de *Decision Resources*, 75 millions de personnes âgées de plus de 20 ans aux Etats-Unis, au Japon, en Allemagne, en Italie, au Royaume-Uni, en France et en Espagne souffraient de diabète de type 2 en 2017.

### **Aperçu du marché de la NASH**

Selon les analyses de l'Institut National du Diabète et des maladies rénales et digestives, la *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* ("NAFLD"), entraînant une accumulation de graisses dans le foie, est l'une des causes les plus communes de maladie du foie aux Etats-Unis et affecte environ 20% de la population mondiale<sup>1</sup> et jusqu'à 70% des personnes souffrant du diabète de type 2.

Ces maladies hépatiques sont les causes grandissantes des cas de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. La NASH est une forme sévère de la NAFLD. Selon les estimations des experts, environ 10 à 30% des personnes souffrant de la NAFLD souffrent également de la NASH<sup>2</sup>. Aux Etats-Unis, entre 30% et 40% des adultes souffrent de la NAFLD et entre 3% et 12% des adultes souffrent de la NASH. La Société estime que le marché de la NASH devrait progresser de 135 millions de dollars à plus de 9 milliards de dollars en 2025.

## **6.2. La Stratégie de la Société**

Le but de la Société est de développer et de commercialiser des traitements innovants pour le traitement des maladies métaboliques y compris le diabète de type 2 et la NASH. Les éléments clefs de la stratégie de la Société sont les suivants :

- **Poursuivre le développement de l'Imeglimine au niveau mondial avec deux partenaires pharmaceutiques, Sumitomo Dainippon Pharma et Roivant Sciences.** La Société a conclu en octobre 2017 et en février 2018 deux accords de partenariats stratégiques pour le développement et la commercialisation de l'Imeglimine. A l'issue de la signature de ces partenariats, la Société a reçu un montant initial cumulé d'environ 76 M€ (y compris le versement d'environ 12 M€ à la suite de la participation capitalistique de Roivant Sciences). La Société pourrait recevoir jusqu'à 705 M€ de paiements liés à l'atteinte d'objectifs de développements cliniques, réglementaires et de ventes.

A la suite de la signature du contrat de partenariat avec Sumitomo Dainippon pour le développement et la commercialisation de l'Imeglimine au Japon et dans certains pays d'Asie, le candidat-médicament est actuellement évalué au Japon, dans le cadre d'un programme clinique de phase III « TIMES ». La Société anticipe de soumettre un dossier d'enregistrement (JNDA, « Japanese New Drug Application ») dans le courant de l'année 2020. A la suite de l'accord stratégique avec Roivant Sciences, l'objectif est d'initier en 2019 le programme de phase III aux Etats Unis et en Europe pour le traitement des patients

<sup>1</sup> Sattar N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ*. 2014;349:g4596.

<sup>2</sup> Spengler EK, Loomba R. Recommendations for diagnosis, referral for liver biopsy, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015;90(9):1233–1246.

diabétiques de type 2 atteints d'insuffisance rénale modérée et sévère. Ce programme de développement sera mené par Roivant Sciences.

- **Avancer le développement clinique dans la NASH du PXL770 et du PXL065.** Dans les études précliniques, le PXL770 a montré des effets positifs sur divers paramètres hépatiques et métaboliques. Après l'évaluation favorable du profil de tolérance et pharmacocinétique observés dans l'essai de phase Ia, la Société a annoncé en juillet 2018 les résultats positifs de son étude de phase Ib, composée d'une étude à doses multiples et croissantes et d'une étude d'interaction médicamenteuse. La Société est en cours de préparation du programme de Pphase 2IIa de preuve de concept pour le traitement des patients atteints de NAFLD/NASH, avec ou sans diabète de type 2, pour laquelle elle a ouvert un dossier d'Investigational New Drug (« IND ») auprès de la FDA dans le courant du premier trimestre 2019.

Le PXL065 initialement mis au point par la Société DeuteRx LLC sous le nom DRX-065 est issu de la pioglitazone, un médicament qui a fait l'objet des études les plus avancées pour le traitement de la NASH et a permis la « résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose » dans un essai de phase IV. La Société estime, sur la base des résultats précliniques et de l'étude de phase I, que le PXL065 pourrait avoir un profil thérapeutique supérieur à la pioglitazone, sa molécule mère, dans le traitement de la NASH.

- **Elargir le portefeuille par la découverte, le développement ou l'acquisition de candidats-médicaments supplémentaires.** Compte tenu de son expertise dans les maladies métaboliques, ainsi que de l'expérience de son équipe de direction en matière de développement de médicaments, la Société prévoit de développer des molécules supplémentaires qu'elle pourrait obtenir soit à partir de ses programmes existants, initiés par Merck Serono, soit de l'extérieur grâce à des efforts de développement de son activité.

### 6.3. Aperçu du Diabète de type 2, les traitements actuels et leurs limites, les opportunités de marché

#### **Aperçu sur le diabète de type 2**

Le glucose est un sucre simple utilisé par les cellules pour produire de l'énergie. La digestion des aliments est le principal moyen par lequel l'organisme humain reçoit du glucose. A jeun, le foie produit du glucose. La production de glucose par le foie et l'utilisation du glucose digéré sont gérées par l'insuline, une hormone peptidique produite par le pancréas. L'insuline sécrétée par les îlots bêta du pancréas stimule les cellules pour qu'elles absorbent et transforment le glucose, régulant dès lors les taux de glycémie.

Le diabète est une maladie caractérisée par des taux anormalement élevés de glucose dans le sang et des taux inadéquats d'insuline. Il existe deux grands types de diabète : le type 1 et le type 2. Dans le diabète de type 1, le pancréas ne produit pas d'insuline. Dans le diabète de type 2, même si le pancréas produit de l'insuline, il ne le fait pas en quantité suffisante ou bien l'organisme ignore l'insuline ainsi produite, une situation connue sous le nom de résistance à l'insuline. Selon l'IDF, le diabète de type 2 est la forme la plus courante de diabète, touchant environ 90 % des diabétiques.

Chez les personnes en bonne santé, le pancréas produit une poussée naturelle d'insuline au début du repas, qui sert à la fois à transformer le glucose produit par la digestion et à signaler au foie d'arrêter de produire du glucose pendant le déroulement de la digestion. Cela permet aux personnes en bonne santé de maintenir l'homéostasie du glucose. En revanche, chez les patients atteints d'un diabète de type 2, le foie ne reçoit pas de signal pour arrêter de produire du glucose, d'où un excès de glucose sanguin après le repas, une situation connue sous le nom d'hyperglycémie. Des taux élevés de glycémie entraînent la fixation du glucose à certaines protéines du sang, ce qui empêche ces protéines d'exercer leur fonction normale de maintien de l'intégrité des petits vaisseaux sanguins. Avec le temps, ces petits vaisseaux s'abîment et fuient, aboutissant à des événements indésirables parfois mortels, notamment une rétinopathie pouvant déboucher sur une cécité, une perte de fonction rénale, des lésions nerveuses et une perte de sensation, une mauvaise circulation en périphérie, pouvant potentiellement imposer l'amputation des extrémités, ainsi que des complications macrovasculaires au niveau du cœur et du cerveau. Selon l'American Diabetes Association, 66 % des décès chez les diabétiques sont dus à des événements cardiovasculaires.

Plusieurs heures après un repas, les taux de glycémie chez un patient atteint d'un diabète de type 2 non traité augmentent suffisamment pour que le pancréas libère une quantité inhabituellement importante d'insuline. Or cela se produit à un moment où le processus de digestion est quasiment terminé et où, de ce fait, les taux de glycémie devraient diminuer. Cette libération excessive d'insuline impose une demande indue au pancréas. Cela pourrait entraîner une détérioration plus rapide du pancréas et finir par déboucher sur une défaillance des îlots bêta du pancréas, empêchant dès lors celui-ci de produire de l'insuline. Cela entraîne également une prise de poids, qui pourrait encore aggraver la maladie, obligeant au final à recourir à des injections d'insuline.

Même si les causes du diabète de type 2 ne sont pas pleinement comprises, les facteurs de risque pour le diabète de type 2 sont les suivants : surcharge pondérale ; mauvaise alimentation, y compris consommation excessive d'aliments riches en graisses et sucrés ; inactivité physique ; âge ; antécédents familiaux ; et origine ethnique. Le diabète de type 2 touche généralement des personnes âgées de plus de 40 ans, même s'il devient plus courant chez les personnes plus jeunes, y compris les enfants.

### ***Rôle des mitochondries dans le diabète de type 2***

Les avancées scientifiques récentes, dont rendent compte les nombreuses études publiées chaque année ces cinq dernières années, ont souligné le rôle du dysfonctionnement mitochondrial dans la physiopathologie du diabète de type 2, associant la résistance à l'insuline aux modifications de la fonction mitochondriale et de sa capacité à transformer les nutriments en énergie, une propriété également connue sous le nom de capacité oxydante.

La mitochondrie est la centrale énergétique de la cellule, générant de l'énergie au travers de la production d'adénosine triphosphate (ATP), la principale unité d'énergie cellulaire, par l'oxydation de nutriments tels que le glucose et les lipides. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont des molécules qui se forment naturellement au cours de la production d'ATP mitochondrial et qui jouent un rôle crucial dans la signalisation cellulaire et l'homéostasie. Toutefois, l'exposition chronique à des concentrations élevées de glucose et de lipides à la suite d'une alimentation riche en calories et/ou d'un mode de vie sédentaire entraîne une oxydation insuffisante des nutriments et un faible rapport de la production d'ATP sur la consommation d'oxygène, qui sont associées à la formation excessive de ROS. Une formation excessive de ROS peut contribuer au dysfonctionnement mitochondrial et provoquer des lésions cellulaires dans les tissus des organes critiques, notamment les muscles, les poumons, le cœur, le foie, le cerveau et les yeux. On pense également que la formation excessive de ROS endommage les cellules endothéliales qui tapissent les parois vasculaires et inactive les enzymes

qui protègent contre l'artériosclérose, ce qui peut déboucher sur les complications microvasculaires et macrovasculaires souvent associées au diabète de type 2. Par ailleurs, au sein des îlots bêta du pancréas, la formation excessive de ROS a entraîné une diminution à la fois du contenu cellulaire en insuline et de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose.

En plus de la formation excessive de ROS, des facteurs génétiques, l'âge et la réduction de la formation de nouvelles mitochondries dans la cellule contribuent au dysfonctionnement mitochondrial ainsi qu'à la résistance à l'insuline. A son tour, la résistance à l'insuline émanant du dysfonctionnement mitochondrial pourrait contribuer aux anomalies métaboliques et cardiovasculaires et à la détérioration ultérieure dans les maladies cardiovasculaires. Il a par ailleurs été montré que les interventions qui améliorent la fonction mitochondriale améliorent la résistance à l'insuline.

Le dysfonctionnement mitochondrial est également associé à des augmentations du calcium ( $Ca^{2+}$ ) matriciel, ce qui, avec la formation excessive de ROS, entraîne l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (mPTP). A son tour, l'ouverture du mPTP déclenche la mort cellulaire programmée ou apoptose.

Toutes ces observations suggèrent que le dysfonctionnement mitochondrial pourrait jouer un rôle central dans la résistance à l'insuline et les complications qui lui sont associées.

### ***Les traitements actuels et leurs limites***

Les traitements du diabète de type 2 sont destinés à restaurer l'homéostasie du glucose. Initialement, les patients peuvent être placés sous un programme d'exercice physique et un régime alimentaire spécial diabétique qui limite la consommation de sucres simples et d'aliments riches en graisses, qui sont associés à une augmentation des taux sanguins de glucose et de lipides. Les modifications hygiéno-diététiques utilisées seules sont toutefois généralement insuffisantes pour contrôler les taux de glycémie des patients et les patients diabétiques de type 2 se voient souvent prescrire de la metformine, une petite molécule administrée par voie orale qui limite la production de glucose dans le foie, diminue l'absorption intestinale du glucose et améliore la sensibilité à l'insuline en augmentant l'absorption et l'utilisation périphériques du glucose. La metformine est également un activateur indirect de l'AMPK. Lorsque l'association de l'exercice physique, d'un régime alimentaire spécial diabétique et de la metformine en monothérapie est insuffisante pour faciliter l'homéostasie du glucose pour les patients, les médecins peuvent prescrire des médicaments supplémentaires à ajouter au protocole thérapeutique, notamment : (i) les sulfamides hypoglycémisants oraux, qui incitent les cellules bêta-pancréatiques à libérer davantage d'insuline ; (ii) les thiazolidinediones orales, qui aident le muscle et le tissu adipeux à absorber et transformer l'insuline plus efficacement et réduisent la quantité de glucose libéré par le foie, tout en agissant également comme activateurs indirects de l'AMPK ; (iii) les inhibiteurs de la DPP-4 oraux, qui augmentent les taux des hormones intestinales afin de réduire les taux de glycémie ; (iv) les agonistes du récepteur GLP-1, hormones synthétiques injectables qui contribuent à diminuer les taux de glycémie par l'augmentation de la sécrétion d'insuline glucose-dépendante ; (v) les inhibiteurs de SGLT-2, qui permettent l'élimination de l'excédent de glucose dans l'urine ; (vi) les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase oraux, qui ralentissent l'augmentation de la glycémie après les repas en stoppant la dégradation des sucres simples et autres types de sucre dans le processus de la digestion ; et (vii) les analogues de l'amyline, formes injectables de l'hormone amyline, qui modulent les taux d'A1c. Les patients qui ne parviennent pas à maintenir l'homéostasie du glucose avec ces traitements peuvent se voir prescrire de l'insuline injectable. De nombreux patients diabétiques de type 2 se voient également prescrire des statines afin de réduire le risque de cardiopathie.

Si les traitements actuels sont efficaces initialement pour aider les patients à maintenir l'homéostasie du glucose, ils s'accompagnent de divers problèmes de tolérance. Par exemple, la metformine peut provoquer une acidose lactique, une accumulation dangereuse d'acide dans le sang, chez les patients avec des affections hépatiques ou rénales et elle n'est donc pas une option viable pour ces patients, même si elle ne débouche que rarement sur une hypoglycémie. En revanche, les sulfamides hypoglycémisants oraux et les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase augmentent le risque d'hypoglycémie et de prise de poids. Les thiazolidinediones orales ont été associées à une rétention hydrique, qui peut aggraver une insuffisance cardiaque congestive, ainsi qu'à une hépatotoxicité et un risque accru de crise cardiaque. Par ailleurs, de nombreux traitements fréquemment prescrits, dont la metformine, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la DPP-4 oraux, les agonistes du récepteur GLP-1 et les analogues de l'amyline, sont également associés à des nausées, des vomissements, des flatulences, des diarrhées, des étourdissements et une faiblesse.

En outre, de nombreux traitements actuels présentent des limites quant à leur capacité à retarder suffisamment la progression de la maladie ou à prévenir les complications du diabète de type 2. Même lorsque les traitements existants sont efficaces pour contrôler la glycémie, ils ne parviennent souvent pas à contrôler l'évolution de la maladie et ne traitent pas les comorbidités associées. Par exemple, selon *Decision Resources*, 56 % environ des patients deviennent réfractaires à la metformine dans un délai de trois ans, soit environ 25 millions de patients aux Etats-Unis, au Japon, en France, en Allemagne, en Italie, en Espagne et au Royaume-Uni, qualifiés ici comme pays du G7. Ce défaut est particulièrement important compte tenu du fait que la mortalité des patients diabétiques est principalement liée aux maladies cardiovasculaires. La Société pense par ailleurs qu'il n'existe pas d'activateurs directs de l'AMPK actuellement autorisés. Et enfin, certains nouveaux traitements du diabète de type 2 sont délivrés sous forme injectable, ce qui est associé à une moins bonne observance des patients et à un coût accru.

Tableau 2 – Comparaison des propriétés des principaux traitements actuels.

CLASSE DE MEDICAMENTS	NOM CHIMIQUE	PRINCIPALES CARACTERISTIQUES	PRINCIPAUX INCONVENIENTS	VENTES (2016) <sup>(1)</sup>
<b>Biguanides</b>	■ metformine	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Thérapie de première intention</li> <li>■ Limite la production de glucose</li> <li>■ Probable réduction des événements cardio-vasculaires (étude UKPDS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Acidose lactique</li> <li>■ Troubles gastro-intestinaux</li> <li>■ Nombreuses contre-indications : insuffisance rénale chronique, acidose, hypoxie, déshydratation, etc. ...</li> <li>■ Impact limité sur la progression de la maladie</li> <li>■ 56 % des patients deviennent réfractaires en moins de trois ans</li> </ul>	■ <b>metformine</b> : \$1.9 milliard
<b>Sulfonylurées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ glyburide</li> <li>■ glimépiride</li> <li>■ glipizide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Augmente la sécrétion d'insuline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Augmente le risque d'hypoglycémie</li> <li>■ Prise de poids</li> <li>■ Contre-indiqué pour les patients souffrant de troubles du foie et d'insuffisances rénales</li> </ul>	■ <b>sulfonylurées</b> : \$288 millions

CLASSE DE MEDICAMENTS	NOM CHIMIQUE	PRINCIPALES CARACTERISTIQUES	PRINCIPAUX INCONVENIENTS	VENTES (2016) <sup>(1)</sup>
Thiazolidinediones	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ pioglitazone</li> <li>■ rosiglitazone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Améliore la consommation et la transformation du glucose par les muscles et les tissus adipeux</li> <li>■ Léger impact sur la progression de la maladie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Prise de poids, rétention d'eau</li> <li>■ Hépatotoxicité</li> <li>■ Augmente le risque d'infarctus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>thiazolidinediones</b>: \$341 millions</li> </ul>
Inhibiteur de la DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ sitagliptine</li> <li>■ saxagliptine</li> <li>■ linagliptine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Augmente la sécrétion d'insuline</li> <li>■ Quelques avantages cardio-vasculaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Troubles gastro-intestinaux</li> <li>■ Faibles infections urinaires et respiratoires</li> <li>■ Impact limité sur la progression de la maladie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Inhibiteur de la <b>DPP-4</b> : \$13.8 milliards</li> <li>■ <i>Januvia</i>: \$6.4 milliards</li> <li>■ <i>Janumet</i>: \$3.0 milliards</li> <li>■ <i>Tradjenta</i>: \$1.6 milliards</li> <li>■ <i>Onglyza</i>: \$899.5 millions</li> </ul>
Agoniste du récepteur GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ liraglutide</li> <li>■ vildagliptine</li> <li>■ exénatide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Augmente la dépendance au glucose et la sécrétion d'insuline</li> <li>■ Ralentit la prise de poids</li> <li>■ Action cardio-vasculaire protectrice</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Troubles gastro-intestinaux</li> <li>■ Pancréatite aiguë</li> <li>■ Potentielle augmentation du risque de cancer de la thyroïde</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>GLP-1 receptor agonists</b>: \$6.02 milliards</li> <li>■ <i>Victoza</i>: \$3.6 milliards</li> <li>■ <i>Bydureon</i>: \$419 millions</li> </ul>
Inhibiteurs de la SGLT-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ empagliflozine</li> <li>■ canagliflozine</li> <li>■ dapagliflozine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Augmente l'excrétion de glucose</li> <li>■ Action cardio-vasculaire protectrice</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Infections des voies urinaires</li> <li>■ Augmente le risque d'acidocétose diabétique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Inhibiteurs de la <b>SGLT-2</b> : \$4.7 milliards</li> <li>■ <i>Invokana</i> : \$2.4 milliards</li> <li>■ <i>Forxiga</i> : \$ 1.3 milliard</li> </ul>

<sup>(1)</sup> Decision Resources, Novembre 2017.

Source : Société

### Les opportunités de marché

Selon l'IDF, en 2017, les dépenses liées au diabète ont totalisé près de 436 milliards de dollars rien qu'aux Etats-Unis, Allemagne, Japon et France. *Decision Resources* estime qu'en 2016, les traitements du diabète ont généré un chiffre d'affaires de 54,6 milliards de dollars aux Etats-Unis, au Japon, en Allemagne, en Italie, au Royaume-Uni, en France et en Espagne et que le chiffre d'affaires sur ces marchés devrait augmenter à 73,7 milliards de dollars d'ici 2026. Par ailleurs, selon l'IDF, les dépenses liées au diabète regroupées pour les Etats-Unis, la Chine et l'Allemagne, les trois pays dont les dépenses sont les plus élevées, ont atteint plus de 68 % des dépenses totales dans le monde consacrées au diabète, même si ces pays ne représentaient qu'environ 35 % de la population diabétique mondiale. L'IDF estime également que les dépenses liées au diabète regroupées pour les trois régions dont les dépenses sont les plus élevées, à savoir le Pacifique Ouest, le Moyen Orient et l'Afrique du Nord, et l'Amérique du Sud et Centrale, ont atteint 157,7 milliards de dollars en 2015 et prévoit une augmentation de 39 % de ces dépenses d'ici 2040.

L'IDF a estimé le nombre de personnes âgées de 20 à 79 ans touchées par le diabète dans le monde à 425 millions en 2017, dont plus de 90 % de personnes atteintes d'un diabète de type 2. Selon l'IDF, pour les seuls Etats-Unis, 30,2 millions de personnes, soit 9,3 % de la population, souffraient de

diabète en 2017. L'IDF estime par ailleurs que d'ici 2045, le nombre de personnes touchées par le diabète dans le monde augmentera de 48 % pour atteindre 629 millions.

Dans certaines régions du monde en développement, l'IDF prévoit que la prévalence du diabète va augmenter à un rythme encore plus élevé. En Chine, par exemple, il y avait en 2017 environ 114,4 millions de patients diabétiques, chiffre qui devrait passer à 134,3 millions d'ici 2045 selon l'IDF. Dans la région Moyen Orient et Afrique du Nord, il y avait en 2017 environ 39 millions de patients diabétiques, chiffre qui devrait passer à 82 millions d'ici 2045 selon l'IDF. En Asie du Sud-est, l'IDF estime que 151 millions de personnes seront touchées par le diabète en 2045, soit une augmentation de 84 % par rapport à 2017.

Malgré les limites des traitements non-insuliniques actuels du diabète, *Decision Resources* estime que ces traitements ont généré un chiffre d'affaires de 55,6 milliards de dollars en 2016 aux Etats-Unis, au Japon, en Allemagne, en Italie, au Royaume-Uni, en France et en Espagne et que le chiffre d'affaires sur ces marchés devrait augmenter à 73,7 milliards de dollars d'ici 2026. Les conséquences économiques totales du diabète sont plus importantes encore, avec des dépenses liées au diabète d'un montant de 521 milliards de dollars en 2015 en Amérique du Nord, dans les Caraïbes et en Europe, selon l'IDF. Par ailleurs, toujours selon l'IDF, les dépenses liées au diabète regroupées pour les Etats-Unis, la Chine et l'Allemagne, les trois pays dont les dépenses sont les plus élevées, ont atteint 60 % des dépenses mondiales totales consacrées au diabète, même si ces pays ne représentaient que 35,1 % de la population diabétique mondiale. Selon *Decision Resources*, le marché du traitement du diabète en monothérapie dans les pays du G7 équivaut approximativement à 1,9 milliard de dollars (avec la norme de soin actuelle, metformine, utilisée pour le traitement d'à peu près 60 % des patients atteints de diabète de type 2 dans les pays du G7) et le marché des traitements oraux combinés équivaut approximativement à 17 milliards de dollars (avec sitagliptin représentant 50 % des parts de marché dans cette classe).

Le marché américain du diabète est le plus grand marché mondial, selon *Decision Resources*. Le marché japonais est le second marché mondial, selon *Decision Resources*. Selon la même source, le taux de croissance annuelle du marché japonais du diabète a augmenté de plus de 18 % entre 2008 et 2012 et pourrait connaître une croissance de plus de 30 % d'ici 2020. De plus, la Société pense que le marché japonais du diabète a des caractéristiques de prix et de remboursement similaire aux Etats Unis et a démontré une rapide assimilation des produits innovants. Ceci a été soutenu par une trajectoire de développement claire définie par la PMDA. La Société estime que les forces du marché japonais du diabète ont été démontrées dans les ventes de sitagliptin atteignant 1,4 milliard de dollars en trois ans, selon *Decision Resources*.

La Société estime qu'il existe un potentiel de marché significatif pour des traitements non-insuliniques qui préservent la fonction pancréatique, réduisent la résistance à l'insuline et diminuent les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires et métaboliques, tels que l'augmentation des taux sanguins de lipides et la surcharge pondérale, qu'ils soient administrés seuls ou en association avec les traitements existants du diabète de type 2. Sur la base des chiffres publiés par *Decision Resources*, la Société pense que le marché potentiel aux Etats-Unis et en Europe est approximativement de 50,9 milliards de dollars et le marché potentiel au Japon est approximativement de 4 milliards de dollars.

#### 6.4. Imeglimine - premier traitement du diabète de type 2, dont l'ambition est de ralentir la progression de la maladie et de ses complications

L'Imeglimine est le premier candidat-médicament d'une nouvelle classe qui cible deux défauts métaboliques majeurs à l'origine du diabète de type 2 — l'insuffisance de sécrétion d'insuline et l'augmentation de la résistance à l'insuline — en contrebalançant le dysfonctionnement mitochondrial.

L'Imeglimine a été découverte chez Merck Serono, puis développée par Poxel. Depuis la fin des années 1990, Merck Serono s'est intéressé au rôle des mitochondries dans la physiopathologie du diabète, car il avait été suggéré que la metformine pourrait agir sur les mitochondries. Afin d'exploiter cette compréhension du rôle des mitochondries, Merck Serono a travaillé avec une équipe universitaire pour identifier de nouvelles structures chimiques susceptibles de restaurer le fonctionnement normal de la chaîne respiratoire mitochondriale, qui est altéré chez les patients diabétiques de type 2. Ce partenariat initial a été à la base du développement de l'Imeglimine.

Merck Serono a déposé une demande d'expérimentation pour un nouveau candidat-médicament pour l'Imeglimine le 18 octobre 2006 avec des indications sur le diabète de type 2. Merck Serono a transféré cette demande à la Société en 2009.

La Société pense que l'Imeglimine est le candidat-médicament pour le diabète de type 2 le plus avancé de sa classe. Certains grands laboratoires pharmaceutiques ont des programmes similaires et ont conclu des partenariats destinés à identifier des produits similaires à l'Imeglimine. La Société pense toutefois que le développement clinique de ces programmes n'est pas aussi avancé que celui de l'Imeglimine.

##### ***Résumé du mécanisme d'action de l'Imeglimine***

La Société pense que l'Imeglimine est capable de réguler la production d'énergie mitochondriale en contrebalançant le dysfonctionnement mitochondrial associé au diabète et à ses complications microvasculaires et macrovasculaires.

La mitochondrie est la centrale énergétique de la cellule, générant de l'énergie au travers de la production d'ATP, la principale unité d'énergie cellulaire, par l'oxydation de nutriments tels que le glucose et les lipides et contribuant à la régulation de la balance énergétique, améliorant par conséquent la fonction métabolique.

Dans la physiopathologie du diabète, une consommation alimentaire excessive et un mode de vie sédentaire conduisent à un déséquilibre de la balance énergétique et sont liés au fait que l'apport de nutriments est plus élevé que la demande d'énergie. Ce déséquilibre entraîne une augmentation de la production de ROS par la chaîne respiratoire mitochondriale, ce qui altère encore le fonctionnement de la chaîne, conduisant à une insuffisance de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose et à une altération de la sensibilité à l'insuline.

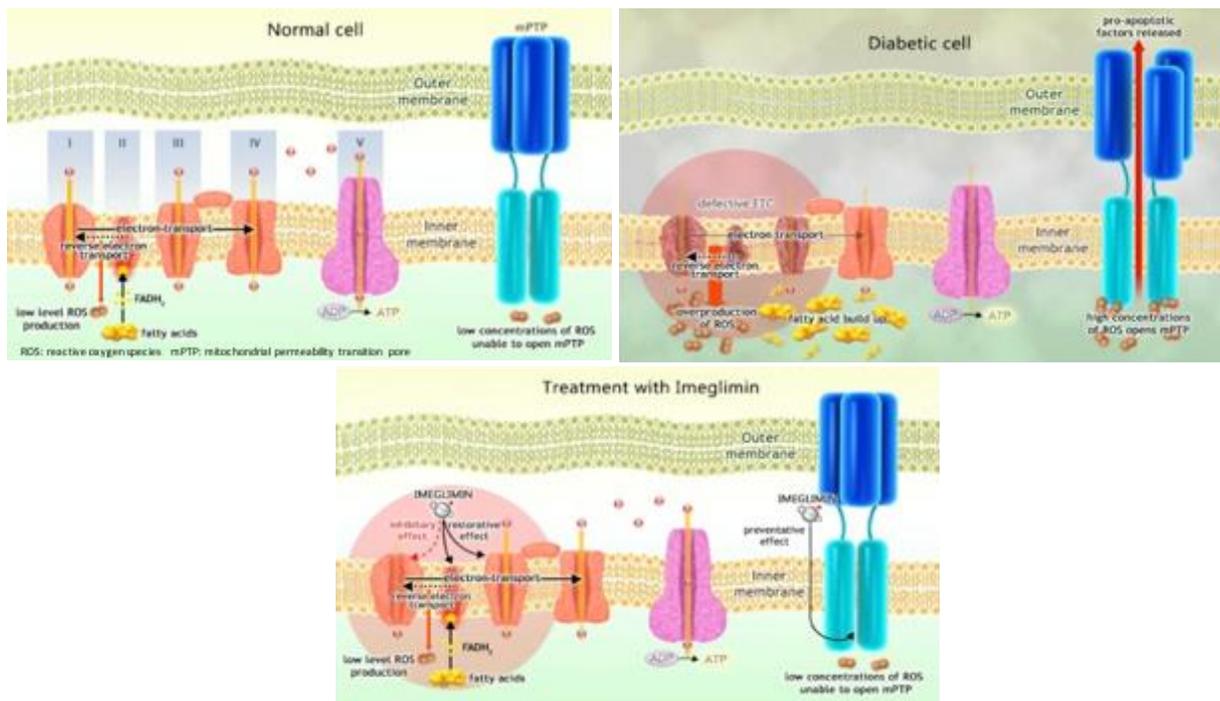
La Société pense que l'Imeglimine améliore la fonction mitochondriale en modulant les activités complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale et en diminuant la surproduction de ROS dans ce contexte pathologique. Grâce à cette action mitochondriale, l'Imeglimine restaure la sensibilité des organes au glucose et à l'insuline et conduit à :

- une augmentation de la sécrétion glucose-dépendante de l'insuline par le pancréas ;
- une diminution de la production excessive de glucose par le foie ; et

- une augmentation de l'absorption et de l'utilisation du glucose par les muscles.

Il a également été observé que l'Imeglimine empêche l'ouverture du mPTP et prévient la mort des cellules bêta-pancréatiques et des cellules endothéliales humaines. L'effet bénéfique de l'Imeglimine sur la préservation de la masse des cellules bêta-pancréatiques devrait permettre de retarder la progression de la maladie. L'effet de l'Imeglimine sur l'amélioration du dysfonctionnement endothélial conduit la Société à penser que l'Imeglimine pourrait avoir un effet de protection vasculaire précoce pouvant potentiellement retarder la survenue ou ralentir la progression des complications vasculaires dans la population diabétique de type 2.

Graphique 3 – Les diagrammes ci-dessous illustrent le mécanisme d'action de l'Imeglimine :



Source : données de la Société

### Etudes cliniques

A la date du présent document de référence, les essais cliniques réalisés ont obtenu des résultats statistiquement significatifs pour les critères d'évaluation principaux et secondaires, dont la réduction de l'HbA1C et de la glycémie à jeun versus placebo, associés à un profil favorable en termes de sécurité d'emploi. A l'issue des Phases I, II et III réalisées et en cours, l'Imeglimine aura été administrée chez environ 2500 sujets au cours de 29 essais cliniques aux États-Unis, en Europe et au Japon.

Tableau 4 – Aperçu des études cliniques évaluant l'Imeglimine :

PHASE	N° D'ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTS <sup>(1)</sup>	DURÉE DU TRAITEMENT	PRIMARY END POINT	DOSE	P-VALUE <sup>(2)</sup>	REGION
Phase I	EML017008-001 <sup>(3)</sup>	73	Jusqu'à 9 jours	Sécurité / Pharmacocinétiques	Jusqu'à 4,000 mg	—	Europe
Phase I	EML017008-002 <sup>(3)</sup>	6	Dose unique	Sécurité / Pharmacocinétiques	1,000 mg	—	Europe
Phase I	EML017008-005 <sup>(3)</sup>	51	8 jours	Sécurité / Pharmacocinétiques	1,000 mg QD / 500 mg	—	Europe
Phase I	PXL008-001	15	6 jours	Sécurité / Pharmacocinétiques	1,500 mg	—	Europe
Phase I	PXL008-003	16	6 jours	Sécurité / Pharmacocinétiques	1,500 mg	—	Europe
Phase I	PXL008-007	14	Dose unique	Sécurité / Pharmacocinétiques	750 mg / 1,500 mg	—	Europe
Phase I	PXL008-010	14	Dose unique	Sécurité / Pharmacocinétiques	750 mg / 1,500 mg	—	Europe
Phase I	PXL008-011	48	Dose unique ou 10 jours	Sécurité / Pharmacocinétiques	500 mg / 1,000 mg / 1,500 mg / 2,000 mg RD 4,000 mg / 6,000 mg / 8,000 mg SD	—	Europe
Phase I	PXL008-012	9	Jusqu'à 7 jours	Sécurité / Pharmacocinétiques	Jusqu'à 8,000 mg	—	Europe
Phase I	PXL008-016 <sup>(4)</sup>	49	Dose unique	Sécurité cardiovasculaire	2,250 mg / 6,000mg		Europe
Phase I	PXL008-022	16	Dose unique	Sécurité/pharmacocinétique	1000 mg		Europe
Phase I	PXL008-023	16	Dose unique	Sécurité/pharmacocinétique	1500 mg		Europe
Phase I	PXL008-024	16	Dose unique	Sécurité/pharmacocinétique	1000 mg		Europe
Phase I	DD401101	12	Dose unique	Sécurité/pharmacocinétique	1000 mg		Japon
Phase I	DD401102	24	Dose unique	Sécurité/pharmacocinétique	500 mg ou 1000 mg		Japon
Phase II	EML017008-003 <sup>(3)</sup>	40	4 semaines	Change in AUC Glucose versus Placebo	1,000 mg / 2,000 mg QD	p <0.0001 / p =0.0305	Europe
Phase II	EML017008-004 <sup>(3)</sup>	62	8 semaines	Change in AUC Glucose versus Placebo	500 mg / 1,500 mg	p =0.086 / p =0.003	Europe
Phase II	PXL008-002	78	12 semaines	Change in A1c versus Placebo	1,500 mg	p <0.001	Europe
Phase II	PXL008-004	82	12 semaines	Change in A1c versus Placebo	1,500 mg	p <0.001	Europe
Phase II	PXL008-006	18	7 jours	Change in AUC Insulin versus Placebo	1,500 mg	p =0.035	Europe

PHASE	N° D'ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTS <sup>(1)</sup>	DURÉE DU TRAITEMENT	PRIMARY END POINT	DOSE	P-VALUE <sup>(2)</sup>	REGION
Phase II	PXL008-008	301	24 semaines	Change in A1c versus Placebo	500 mg / 1,000 mg / 1,500 mg / 2,000 mg	n.s. / n.s. / p <0.001 / p =0.006	U.S. & Europe
Phase II	PXL008-009	30	18 semaines	Change in AUC Glucose versus Placebo	1,500 mg	p =0.001	Europe
Phase II	PXL008-014	221	24 semaines	Change in HbA1c versus Placebo	500 mg / 1,000 mg / 1,500 mg	—	Japon
Phase II	PXL008-017	12	7 jours	Artery endothelial function	1,500mg		Europe
Phase II <sup>5</sup>	1002	46	4 semaines	PK/PD	500 mg (bid) / 1,000 mg (bid) / 1,500 mg (qd)	-	U.S.
Phase III	TIMES 1 <sup>4</sup>	200+	26 semaines	Change in HbA1c versus Placebo	1,000mg	-	Japon
Phase III	TIMES 2 <sup>4</sup>	~700	52 semaines	Long Term safety & Change in HbA1c	1,000mg	-	Japon
Phase III	TIMES 3 <sup>4</sup>	200+	52 semaines	Long Term safety & Change in HbA1c	1,000mg	-	Japon

<sup>(1)</sup> Cette colonne indique le nombre de patients traités à l'Imeglimine au cours des études.

<sup>(2)</sup> P-value est une méthode statistique conventionnelle pour mesurer l'importance statistique des résultats cliniques.

<sup>(3)</sup> Les études cliniques ont été pensées et conduits par Merck Serono avant la fondation de la société en 2009.

<sup>(4)</sup> Etudes en cours, dont le recrutement est complété

<sup>(5)</sup> Etude menée par Roivant

Source : données de la Société

### Etudes de Phase II – complétées :

#### Etude de Phase IIb de recherche de dose (PXL008-014) — Japon —

L'essai de Phase 2b randomisé, en double aveugle, versus placebo, a évalué trois doses d'Imeglimine (500 mg, 1000 mg et 1500 mg) administrées deux fois par jour pendant 24 semaines chez 299 patients japonais pour le traitement du diabète de type 2.

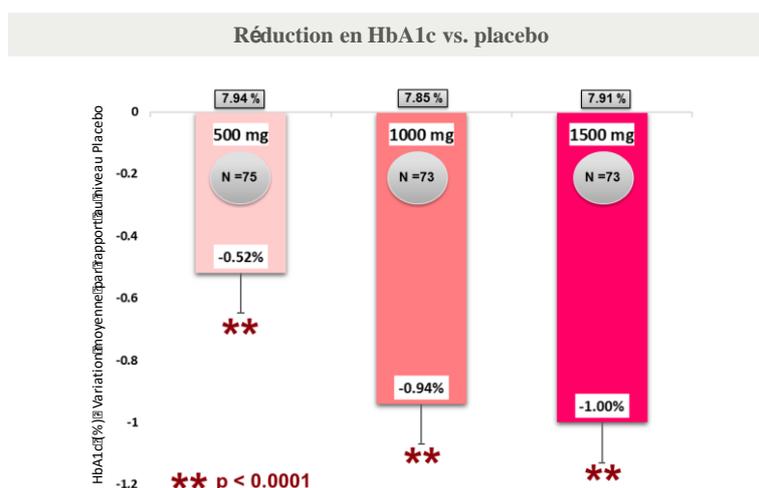
Graphique 5 – Plan clinique de l'étude PXL008-014 :



Source : données de la Société

Cette étude a mis en évidence une réduction statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ) du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), critère d'évaluation principal de l'étude, contre le placebo dans tous les groupes traités, après 24 semaines de traitement. Par comparaison avec le placebo, la réduction du taux HbA1c s'élève à 0,52%, 0,94% et 1,00% respectivement avec les doses de 500 mg, 1.000 mg et 1500 mg.

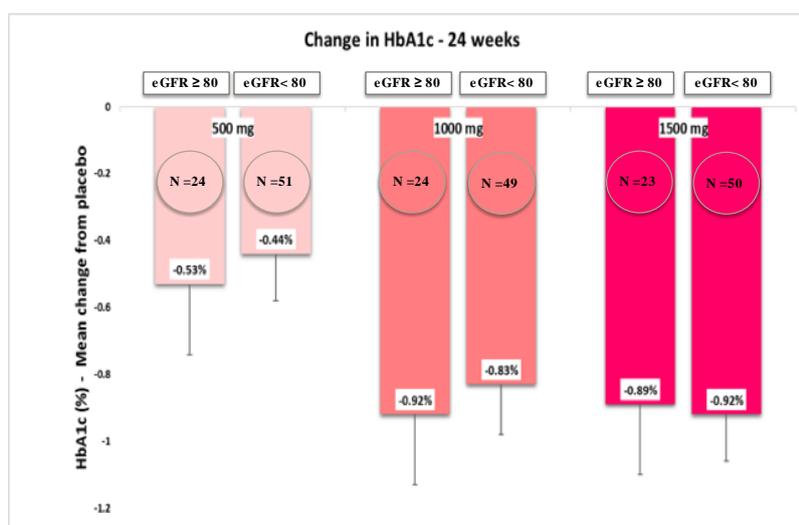
Graphique 6 – Critère d'évaluation principal : réduction en HbA1c contre placebo



Source : données de la Société

L'étude a également permis de mettre en évidence, avec les deux dosages les plus forts, une amélioration statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ) des critères d'évaluation secondaires : diminution de la glycémie plasmatique à jeun et de l'albumine glyquée, et pourcentage de patients atteignant un taux cible d'HbA1c inférieur à 7% en fin d'étude.

Graphique 7 – Efficacité de l'Imeglimine chez les patients atteints du diabète de type 2 souffrant de troubles rénaux



Source : données de la Société

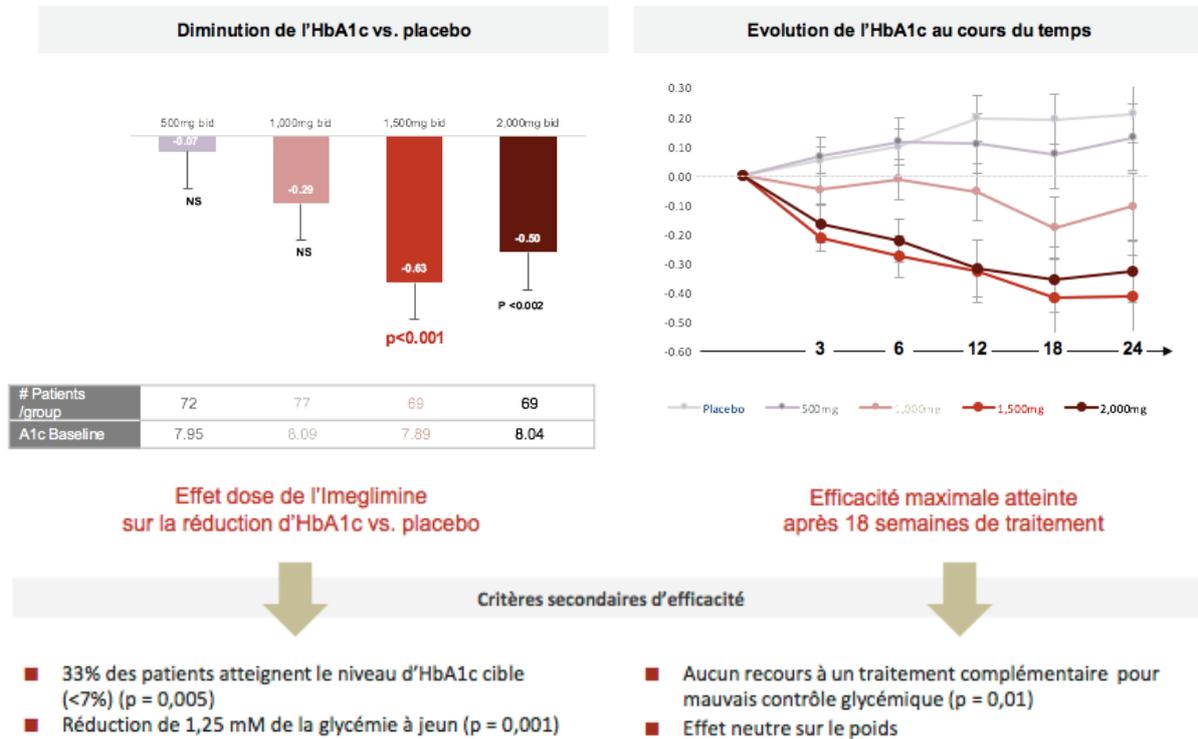
Dans l'ensemble, cette étude montre l'innocuité et la bonne tolérance de l'Imeglimine ; les effets indésirables signalés sont cohérents avec ceux observés dans le cadre des essais de phase I et II aux États-Unis et en Europe. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Aucune différence n'a été constatée entre le groupe traité et le groupe placebo, en ce qui concerne le taux d'incidence globale des patients présentant au moins un événement indésirable apparu pendant le traitement. En particulier, dans cette étude, l'innocuité et l'efficacité de l'Imeglimine chez des patients atteints de maladie rénale chronique légère à modérée (Graphique 7) ont été similaires à celles observées chez les patients dont la fonction rénale est normale. En outre, l'Imeglimine n'a été associée à aucune prise de poids.

### **PXL008-008**

La Société a débuté en mars 2013 une étude de phase IIb de recherche de dose, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité de cette étude était d'évaluer la variation des taux d'A1c *versus* placebo. L'étude conduite dans plusieurs centres aux États-Unis et en Europe a inclus 382 patients randomisés (dont 301 patients recevant l'Imeglimine et 81 recevant un placebo), qui soit n'avaient pas été précédemment traités soit avaient été précédemment traités en monothérapie. Les patients ont été répartis en 5 groupes, 4 groupes traités par l'Imeglimine et 1 groupe recevant un placebo pendant 24 semaines. Les patients précédemment non traités ont pris un placebo au cours d'une période de stabilisation de 3 semaines et les patients précédemment traités en monothérapie ont interrompu leur traitement sur une période de 6 semaines afin d'éliminer le placebo ou le traitement en monothérapie résiduel éventuel avant la randomisation. La Société a rapporté les résultats de cette étude en juin 2015 lors du congrès de l'*American Diabetes Association*.

Au cours de l'étude de phase IIb, l'A1c a été mesurée afin d'évaluer l'effet de chaque dose d'Imeglimine sur le contrôle des taux de glycémie. Après 24 semaines de traitement, des diminutions de 0,63 % et 0,50 % des taux d'A1c ont été observées dans les groupes ayant reçu les doses respectivement de 1500 mg et 2000 mg *versus* le groupe ayant reçu le placebo. Dans cette étude, la Société a observé une variation modérée des taux d'A1c à la dose la plus faible (500 mg) et a constaté que la variation des taux d'A1c augmentait jusqu'à ce qu'une dose de 1500 mg soit atteinte. Comme on pouvait s'y attendre, la dose de 2000 mg n'a procuré aucun bénéfice supplémentaire par rapport à la dose de 1500 mg. De ce fait, la Société considère que la dose de 1500 mg est la dose optimale pour que l'Imeglimine soit efficace tout en conservant un profil de tolérance comparable à celui du placebo.

Graphique 8 – Résultats de l'étude de Phase IIb en monothérapie :



Source : données de la Société

L'effet hypoglycémiant de 0,63 % observé chez les patients ayant reçu une dose de 1500 mg BID d'Imeglimine est comparable aux résultats historiques des études conduites sur les agents pharmacologiques oraux autorisés ces 10 dernières années.

L'Imeglimine a montré un profil de tolérance favorable pour un candidat-médicament à ce stade de développement clinique à toutes les doses évaluées dans l'étude et, en particulier, à la dose optimale pour l'efficacité de 1500 mg. La fréquence des événements indésirables chez les patients ayant reçu l'Imeglimine a été comparable à la fréquence de ces événements indésirables rapportés dans le groupe placebo. La majorité des événements indésirables identifiés a été d'intensité légère et ces événements ont été considérés par l'investigateur comme n'étant pas directement imputables au traitement. Le petit nombre d'événements indésirables considérés comme imputables au traitement par l'Imeglimine touchaient principalement le système gastro-intestinal. Cinq événements indésirables graves incluant notamment, (i) les hernies incisionnelles, (ii) les affections pulmonaires, (iii) les orchites (inflammation de l'une ou des deux testicules), (iv) les sciatiques (douleur de la jambe due au nerf sciatique), et (v) la gangrène, ont été rapportés au cours de l'étude, mais ces événements ont été considérés comme non imputables au traitement et ont été équilibrés entre les groupes recevant l'Imeglimine ou le placebo. De plus, il n'y a eu aucune hypoglycémie ou événement cardiovasculaire considéré comme imputable au traitement dans cette étude.

En plus de la sécurité d'emploi et de la tolérance, plusieurs critères secondaires d'évaluation supplémentaires ont été évalués, dont la glycémie à jeun, le nombre de patients nécessitant un traitement de secours et le nombre de patients atteignant des taux cibles d'A1c inférieurs à 7 %.

#### **PXL008-009**

Parallèlement à l'étude de phase II de recherche de dose décrite ci-dessus, la Société a complété une étude de phase IIb de recherche de dose afin d'évaluer les caractéristiques de l'Imeglimine au regard de divers paramètres d'efficacité, dont la glycémie à jeun et postprandiale (le taux de glucose sanguin après un repas) et la contribution de ces deux effets à la diminution des taux d'A1c. L'étude a inclus 59 patients randomisés qui avaient été traités précédemment en monothérapie dans plusieurs centres d'étude en Europe. Trente patients ont reçu l'Imeglimine à la dose optimale de 1500 mg et 29 patients ont reçu un placebo pendant 18 semaines. Les participants à l'étude précédemment traités en monothérapie ont interrompu leur traitement sur une période de 4 semaines afin d'éliminer le traitement en monothérapie résiduel éventuel avant la participation à l'étude. La Société a rapporté les résultats de cette étude en novembre 2015 au congrès mondial sur l'insulino-résistance, le diabète et les maladies cardiovasculaires.

La Société a observé une amélioration significative de la tolérance des patients au glucose, mise en évidence par une diminution de 430 mmol par litre de l'aire sous la courbe de la glycémie au cours des 3 heures suivant la charge de glucose ( $p < 0,001$ ), ainsi qu'une diminution de 1,22 mmol par litre de la glycémie à jeun ( $p < 0,022$ ). Ces effets ont entraîné une diminution significative des taux d'A1c de 0,62 % ( $p < 0,013$ ), cohérente avec la diminution observée au cours de l'étude de phase IIb de recherche de dose à la même dose.

Lors du test de tolérance au glucose, les sécrétions d'insuline et de peptide C (sous-produit de la synthèse de l'insuline et mesure universelle de la sécrétion d'insuline) ont augmenté *versus* placebo et la modélisation mathématique de la sécrétion du peptide C a augmenté en réponse au glucose. Cela montre que l'amélioration de la sécrétion d'insuline peut en partie s'expliquer par l'amélioration de l'absorption du glucose par les cellules bêta du pancréas ou par l'amélioration de la sensibilité au glucose. Ces résultats confirment l'effet positif de l'Imeglimine sur la sécrétion d'insuline observé au cours d'une autre étude clinique de phase II utilisant une technique de clamp hyperglycémique (PXL008-006). De même, la modélisation mathématique des courbes du glucose, de l'insuline et du peptide C montre que l'Imeglimine a significativement amélioré plusieurs marqueurs de substitution de la sensibilité à l'insuline, dont l'indice de Mastuda ou l'indice de Stumvoll, qui ont été corrélés au résultat obtenu en utilisant la méthode de référence du clamp hyperinsulinémique.

Les résultats de cette étude confirment donc le double mécanisme d'action de l'Imeglimine chez les patients diabétiques de type 2, avec une amélioration à la fois de la sécrétion d'insuline glucose-dépendante (par l'amélioration de la sensibilité au glucose des cellules bêta) et de la sensibilité à l'insuline.

Il a de plus été observé que l'Imeglimine avait un profil de tolérance favorable pour un candidat-médicament à ce stade de développement clinique au cours de cette étude, 27 % des patients traités ayant présenté au moins un événement indésirable apparu sous traitement *versus* 59 % dans le groupe placebo. Les seuls événements indésirables imputables au traitement rapportés au cours de l'étude ont été des hyperglycémies (3 % des patients traités par l'Imeglimine *versus* 14 % des patients sous placebo).

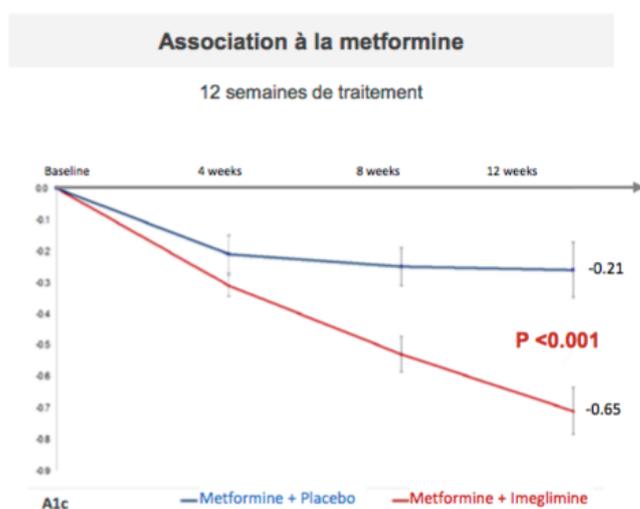
#### **PXL008-002 et PXL008-004**

La Société a complété ces études de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance de l'Imeglimine en association à la metformine et à un inhibiteur de la DPP4, la sitagliptine. La Société a publié les

résultats de ces études dans la revue à comité de lecture, *Diabetes Care*, *Fouqueray et al.* 2013 ; 36 : 565–568 et *Fouqueray et al.*, 2014 ; 37 : 1924–1930.

La première étude (**PXL008-002**) a évalué le bénéfice du traitement associant la metformine et l'Imeglimine, *versus* placebo, chez des patients chez qui le traitement par la metformine en monothérapie ne suffisait pas à contrôler la glycémie et elle a évalué la tolérance de cette association après 12 semaines de traitement. Au total, 156 patients diabétiques de type 2 ont été randomisés dans cette étude. Au cours de cette étude, la Société a observé une diminution de 0,44 % des taux d'A1c ( $p = 0,001$ ) après 12 semaines de traitement dans le groupe recevant la metformine et l'Imeglimine *versus* les patients recevant la metformine et le placebo. Plusieurs critères secondaires d'évaluation ont été évalués, principalement la glycémie à jeun et le nombre de patients dont la valeur de l'A1c avait diminué de 0,5 % ou plus à la fin du traitement. Dans l'ensemble, l'incidence des événements indésirables a été comparable dans les deux groupes. Le taux des événements indésirables a été de 23,1 % dans le groupe metformine plus Imeglimine et de 19,2 % dans le groupe metformine plus placebo.

Graphique 9 : Efficacité de l'Imeglimine en complément de la metformine :

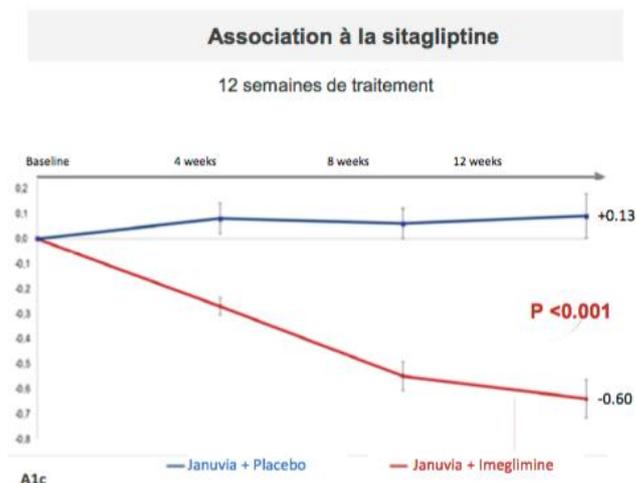


Source : données de la Société

La seconde étude (**PXL008-004**) a évalué le bénéfice d'un traitement associant l'Imeglimine et la sitagliptine, *versus* placebo, chez des patients chez qui le traitement par la sitagliptine en monothérapie avait échoué ainsi que la tolérance de cette association. Au total, 170 patients diabétiques de type 2 ont été randomisés dans cette étude. Au cours de cette étude, la Société a observé une diminution de 0,72 % des taux d'A1c ( $p < 0,001$ ) après 12 semaines de traitement dans le groupe Imeglimine *versus* le groupe placebo. Plusieurs critères secondaires d'évaluation ont été évalués, principalement la glycémie à jeun et le nombre de patients dont la valeur de l'A1c avait diminué de 0,5 % ou plus à la fin du traitement. L'incidence des événements indésirables a été comparable dans les deux groupes, avec un taux d'événements indésirables de 14,6 % dans le groupe sitagliptine plus Imeglimine et de 22,7 % dans le groupe sitagliptine plus placebo. La Société estime que le pourcentage d'événements indésirables, qui a été légèrement plus élevé dans le groupe placebo, peut en partie s'expliquer par la survenue d'une hyperglycémie liée à un contrôle glycémique plus faible chez les patients ayant reçu le placebo à la place de l'Imeglimine. Dans le groupe Imeglimine, aucun événement indésirable n'a été considéré comme imputable au traitement. De plus,

aucun épisode d'hypoglycémie n'a été rapporté au cours de la période de traitement chez les patients ayant reçu l'Imeglimine plus sitagliptine.

Graphique 10 - Efficacité de l'Imeglimine en complément de la sitagliptine.



Source : données de la Société

La réduction des taux d'A1c observée dans ces études avec la dose de 1500 mg d'Imeglimine est supérieure aux résultats obtenus avec d'autres médicaments autorisés, en particulier les inhibiteurs de la DPP-4. Les résultats de ces études ont montré des diminutions de l'A1c par rapport à l'inclusion plus importantes chez les patients ayant reçu une association d'Imeglimine et de metformine ou une association d'Imeglimine et de sitagliptine que chez ceux ayant reçu la metformine ou la sitagliptine seule.

#### PXL008-006

La Société a également complété une étude de phase II d'efficacité, évaluant l'effet de l'Imeglimine sur la fonction des cellules bêta-pancréatiques chez des patients diabétiques. L'étude s'est déroulée sur une période de 7 jours. Dix-huit patients ont été traités par l'Imeglimine à la dose de 1500 mg et 15 patients ont reçu un placebo, soit un total de 33 patients dans l'étude. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité de l'étude était la sécrétion d'insuline, définie par la réponse insulinoïque totale (représentée dans le graphique ci-dessous par l'aire sous la courbe incrémentale [ASCI], mesurée sur des périodes de 0 à 45 min) et par le taux de sécrétion d'insuline (ISR). La Société a observé que l'Imeglimine augmentait la réponse insulino-sécrétoire au glucose de 112 % ( $p = 0,035$ ), l'ISR de la première phase de 110 % ( $p = 0,034$ ) et l'ISR de la seconde phase de 29 % ( $p = 0,031$ ). Le critère secondaire d'évaluation de l'étude, la sensibilité des cellules bêta au glucose, a également été atteint. L'Imeglimine n'a pas affecté la sécrétion de glucagon et elle a montré un profil de tolérance favorable pour un candidat-médicament à ce stade de développement clinique au cours de cette étude.

#### Etudes de Phase I

La Société a conduit 15 études de phase I de l'Imeglimine portant sur un total de 330 patients. Ces études de phase I ont évalué la sécurité d'emploi, la tolérance et la pharmacocinétique de l'Imeglimine à des doses comprises entre 100 mg et 8000 mg par jour. Dans ces études, la Société observé que l'Imeglimine avait un bon profil pharmacocinétique, avec un faible risque d'interactions médicamenteuses, que ce soit lorsqu'elle est administrée seule ou en association à la metformine et

la sitagliptine. Dans ces études, un profil de tolérance favorable pour un candidat-médicament à ce stade de développement clinique a été observé, y compris chez les patients insuffisants rénaux.

### ***Plan de développement clinique au Japon***

En octobre 2017, la Société et Sumitomo Dainippon ont lancé au Japon le programme « TIMES » incluant trois études de phases III pour le développement et la commercialisation de l'Imeglimine au Japon

Le programme TIMES est composé des trois essais suivants, chacun effectué avec la dose de 1.000 mg administrée deux fois par jour :

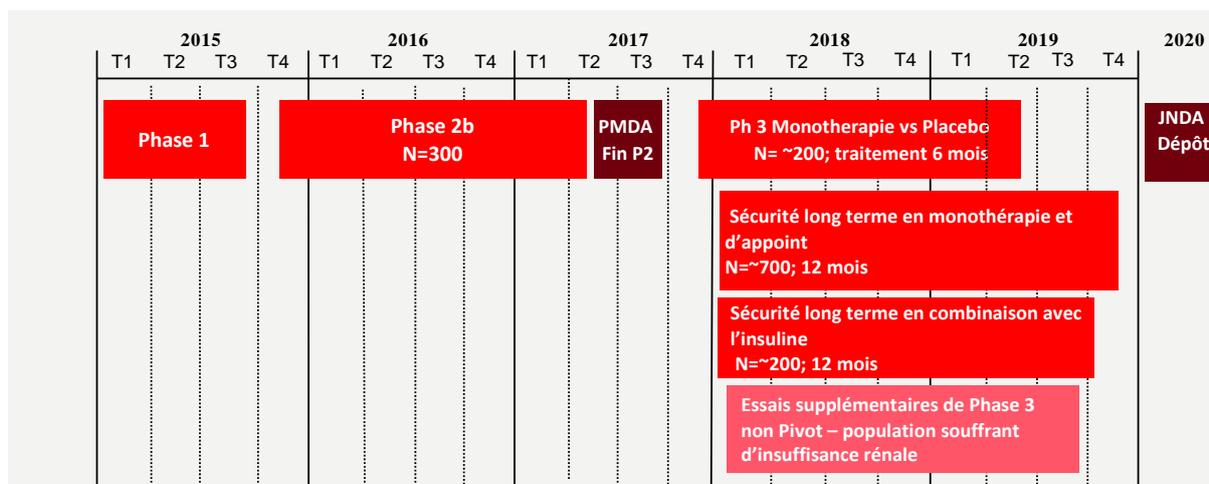
TIMES 1 : l'étude de phase III de 24 semaines, randomisée, en double aveugle versus placebo, vise à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance de l'Imeglimine chez des patients japonais atteints de diabète de type 2. La baisse de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) sera le critère principal d'évaluation. Les critères d'évaluation secondaires de l'essai intègrent d'autres paramètres glycémiques et non glycémiques standard.

TIMES 2 : l'étude de phase III de 52 semaines en ouvert et en groupes parallèles vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'Imeglimine chez des patients japonais diabétiques de type 2. Dans cette étude, l'Imeglimine sera administrée par voie orale en monothérapie ou en association avec des médicaments antidiabétiques existants, incluant un inhibiteur de la DPP4, un inhibiteur de SGLT2, un biguanide, un sulfamide hypoglycémiant et un agoniste du récepteur du GLP1.

TIMES 3 : l'étude de phase III de 16 semaines, randomisée, en double aveugle versus placebo avec une période d'extension de 36 semaines en ouvert, vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'Imeglimine en association avec l'insuline chez des patients japonais souffrant de diabète de type 2 associé à un contrôle glycémique insuffisant par insulinothérapie.

Environ 1.150 patients ont été recrutés dans les études cliniques de phase III pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché de l'Imeglimine au Japon. La Société anticipe de publier au début du second trimestre 2019 les premiers résultats de TIMES 1, l'étude randomisée d'efficacité en monothérapie menée en double aveugle et versus placebo. Cette première publication devrait être suivie, à mi-année, de celle des premiers résultats de l'étude en association avec l'insuline, TIMES 3, après 16 semaines d'administration, randomisée, en double aveugle versus placebo. Les résultats de l'étude en association avec d'autres médicaments antidiabétiques existants, TIMES 2, ainsi que les résultats complets de TIMES 3 (après la période d'extension de 36 semaines en ouvert) devraient être publiés au cours du quatrième trimestre 2019.

Graphique 11 – Plan de développement de l’Imeglimine au Japon.



### Plan de développement clinique aux Etats-Unis et en Europe

La Société et Roivant Sciences ont signé un accord stratégique de développement et de licence pour l’Imeglimine, aux États-Unis, en Europe et dans d’autres pays non couverts par le partenariat existant de Poxel en Asie de l’Est et du Sud-Est<sup>3</sup>.

Les travaux préparatoires du programme de phase III sont actuellement en cours et comportent, en particulier, des études pour confirmer le potentiel différencié de l’Imeglimine sur les populations diabétiques dites sensibles, telles que les patients atteints d’insuffisance rénale. Ils porteront également sur la fabrication des unités de traitements qui seront utilisées dans le cadre de la phase III.

L’objectif est d’initier en 2019 le programme de phase III aux Etats Unis et en Europe en ciblant dans un premier temps les patients diabétiques de type 2 souffrant d’insuffisance rénale modérée et sévère.

### Fabrication et approvisionnement

L’Imeglimine est fabriquée à partir de matières premières standard au cours d’un procédé en 3 étapes. Merck Serono a initialement développé et optimisé le procédé de synthèse pour la fabrication de l’Imeglimine, sur la base d’un dosage de 500 mg, à l’échelle industrielle et conformément aux normes imposées par les Bonnes Pratiques de Fabrication. Un groupe de sous-traitants spécialisés gère le procédé de synthèse de la molécule et de fabrication des comprimés ainsi que les méthodes analytiques de contrôles et de libération des lots. Ces sous-traitants peuvent fabriquer des lots de 500 Kg permettant de délivrer jusqu’à 900 000 comprimés selon les dosages.

L’Imeglimine est formulée sous forme d’un comprimé enrobé de forme ovale, à libération immédiate. La Société a développé trois dosages différents : 250 mg ; 500 mg ; et 750 mg. L’Imeglimine est un

<sup>3</sup> L’accord entre Poxel et Roivant porte sur tous les pays non couverts par l’accord entre Poxel et Sumitomo Dainippon Pharma, qui s’étend au Japon, à la Chine, à la Corée du Sud, à Taïwan, à l’Indonésie, au Vietnam, à la Thaïlande, à la Malaisie, aux Philippines, à Singapour, à la Birmanie, au Cambodge et au Laos.

principe actif stable et, si elle est conservée à une température ne dépassant pas 25 °C, elle a une durée de conservation pouvant aller jusqu'à 60 mois (selon le conditionnement primaire utilisé). La longue durée de conservation de l'Imeglimine a été observée lors des études de stabilité à long terme conformément aux recommandations de l'ICH.

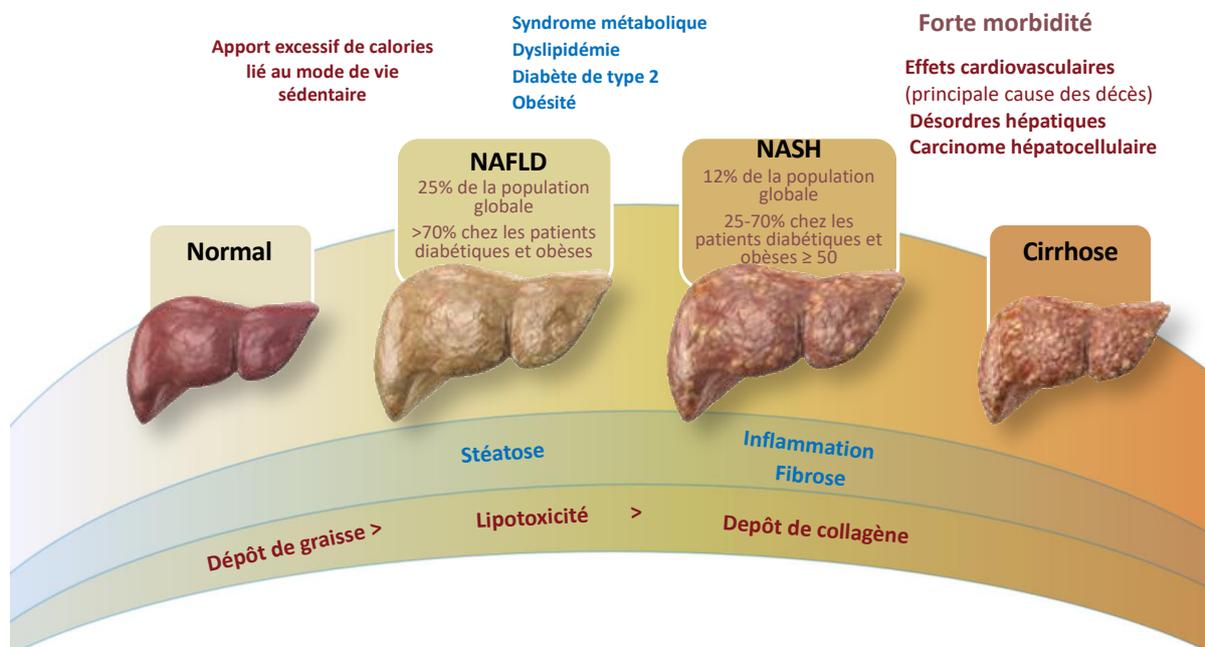
Le procédé de fabrication des comprimés à libération immédiate peut permettre la fabrication de lots de taille suffisante pour conduire des études de phase III et pour un lancement sur le marché.

## 6.5. PXL770 et PXL065 deux candidats-médicaments novateurs visant à traiter les patients souffrant de la NASH

### Aperçu de la NASH

La NASH est une maladie chronique et sérieuse du foie causée par une accumulation excessive de graisse dans le foie, la stéatose, qui induit une inflammation pouvant mener progressivement à une fibrose et cirrhose hépatique. Cet état lorsqu'il se dégrade peut entraîner l'arrêt des fonctions hépatiques et provoquer le décès des patients les plus lourdement atteints. D'autres conditions telles que l'obésité et le diabète de type 2, présents dans la majorité des patients souffrant de la NASH, sont autant de facteurs de risques importants. Il est reconnu par la communauté scientifique que la NASH serait liée, aussi bien dans les pays développés que ceux en voie de développement, au régime alimentaire occidental, et à une consommation accrue de produits raffinés contenant des acides gras polyinsaturés et du fructose. Les principaux symptômes de la NASH comprennent la stéatose hépatique, l'inflammation et le ballonnement des cellules hépatiques, la fibrose ainsi que des désordres métaboliques.

Graphique 12 - Evolution de la NAFLD et de la NASH et principaux symptômes



## Les traitements actuels et leurs limites

Le diagnostic de la NASH est complexe et souvent retenu par défaut. La plupart des patients sont diagnostiqués à la suite de tests sanguins révélant des tests de la fonction hépatique anormaux, ou une stéatose hépatique lors d'examens médicaux par imagerie.

Il n'existe aucun traitement approuvé pour le traitement de la NASH. Le standard de traitement consiste à une amélioration du style de vie visant à encourager l'exercice physique et la modification du régime alimentaire pour réduire la charge pondérale, mais n'a encore démontré aucune efficacité pour empêcher la progression de la maladie.

Les solutions thérapeutiques les plus communément prescrites telles que l'administration d'antioxydants, de traitements antidiabétiques diminuant l'insulino-résistance de l'organisme et la néoglucogenèse hépatique, d'agents antihyperlipidémiques, de pentoxifylline (agents vasoactifs) ou d'ursodio, visent l'amélioration des comorbidités les plus fréquentes, telles que l'obésité et le T2D ainsi qu'à réduire les risques de complications telles que les maladies cardiovasculaires ou certaines formes de cancer telles que le carcinome hépatocellulaire.

Si les causes précises de la maladie sont encore peu connues, les différentes composantes de la pathogénèse de la NASH sont autant de voies de recherches et de processus qui peuvent être exploités pour le développement de nouvelles cibles thérapeutiques.

A la connaissance de la Société, à la date du présent document de référence, en sus des nombreux programmes précliniques et cliniques en développement, il existe cinq molécules thérapeutiques en développement clinique avancé de phase III susceptibles d'obtenir une autorisation de mise sur le marché dans les prochaines années, telles que présentées dans le tableau ci-dessous :

*Graphique 13 - Candidats-médicaments les plus avancés en cours de développement clinique pour le traitement de la NASH*

		Médicament	Mécanisme d'action	Société	Stade de Développement
Métabolisme	Modulateur des acides biliaires	Ocaliva <sup>1</sup>	Agoniste FXR	Intercept	Phase III
	PPARs	Elafibranor	Agoniste PPAR( $\alpha$ , $\beta$ )	Genfit	Phase III
		K-877	Modulateur PPAR $\alpha$	Kowa	Phase III
Inflammation		Cenicriviroc	Agoniste CCR5/CCR2	Allergan/Tobira	Phase III
Fibrose		Selonsertib <sup>2</sup>	Inhibiteur ASK 1	Gilead	Phase III

<sup>1</sup> Le 19 février 2019, la société Intercept Pharmaceuticals a annoncé que le critère primaire de l'étude de Phase III "REGENERATE" qui évaluait Ocaliva pour le traitement de la stéatose du foie chez les patients NASH a été atteint.

<sup>2</sup> Le 11 février 2019, la société Gilead a annoncé que le critère primaire de l'étude de Phase III « Steallar-4 » qui évaluait le Selonsertib chez 877 patients n'a pas été atteint.

## **Les opportunités de marché**

Selon Decision Ressources, en 2018, aux Etats-Unis et en Europe (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni), environ 5% et 4% de la population totale, souffriraient respectivement de la NASH. Ce sont presque 40 millions de personnes qui souffrent de la NASH aux Etats-Unis, en France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni et au Japon. Dans les pays en voie de développement, en Chine et en Inde par exemple, la NASH est devenue une maladie hépatique à forte prévalence. Il est reconnu<sup>4</sup> que chez environ 20% des patients souffrant de la NASH, la maladie s'aggrave et progresse au niveau de cirrhose hépatique dans les dix années qui suivent le diagnostic de la maladie. Ainsi aux Etats-Unis<sup>5</sup>, la NASH est considérée comme l'une des causes principales des cas de cirrhose chez l'adulte. Les cas de cirrhose hépatique liés à la NASH figurent à la seconde position des causes de greffe du foie, aux Etats-Unis, et devrait dans les prochaines années devenir la principale cause des cas de transplantation, devant les cas d'hépatite C et de cirrhoses alcooliques.

Le PXL770 et le PXL065 se distinguent d'autres composés en cours de développement pour les maladies hépatiques par leur mécanisme d'action.

### **Description et bénéfices thérapeutiques attendus du PXL770**

Le PXL770 est un candidat médicament, premier de la nouvelle catégorie des activateurs directs de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK). L'AMPK est un agent régulateur clé de l'énergie cellulaire qui active les voies permettant de générer de l'énergie et éteint les voies qui consomment de l'énergie. L'AMPK permet ainsi de réguler le métabolisme lipidique, l'homéostasie du glucose et l'inflammation. Grâce à ce rôle métabolique central, l'activation de l'AMPK permet d'agir sur de nombreuses maladies métaboliques chroniques<sup>6</sup>, dont des maladies hépatiques telles que la Stéatohépatite non alcoolique (NASH), ainsi que le diabète de type 2 et les complications liées au diabète telles que la néphropathie diabétique. L'activation de l'enzyme AMPK est en effet intéressante car elle pourrait avoir des bénéfices sur les trois principaux processus physiopathologiques se déroulant dans le foie et aboutissant à la NASH : la stéatose, l'inflammation et la fibrose.

L'activation de l'AMPK joue en effet un rôle essentiel dans la régulation de chacune des composantes de la maladie :

- Stéatose : l'AMPK régule l'homéostasie énergétique et ajuste l'énergie disponible au niveau cellulaire en favorisant les processus qui génèrent de l'énergie (tel que l'oxydation des acides gras) et en stoppant les processus qui consomment de l'énergie (tel que la production de lipides)
- Inflammation : l'AMPK change la polarisation des macrophages et diminue la production de cytokines pro-inflammatoires

---

<sup>4</sup> Source: The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Int J Mol Sci. 2016 May; 17(5): 774., Luis Calzadilla Bertot and Leon Anton Adams.

<sup>5</sup> Source: Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease—Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes, HEPATOLOGY, VOL. 64, NO. 1, 2016, Zobair M. Younossi, Aaron B. Koenig, Dinan Abdelatif, Yousef Fazel, Linda Henry, and Mark Wymer

<sup>6</sup> Source : Smith B. K et al., (2016) Am J Physiol Endocrinol Metab 311, E730 – E740 Day E.A et al., (2017) Trends Endocrinol Metab. 28, 545-560

- Ballonnement : l'AMPK améliore la fonction mitochondriale et son intégrité, permettant de restaurer les fonctions et la survie des cellules hépatiques
- Fibrose : l'AMPK réduit (i) l'activation des cellules stellaires à l'origine de la sécrétion de fibres de collagène formant un tissu cicatriciel et entraînant la fibrose et (ii) la sécrétion de la matrice extracellulaire dans le foie.

En ciblant directement le principal régulateur de l'énergie cellulaire, le PXL770 est idéalement positionné pour le traitement de la NASH. En effet il

- Améliore la sensibilité à l'insuline
- Inhibe les deux principales sources de la stéatose
- Réduit l'inflammation au niveau du foie et du tissu adipeux
- Réduit les voies profibrogéniques conduisant à la fibrose
- Réduit les risques cardiovasculaires

La Société estime que le PXL770 a le potentiel d'être adressé en monothérapie et en combinaison avec d'autres thérapies en développement dans la NASH ciblant d'autres composantes de la maladie, telles que les inhibiteurs MPC, les agonistes FXR...

### ***Développement clinique***

En juillet 2018, la Société a annoncé les résultats positifs de son étude de phase 1b en deux parties sur le PXL770, composée d'une étude à doses multiples et croissantes et d'une étude d'interaction médicamenteuse.

L'étude à doses multiples et croissantes a été réalisée chez 48 sujets pour évaluer la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique (PK) du PXL770 administré une ou deux fois par jour pendant 10 jours, avec six groupes de doses comprises entre 60 mg et 500 mg. Dans cette étude, aucun événement indésirable grave et aucun événement indésirable entraînant l'arrêt de l'étude pour des sujets n'ont été constatés. La Société a observé que le PXL770 était bien toléré jusqu'à la dose la plus élevée de 500 mg, sans atteindre les critères d'arrêt de l'augmentation des doses. Dans cette étude, un électrocardiogramme (ECG) a été effectué à chaque dose et le PXL770 n'a été associé à aucun allongement de l'intervalle QT (mesure de la sécurité cardiaque), ni à aucune modification des autres paramètres de l'ECG. La PK (C<sub>max</sub> et SSC) du PXL770 était linéaire avec une tendance à la saturation à la dose testée la plus élevée.

En plus de l'étude avec des doses multiples et croissantes, une étude sur les interactions médicamenteuses a aussi été réalisée avec la rosuvastatine, une statine qui est aussi un substrat pour les transporteurs OATP (polypeptide transportant des anions organiques), et qui peut provoquer des interactions pharmacocinétiques lors de sa co-administration avec d'autres médicaments. Dans cette étude, 12 sujets ont reçu 250 mg de PXL770 et une dose standard de rosuvastatine une fois par jour. Les résultats ont démontré l'absence d'interaction pharmacocinétique entre le PXL770 et les substrats des transporteurs OATP.

Sur la base des résultats positifs de la phase 1b et du profil d'innocuité et de tolérance favorable démontré dans l'étude de phase Ia à dose unique croissante, la Société prépare désormais le lancement d'un programme de phase IIa de preuve de concept.

Ce programme sera composé d'une étude randomisée, en double aveugle versus placebo, et en groupes parallèles, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du PXL770 comparés au placebo chez

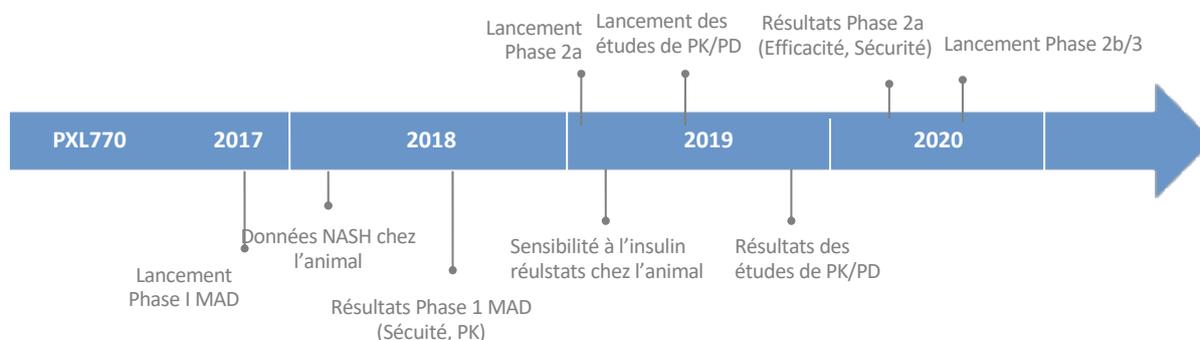
environ 100 patients atteints de NASH, avec ou sans diabète de type 2. Le critère d'évaluation principal de l'étude sera l'évolution de la teneur en lipides dans le foie en pourcentage relatif par rapport au niveau de référence, mesurée par IRM avec séquence en densité de protons (PDFP) après 12 semaines de traitement. Les critères d'évaluation secondaires exploreront le rôle du PXL770 sur le métabolisme lipidique et le contrôle de la glycémie.

Ce programme de phase IIa aura également une composante mécanistique qui évaluera l'effet du PXL770 sur l'inhibition de la lipolyse (libération d'acides gras libres à partir des triglycérides stockés dans le tissu adipeux) et de la lipogénèse de novo dans le foie (synthèse de triglycérides à partir de précurseurs du glucose).

La Société anticipe de démarrer cette étude de phase IIa de preuve de concept au cours du premier semestre 2019.

### Plan de développement clinique

Graphique 14 - Plan de développement clinique du PXL770



### Développements précliniques

#### Etudes précliniques de preuve de concept chez le modèle murin « DIO-NASH »

La Société a annoncé en février 2018 la présentation des résultats de cette étude<sup>7</sup>, dans laquelle le PXL770 apparaît comme une nouvelle approche thérapeutique dans le traitement et l'amélioration des principaux symptômes des stéatoses hépatiques non alcooliques (NAFLD).

Dans cette étude, les équipes de recherche de la Société ont évalué l'effet du PXL770 dans un modèle murin de NASH liée à une obésité d'origine alimentaire (régime riche en graisses, fructose et cholestérol pendant 41 semaines), et confirmée par une biopsie au départ et à la fin du traitement. Les souris étaient réparties en trois groupes : un groupe de souris témoin et deux groupes de souris traités au PXL770 à la dose de 35 ou 75 mg/kg par voie orale, deux fois par jour pendant 8 semaines (n=12).

Ce modèle murin de NASH liée à une obésité d'origine alimentaire reproduit les caractéristiques de la NASH, avec stéato-hépatite (NAS=7), fibrose hépatique (score=2), élévation des triglycérides hépatiques (x26), et augmentation des taux plasmatiques de cholestérol (x3,5) et d'ALT (x8), comparé

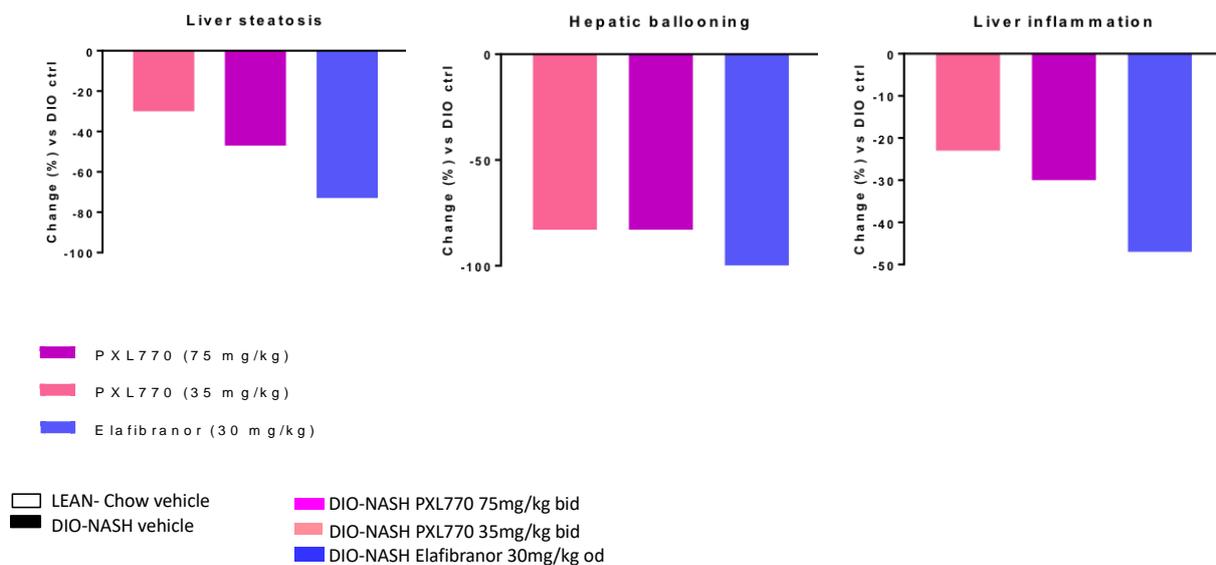
<sup>7</sup> PXL770, a new direct AMP Kinase activator, demonstrates promising effects for treatment of non-alcoholic steatohepatitis; Pascale Gluais-Dagorn, Pascale Fouqueray, Sebastien Bolze, Sophie Hallakou-Bozec

aux souris recevant une alimentation normale. Comme prévu, le PXL770 a augmenté l'activité de l'AMPK dans le foie (P-AMPK/AMPK, +128%, p<0,05 et +143%, p<0,001 respectivement à 35 et 75mg/kg.). Comparé au groupe témoin, le PXL770 était associé à une légère réduction du poids corporel à la dose de 75 mg/kg (-5%, p<0,05), ainsi qu'à une réduction du poids du foie (-23%, p<0,01; -33%, p<0,001) et du poids de dépôts lipidiques dans l'épididyme (-25%, p<0,01; -37%, p<0,001) respectivement à 35 et 75 mg/kg. Le PXL770 a aussi réduit les taux plasmatiques d'acides gras libres (-37% et -38%, p<0,01), de cholestérol (-33% et -34%, p<0,01) et d'ALT (-68% et -79%, p<0,01) respectivement à 35 et 75 mg/kg.

Les deux doses de PXL770 ont réduit significativement le score d'activité NAS de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) qui mesure l'évolution de la maladie en fonction de critères histologiques (-32% et -44%, respectivement à 35 et 75mg/kg), grâce à une réduction de la stéatose, de l'inflammation hépatique et de la ballonnisation hépatocytaire. Le bénéfice sur la stéatose hépatique a été confirmé par la réduction des triglycérides hépatiques (-36%, p<0,001 et -42 %, p<0,001, respectivement à 35 et 75 mg/kg). Le PXL770 a fortement réduit l'expression d'un panel de gènes impliqués dans la fibrose, tels que le gène codant pour le collagène de type I (-65% et -68%, p<0,01), et le gène codant pour le collagène de type III (-60 et -63%, p<0.01), respectivement à 35 et 75 mg/kg.

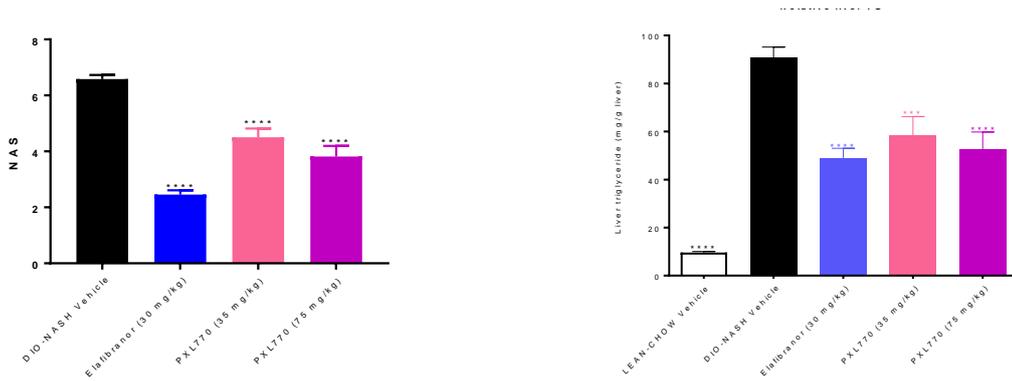
En conclusion, ces résultats démontrent l'effet bénéfique de l'activation de l'AMPK dans ce modèle de NASH, ainsi que le potentiel du PXL770 comme nouvelle option thérapeutique prometteuse pour les NAFLD, et la NASH en particulier.

*Graphique 15 - PXL770 améliore significativement la stéatose du foie et sur le score NAS*

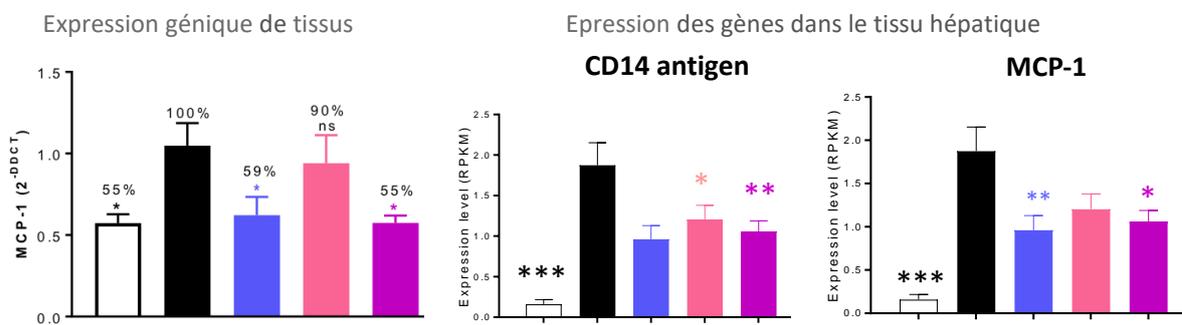


**NAFLD Activity Score (NAS)**

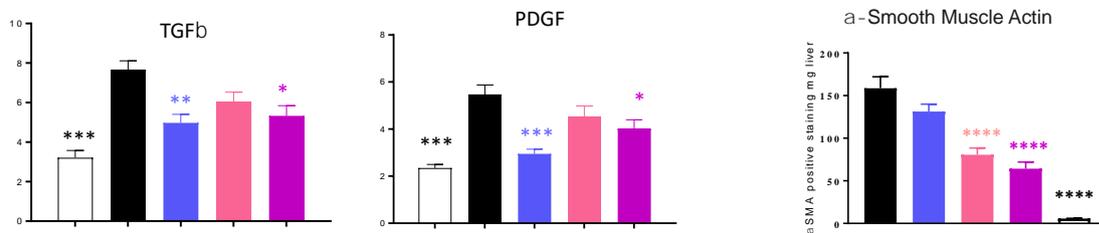
**Triglycérides**



Sources : Données de la Société



Sources : Données de la Société



Sources : Données de la Société

Les effets du PXL770 ont été étudiés également dans un modèle d'intolérance au glucose et d'obésité induite par un régime alimentaire enrichi en graisses (HFD).

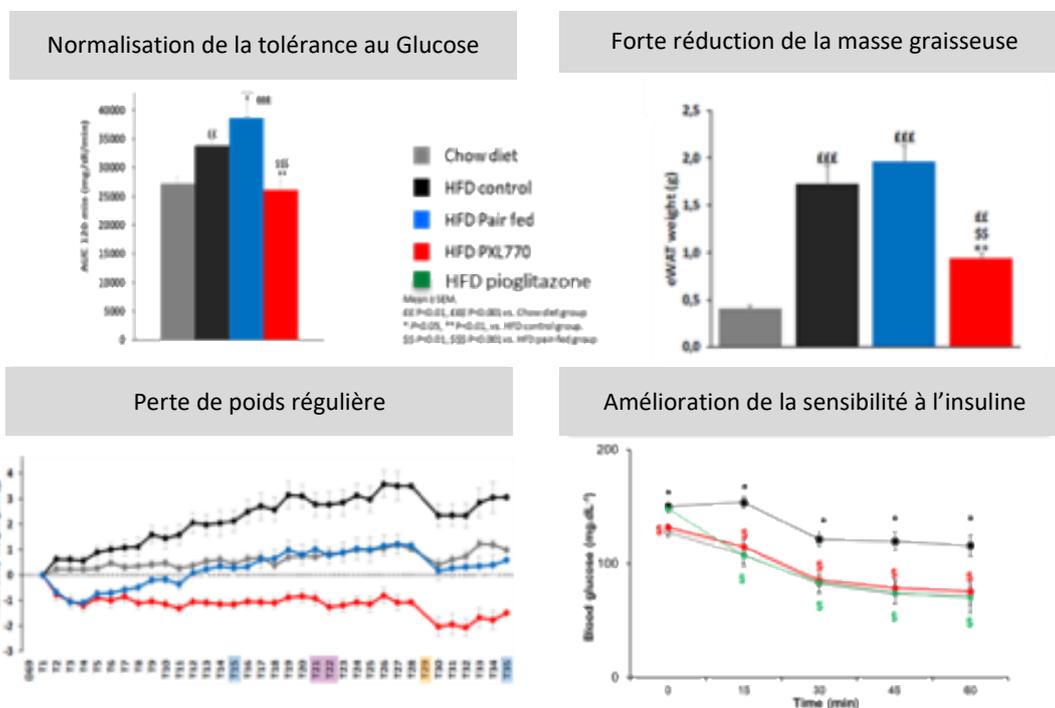
Dans le cadre de cette étude, qui a fait l'objet d'une présentation orale le 14 septembre 2018, des souris âgées de 5 semaines, soumises à un régime hyperlipidique ou à un régime normal, ont été traitées par une dose de 75mg/kg de PXL770 versus contrôle. Parmi les souris soumises au régime hyperlipidique, celles traitées par le PXL770 ont pris moins de poids que le groupe contrôle malgré un apport calorique identique. La Société a pu remarquer en outre, chez le groupe traité par le PXL770, un accroissement de la dépense énergétique totale et une augmentation significative de l'oxydation des graisses, par rapport aux souris contrôles soumises au même régime hyperlipidique. Enfin, sur la période de traitement de 4 à 5 semaines, le PXL770 a significativement amélioré la glycémie à jeun et la tolérance au glucose, avec une baisse de 32 % ( $p < 0,0001$ ), et a significativement réduit la masse

graisseuse de 53 % ( $p < 0,0001$ ), par rapport aux souris contrôle, confirmant les résultats observés lors de précédentes études.

Enfin, l'inhibition induite par le PXL770 sur la lipogénèse hépatique a été évaluée sur des hépatocytes primaires de souris et humains, ainsi que in vivo, sur des souris âgées de neuf semaines. Le PXL770 a entraîné une réduction très importante de la lipogénèse hépatique, de façon dose dépendante, sur tous les modèles testés. Ces résultats sont conformes aux études précédentes qui montraient une diminution de la synthèse des acides gras à la suite d'un traitement au PXL770, confirmant le rôle clé de l'AMPK dans cette voie métabolique.

Dans l'ensemble, ces études consolident le potentiel du PXL770 pour le traitement des maladies du métabolisme hépatique, ainsi que pour d'autres désordres métaboliques tel que le traitement du diabète de type 2 et les désordres lipidiques.

Graphique 16 - PXL770 améliore les principaux facteurs de risques cardio vasculaires associés à la NASH



Source : données de la Société

### Fabrication et approvisionnement

Le principe actif PXL770 est fabriqué selon une voie de synthèse en plusieurs étapes. Poxel a initialement développé le procédé de synthèse pour la fabrication de PXL770 produit fini, sur la base de dosages à 30 mg, 125 mg et 250 mg permettant de mener les études cliniques, à l'échelle pilote et conformément aux normes imposées par les Bonnes Pratiques de Fabrication. Ce procédé a été optimisé pour diminuer le nombre d'étapes de synthèse et augmenter la taille de lot. Un groupe de sous-traitants spécialisés gère le procédé de synthèse de la molécule et de fabrication des gélules ainsi que les méthodes analytiques de contrôles et de libération des lots. Ces sous-traitants peuvent

fabriquer des lots de plusieurs dizaines de Kg de principe actif et des lots de 415 Kg de produit fini permettant de délivrer au minimum 1 100 000 gélules selon les dosages.

Le PXL770 est formulé sous forme d'une gélule, à libération immédiate. La Société a développé trois dosages différents : 30 mg, 125 mg et 250 mg. Le PXL770 est un principe actif stable et, s'il est conservé à une température ne dépassant pas 25 °C, il a une durée de conservation pouvant aller jusqu'à 36 mois. La longue durée de conservation du PXL770 a été observée lors des études de stabilité à long terme conformément aux recommandations de l'ICH.

Le procédé de fabrication des gélules à libération immédiate peut permettre la fabrication de lots de taille suffisante, pour conduire à minima des études cliniques de phase I et de phase II.

### ***Description et bénéfices thérapeutiques attendus du PXL065***

La pioglitazone est un mélange, en proportions égales, de deux molécules miroirs (stéréoisomères) qui s'interconvertissent *in vivo*. Par substitution au deutérium, DeuteRx est parvenu à stabiliser chaque stéréoisomère et à définir leurs propriétés pharmacologiques diamétralement opposées. Des études *in vitro* ont montré que le PXL065 est un inhibiteur ciblant le MPC. Des modèles précliniques ont mis en évidence l'action anti-inflammatoire du PXL065 et son efficacité dans la NASH avec peu ou pas de prise de poids ou de rétention hydrique, qui sont des effets secondaires associés au stéréoisomère S. Les résultats précliniques et de l'étude de phase I permettent de penser que le PXL065 aurait un profil thérapeutique supérieur à la pioglitazone dans le traitement de la NASH. La Société a en effet observé la sécurité favorable et la bonne tolérance du PXL065 à l'issue de la première partie de la Phase Ia menée par DeuteRx, sans événement indésirable notable.

### ***Développement clinique***

La première partie de la phase Ia, menée par la société DeuteRx est une étude ouverte évaluant la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique (PK) d'une dose unique de PXL065, en comparaison avec Actos®, chez des sujets en bonne santé. Dans cet essai, douze volontaires sains ont reçu une dose orale unique de 45 mg d'Actos® ou de 22,5 mg de PXL065. Suite à l'administration du traitement, les sujets ont été suivis en milieu hospitalier pendant 36 heures après la prise du médicament, et ont ensuite été revus en consultation externe aux Jours 4 et 7 pour des évaluations de suivi. Sur la base de ces résultats, un modèle PK a été généré pour prédire la dose de PXL065 qui produira la même exposition à la R-pioglitazone que la dose de 45 mg d'Actos®, ainsi que le nombre de jours de prise du médicament nécessaire pour atteindre cet équilibre. Par ailleurs, l'exposition à des métabolites agonistes de PPARγ a été comparée avec des doses équivalentes de PXL065 et d'Actos.

Graphique 17 - Sécurité, Tolérance et pharmacocinétique



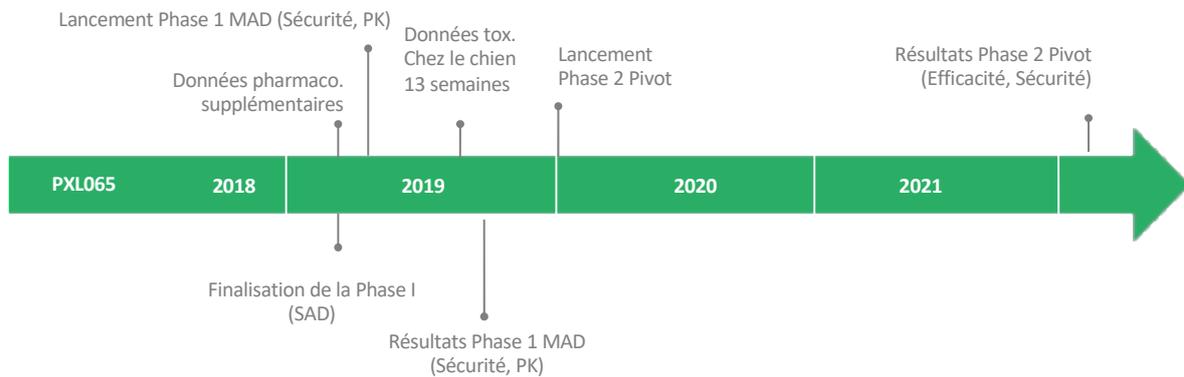
Source : données de la Société

L'étude de phase Ia a permis d'observer que le PXL065 présente un profil de sécurité et de tolérance favorable. Aucun événement indésirable n'a été signalé. Après la prise d'une dose unique de PXL065, l'exposition relative à la R-pioglitazone a été multipliée par plus de 3 en comparaison à Actos®. L'exposition totale aux métabolites agonistes de PPAR $\gamma$ , M-III et M-IV, a diminué de 50 % par rapport à Actos®.

D'après la modélisation, une dose de 15 mg de PXL065 devrait fournir la même exposition à la R-pioglitazone qu'une dose de 45 mg d'Actos®. Les résultats PK et les simulations chez l'homme, associées aux études animales précliniques, suggèrent que le PXL065 pourrait potentiellement avoir la même efficacité sur la NASH que la pioglitazone, mais avec moins d'effets secondaires indésirables liés au récepteur PPAR $\gamma$ , tels que la prise de poids et la rétention hydrique.

La Société a initié la seconde partie de la phase Ia, afin de tester différentes doses de PXL065 et d'évaluer ainsi la sécurité d'emploi et le profil pharmacocinétique du produit. Cette étude de phase Ia sera suivie par une étude de phase Ib, visant à évaluer la sécurité d'emploi et le profil pharmacocinétique du produit après administrations répétées de PXL065. La Société anticipe de publier les résultats de la deuxième partie de la phase Ia et de l'étude de phase Ib au premier semestre 2019, puis de lancer le programme de phase II pivot d'ici la fin d'année 2019 ou début 2020. Ce programme de phase II pivot évaluera l'efficacité et la sécurité d'emploi du PXL065 chez des patients atteints de NASH, avec en particulier l'évaluation d'effets secondaires tels que la prise de poids. Le critère principal d'évaluation inclura l'effet du produit sur la résolution de la NASH et/ou l'amélioration de la fibrose. Sur le plan réglementaire, le PXL065 bénéficiera d'un processus d'enregistrement 505(b)(2) auprès de la FDA. Ce dispositif pourrait permettre à la Société de bénéficier du large volume de données disponibles sur Actos® et ainsi permettre à la Société d'alléger les travaux restant à être réalisés en amont de l'enregistrement.

Graphique 18 - Plan de développement clinique du PXL065



Source : données de la Société

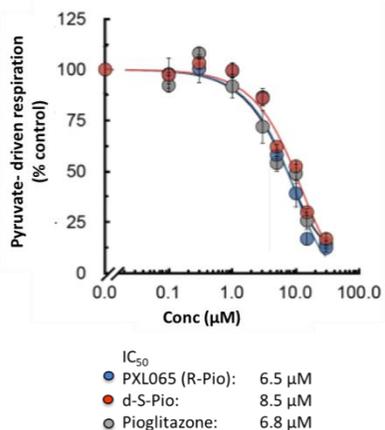
### Développements précliniques

Les données précliniques ont mis en évidence des aspects clés liés aux rôles pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD) des stéréoisomères appartenant à la classe des thiazolidinediones (TZD), ainsi que leur pertinence potentielle pour le traitement de la NASH. Des représentants des TZD sont la rosiglitazone, la pioglitazone et la lobéglitazone, toutes étant des mélanges de stéréoisomères R et S présentant une interconversion entre chaque stéréoisomère. Des études menées chez l'animal et/ou chez l'homme ont montré que ces composés possèdent une efficacité variable dans le traitement de la NASH.

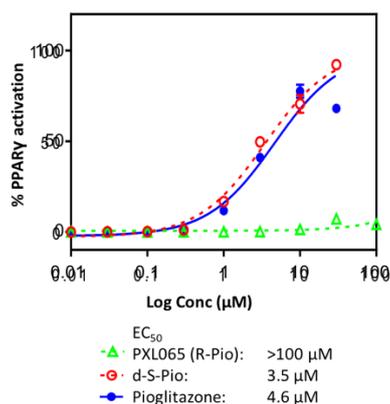
Les principales observations présentées étaient 1) la comparaison entre la stéréosélectivité marquante de la PK de la pioglitazone en fonction de l'espèce, et celle d'autres TZD, 2) la comparaison des différences inattendues de l'activité sur le récepteur activé par les proliférateurs de peroxydases gamma (PPAR $\gamma$ ) entre les huit stéréoisomères présents dans la pioglitazone et ses deux métabolites actifs, et 3) la stabilisation des stéréoisomères de la pioglitazone par substitution au deutérium pour caractériser et identifier la R-pioglitazone comme le stéréoisomère de choix pour le traitement de la NASH.

Les données ont démontré que chaque stéréoisomère de la pioglitazone et ses métabolites actifs possèdent une activité PPAR $\gamma$  différente. D'autres données montrent que le PXL065 est un inhibiteur du transporteur mitochondrial du pyruvate (MPC), sans activité PPAR $\gamma$  dans un test de recrutement de cofacteurs. Des études sur le PXL065 dans des modèles murins ont démontré les bénéfices hépatiques de la pioglitazone chez des patients atteints de NASH. Dans des modèles précliniques, PXL065 était associé à une prise de poids et une rétention hydrique réduites ou nulles, ces effets secondaires étant principalement associés au stéréoisomère S de la pioglitazone, actif sur le récepteur PPAR $\gamma$ .

Inhibition du MPC dans les cellules HepG2



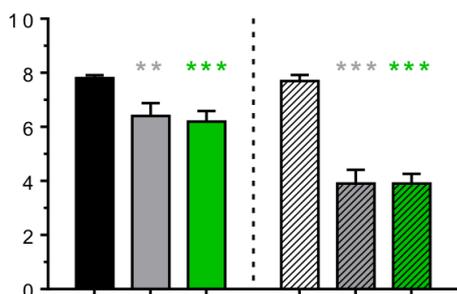
Agoniste de PPARγ



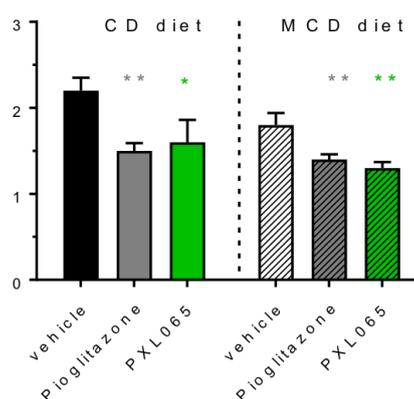
Source : données de la Société

Par ailleurs la Société a également observé que le PXL065 était aussi efficace que la pioglitazone chez un modèle de souris NASH. Notamment la Société a observé que le PXL065 avait une activité aussi efficace que la pioglitazone sur le NAS ainsi que sur la fibrose.

Score d'activité de la NAFLD



Fibrose



Source : données de la Société

### PXL065 - Fabrication et approvisionnement

Le PXL065 principe actif est fabriqué à partir de Pioglitazone. Poxel a démarré le développement du procédé de synthèse pour la fabrication de PXL065 produit fini, sur la base de dosages de 7.5 mg à 30 mg visant à mener des études cliniques, à l'échelle pilote et conformément aux normes imposées par les Bonnes Pratiques de Fabrication. Un groupe de sous-traitants spécialisés gère le procédé de synthèse de la molécule et de fabrication des gélules ainsi que les méthodes analytiques de contrôles et de libération des lots.

Le PXL065 est formulé sous forme d'une gélule, à libération immédiate. La Société a développé trois dosages différents : 7.5 mg, 22.5 mg et 30 mg. Le procédé de fabrication des gélules à libération immédiate peut permettre la fabrication de lots, de taille suffisante, pour conduire des études cliniques de phase I et est en cours de montée en échelle pour des études cliniques de phase II

## 7. ORGANIGRAMME

### 7.1. Organigramme juridique

A la date du présent document de référence, la Société détient 100% de sa filiale créée en 2018, Poxel Japon.

### 7.2. Sociétés du Groupe

**POXEL S.A.** : Société mère du Groupe, basée à Lyon (département 69).

**POXEL JAPAN KK** : immatriculée en mars 2018 et domiciliée à Tokyo, filiale à 100% de POXEL S.A., avec une activité de recherche et développement.

**POXEL INC** : immatriculée en janvier 2019 et domiciliée à Burlington (Massachusset), filiale à 100% de POXEL S.A., avec une activité de recherche et développement.

### 7.3. Flux financiers du Groupe

Dans le cadre du lancement de l'activité sa filiale, le Groupe a mis en place des conventions relatives à l'organisation des flux financiers et de produits à l'intérieur du Groupe selon la structure suivante :

- Refacturations de services : une convention intragroupe a été signée entre la Société et POXEL JAPAN KK portant sur la fourniture réciproque de services entre la Société (prestations de recherche et de management) et sa filiale (prestations de recherche et prestations administratives).
- Flux financiers : une convention de trésorerie a été signée entre la Société et POXEL JAPAN KK afin de déterminer les conditions de rémunérations des avances en trésoreries effectuées par la Société à sa filiale.

Au 31 décembre 2018 :

- Les montants facturés par POXEL à sa filiale s'élèvent à 318 K€ au titre de la refacturation des services et 1 K€ au titre des intérêts sur avances en compte courant ;
- Les montants facturés par POXEL JAPAN KK à sa mère s'élèvent à 534 K€ au titre de la refacturation des services.

## 8. PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS

### 8.1.1. Propriétés immobilières louées

Le siège social de la Société est situé dans des locaux occupés au titre d'un bail commercial décrit ci-dessous :

Adresse	259/261 Avenue Jean Jaurès – Immeuble le Sunway – 69007 Lyon
Superficie	Bureaux de 400 m <sup>2</sup> , 1 emplacement de parking. A compter de 2018, bail supplémentaire pour 455 m <sup>2</sup> de bureaux et 5 emplacements de parking.
Durée	01 juillet 2015 – 30 juin 2024 (avec faculté de congé triennal) / 1 <sup>er</sup> avril 2018 – 31 mars 2027 (avec faculté de congé triennal).
Redevance annuelle HT	92 K € pour les locaux et 1,5 K€ pour le parking / 98 K€ au titre du bail supplémentaire.

La Société occupe également des bureaux au titre d'un contrat de sous-location de 12 mois renouvelable tacitement chaque année :

Adresse	47 rue de Liège, 75008 Paris
Superficie	Bureaux de 17 m <sup>2</sup>
Durée	1er janvier 2018 – 31 décembre 2018
Loyer annuel HT	14 K€

Au Japon, la Société occupe des bureaux au titre d'un contrat de de 24 mois :

Adresse	1F & 3F Otemachi building office number 303, Tokyo
Superficie	Bureaux de 17 m <sup>2</sup>
Durée	15 janvier 2018 – 15 janvier 2020
Loyer annuel HT	46 K€

### 8.1.2. Autres immobilisations corporelles

Les principales immobilisations corporelles détenues par la Société sont présentées dans la note 4 de l'annexe aux comptes établis en IFRS figurant à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 » du présent document de référence.

## 8.2. Questions environnementales

### 8.2.1. Informations sociales et environnementales

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

### 8.2.2. Informations relatives aux engagements sociétaux en faveur de développement durable

Se référer à la section « Informations extra-financières » figurant en section 26.3 du présent document de référence.

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

Le lecteur est invité à lire les informations qui suivent relatives à la situation financière et aux résultats du Groupe avec l'ensemble du présent document de référence et notamment les états financiers consolidés du Groupe établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant à la section 20.1 du présent document de référence.

Les commentaires sur les comptes présentés dans les chapitres 9 et 10 du document de référence, sont établis sur la seule base des comptes consolidés IFRS insérés à la section 20.1 « Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 » du présent document de référence.

### 9.1. Présentation générale

#### 9.1.1. Présentation générale

La Société a été immatriculée le 11 mars 2009 et a pour objet social la recherche et développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et de nouvelles spécialités pharmaceutiques. Ses travaux de recherche sont orientés le développement de molécules innovantes pour le traitement des maladies du métabolisme, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH).

Les activités poursuivies par la Société au cours des différents exercices présentés peuvent être regroupées sous un unique segment le développement de molécules innovantes pour le traitement des maladies métaboliques, en particulier le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH).

En 2017, la Société a signé un partenariat stratégique avec Sumitomo Dainippon Pharma pour le développement et la commercialisation de l'Imeglimine, candidat-médicament pour le traitement du diabète de type 2, pour le Japon, la Chine et onze autres pays asiatiques. En 2018, la Société a signé un accord stratégique de développement et de licence avec Roivant Sciences pour l'Imeglimine, aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays non couverts par le partenariat existant avec Sumitomo Dainippon Pharma.

La Société s'appuie sur une structure de coûts fixes réduite et a largement recours à la sous-traitance, notamment pour la réalisation de ses essais précliniques et cliniques, tout en assurant la protection de ses droits de propriété intellectuelle.

Depuis sa création, la Société a été financée par :

- les contrats de partenariats stratégiques signés en 2017 avec Sumitomo Dainippon Pharma et 2018 avec Roivant Sciences (se référer aux sections 22.2 « Contrat avec Sumitomo Dainippon Pharma » et 22.3 « Contrat avec Roivant Sciences GmbH » du présent document de référence) ;
- des augmentations de capital, dont notamment l'introduction en bourse de la Société début 2015 ainsi que les placements privés réalisés en juillet 2015 auprès d'investisseurs aux États-Unis et juillet 2016 auprès d'investisseurs aux États-Unis et en Europe ;
- la subvention octroyée par Merck Serono lors de la création de la Société (se référer à la section 22.1 « Contrat avec Merck Serono » du présent document de référence) ;
- les remboursements reçus au titre du crédit d'impôt recherche ;

- des aides à l'innovation et des subventions de Bpifrance Financement (se référer à la note 11.2 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.1 « Comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 » du présent document de référence) ;
- un emprunt obligataire non convertible souscrit par Kreos (se référer à la section 10.1.2.1 « Emprunt obligataire non convertible au profit de Kreos Capital IV (UK) Limited » du présent document de référence), et
- une subvention FEDER du Grand Lyon (se référer à la section 10.1.3 « Financement par avances remboursables et subventions » du présent document de référence).

Les coûts et délais de recherche et de développement des produits de la Société et la poursuite de son programme de développement clinique sont en partie hors du contrôle de la Société et continueront dans le futur à générer des besoins de financement importants. La Société va continuer de générer des pertes opérationnelles.

Il n'est pas attendu de chiffre d'affaires significatif lié à la vente des candidats-médicaments de la Société tant que les programmes de développement en cours ne seront pas achevés avec succès et que la Société n'aura pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché, ce qui devrait nécessiter plusieurs années et est soumis à des incertitudes. Compte tenu de ses programmes de développements tels que définis à la date de rédaction du présent document de référence, La Société estime couvrir ses besoins en financement pendant, au moins, les 24 prochains mois suivant la date de dépôt du présent document de référence. Pour autant, la Société anticipe qu'elle pourra chercher des financements complémentaires dans le cadre du développement de son activité, qui pourraient être obtenus par la combinaison d'opérations en capital, d'endettement ou de signatures de partenariats ou de licences, dont l'absence de réalisation pourrait affecter tout ou partie de ses activités (se référer au chapitre 4 « Facteurs de risques » du présent document de référence pour plus d'informations).

#### **9.1.2.** Chiffre d'affaires et produits opérationnels

La Société n'est pas encore en phase de commercialisation de ses produits. Elle n'enregistre donc pas de chiffre d'affaires récurrent.

Néanmoins, en 2017 et 2018, le Groupe a signé des partenariats stratégiques qui ont conduit à la reconnaissance de chiffre d'affaires :

- en 2017 avec Sumitomo Dainippon Pharma pour le développement et la commercialisation de l'Imeglimine, candidat-médicament pour le traitement du diabète de type 2, pour le Japon, la Chine et onze autres pays asiatiques ;
- en 2018, la Société a signé un accord stratégique de développement et de licence avec Roivant Sciences pour l'Imeglimine, aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays non couverts par le partenariat existant avec Sumitomo Dainippon Pharma.

#### *Contrat avec Sumitomo Dainippon Pharma*

Ce contrat prévoit :

- un paiement initial de 36 031 K€ à la Société, qui rémunère la licence et les droits exclusifs accordés à Sumitomo Dainippon Pharma ainsi que le co-développement ;
- le remboursement par Sumitomo Dainippon Pharma des coûts externes de développement engagés par la Société dans le cadre de la phase III et dans les conditions prévues au contrat ;

- des paiements liés à l'atteinte d'objectifs de développement et de vente pouvant atteindre 29,25 milliards de yens (environ 219 millions d'euros), ainsi que des redevances à deux chiffres sur les ventes nettes.

La société analyse la licence concédée et le co-développement comme deux obligations de performance distinctes :

- L'obligation de performance est satisfaite immédiatement pour la licence, s'agissant d'une licence statique.
- L'obligation de performance est satisfaite en continu pour le co-développement. La nature des services liés au co-développement correspond à des travaux de recherche. Au 31 décembre 2018, le montant des obligations de performance restant à exécuter s'élève à 36 190 K€.

Le prix du contrat est composé des paiements fixes et des contreparties variables considérés comme hautement probable c'est-à-dire le paiement initial et les remboursements des coûts directs. Le revenu correspondant intègre donc le paiement initial et les remboursements. Les paiements d'étape seront intégrés aux prix du contrat lorsqu'ils deviendront hautement probables. Les redevances perçues dans le cadre de l'exploitation de la licence par Sumitomo Dainippon Pharma seront reconnus au fur et à mesure qu'elles deviendront exigibles c'est-à-dire lorsque Sumitomo Dainippon Pharma réalisera des ventes.

Le prix de transaction a été alloué aux deux obligations de performance suivant la méthode résiduelle car le prix de la licence est incertain. Le prix spécifique de l'obligation de co-développement a été établi sur la base des coûts estimés pour la satisfaction de l'obligation de performance majorée d'une marge en ligne avec les pratiques de marché. Cela a conduit à allouer la totalité du prix de transaction à l'obligation de performance de co-développement. Cette allocation traduit l'économie du contrat puisque les paiements hautement probables visent à assurer une marge raisonnable sur les travaux de recherche et développement, la licence étant essentiellement rémunérée via les montants futurs non hautement probables à la clôture.

Le revenu alloué au service de recherche et de développement est reconnu à l'avancement sur la base de l'estimation des coûts directs, internes et externes, pour toute la phase de co-développement, méthode qui représente le mieux l'avancement des travaux. La société s'attend à réaliser une marge positive sur ce contrat.

A ce titre, la Société a reconnu 66 412 K€ de chiffre d'affaires en 2018, contre 5 290 K€ en 2017.

#### *Contrat avec Roivant Science*

Ce contrat s'analyse comme une cession de licence exclusive pour l'Imeglimine à Roivant. Aucune autre obligation de performance n'a été identifiée.

Le prix du contrat à la date de transaction a été évalué à 10 millions de dollars. Ce prix se compose d'un paiement fixe non remboursable d'un montant de 35 millions de dollars, déduction faite d'un montant de 25 millions de dollars consenti par la Société sous la forme d'un engagement ferme à participer au financement du programme de développement de Roivant.

Ce montant a été reconnu en chiffre d'affaires en totalité à la date d'octroi de la licence pour une valeur nette de 10 millions de dollars.

La part du versement initial ayant pour contrepartie l'obligation de participation au financement du programme de développement de Roivant a été traitée comme une dette. Le solde restant à payer à la clôture, s'élevant à 13 646 milliers d'euros, est intégralement classé en dettes financières courantes (voir note 14.3). L'accord de licence prévoit également le versement par Roivant de paiements d'étapes conditionnels de développement, réglementaires et commerciales ainsi que des redevances assises sur les ventes d'Imeglimine sur les territoires concédés. Ces paiements entrent dans la catégorie des contreparties variables rémunérant la cession de licence par la Société à Roivant.

- Les paiements d'étape basés sur des jalons de développement et réglementaires n'étant pas considérés comme hautement probable au 31 décembre 2018, aucun chiffre d'affaires n'a été constaté à ce titre en 2018. Ces paiements seront considérés comme hautement probable lorsque le développement de l'Imeglimine sera suffisamment avancé pour atteindre les jalons techniques et réglementaires définis.
- Les paiements d'étape basés sur un niveau de ventes ainsi que les redevances assises sur les ventes d'Imeglimine bénéficient de l'exception prévue par la norme IFRS 15 relatives aux royalties sur licence de propriété intellectuelle. Les paiements et redevances seront reconnus en chiffre d'affaires au fur et à mesure qu'ils sont exigibles, en fonction des ventes réalisées par Roivant.

La Société bénéficie du CIR depuis sa création. Le CIR est un crédit d'impôt offert aux entreprises investissant significativement en recherche et développement (les dépenses éligibles au CIR incluent notamment les salaires et traitements, les consommables, les dépenses de sous-traitance réalisées auprès d'organismes agréés et les frais de propriété intellectuelle). Les sociétés doivent justifier sur demande de l'Administration fiscale du montant de la créance de CIR et de l'éligibilité des activités prises en compte pour bénéficier du dispositif.

Le CIR est constaté en produit au titre de l'exercice concerné et comptabilisé en réduction des dépenses de recherche et développement dans le compte de résultat, selon les dispositions d'IAS 20.

### **9.1.3. Recherche et développement – Sous-traitance**

La recherche et développement est au cœur de l'activité de la Société. Les coûts de recherche et développement augmentent généralement avec l'avancement du développement clinique du fait de l'augmentation de la taille, de la durée des dernières phases des études cliniques et des demandes éventuelles des régulateurs (FDA, EMA). La Société s'attend par conséquent à la poursuite à l'avenir d'études cliniques pour des montants significatifs. La Société ne peut pas déterminer avec certitude la durée et les coûts de ces études à venir ainsi que la mesure dans laquelle la Société pourra générer des revenus sur la base de ces projets (se référer à la section 4 « Facteurs de risques » du présent document de référence pour plus d'informations).

En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation prévus par la norme IAS 38 pour activer les frais de développement ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Par conséquent, les frais de développement internes intervenant avant l'obtention de l'AMM, principalement composés des coûts des études cliniques (principalement sous-

traitées), sont comptabilisés en charges, sur la ligne Frais de recherche et développement, dès lors qu'ils sont encourus.

Le contrat signé en 2009 avec Merck Serono prévoit, en cas de signature d'un accord de partenariat relatif aux candidats-médicaments couverts par les brevets cédés ou concédés en licence, que Poxel est redevable d'un pourcentage des revenus de partenariat pour de tels produits, dont le taux est fonction du produit et de son stade de développement au moment du partenariat. Au titre de ce contrat, la société a versé en 2017 et provisionné en 2018 à Merck Serono un pourcentage des paiements initiaux décrits au chapitre 22.1. Ces versement et provisions ont été reconnus en frais de recherches et développement en 2017 et 2018.

La structure interne de recherche et développement de la Société comprend 24 personnes, avec un haut niveau de qualification. Une partie significative des études est sous-traitée à des laboratoires externes (CRO).

Les principales dépenses de recherche et développement sont :

- des coûts de sous-traitance des études précliniques et cliniques sur l'Imeglimine et le PXL770 ;
- des charges de personnel des 24 membres de l'équipe Recherche et Développement (« R&D »). Ces charges comprennent les salaires et charges sociales ainsi que les éventuels paiements en actions des collaborateurs de l'équipe R&D ;
- de l'achat de matières premières, de frais d'exploitation de l'équipe R&D (locaux, matériel spécifique) et de frais de conférences et de voyages ; et
- des honoraires de propriété intellectuelle qui comprennent des frais de protection des brevets.

En 2018, la Société a consacré 58,1 M€ au développement de ses 2 projets principaux, Imeglimine et PXL770, contre 24,1 M€ en 2017 (se référer au chapitre 6 « Aperçu des activités » du présent document de référence pour plus d'informations).

La Société consacre également une part non négligeable de ses ressources à la protection de sa propriété intellectuelle en déposant des brevets et demandes de brevets au niveau international (se référer à la section 11 « Recherche et développement, brevets, licences et autres droits de propriété intellectuelle » du présent document de référence).

#### **9.1.4. Frais généraux et administratifs**

La Société s'est organisée de manière à fonctionner avec un niveau minimal de frais généraux et administratifs, afin de concentrer l'utilisation de ses ressources à des fins de recherche et développement. Les frais généraux et administratifs sont principalement constitués :

- des rémunérations de l'équipe non scientifique ;
- des honoraires de conseils extérieurs ;
- des frais de fonctionnement de la Société ;
- des frais de déplacements ; et
- des paiements fondés sur des actions.

La Société anticipe une augmentation de ses frais généraux et administratifs au titre des fonctions supports au développement des activités de recherche et développement.

### 9.1.5. Charges et produits financiers

Les produits financiers sont principalement composés d'intérêts provenant de dépôts de trésorerie et d'équivalents de trésorerie sur des comptes à terme ainsi que sur des fonds monétaires, et de gains de change liés aux opérations libellées en dollars US et en yens.

Les charges financières sont principalement composées en 2017 et 2018 :

- des intérêts calculés au titre des avances remboursables ; et
- des pertes de changes liées aux opérations libellées en dollars US et en yens.

En 2017, elles comprennent également des intérêts liés à l'emprunt souscrit auprès de Kreos, remboursé au cours de l'exercice 2017.

### 9.1.6. Principaux facteurs ayant une incidence sur l'activité

L'aboutissement de telles recherches et le développement commercial des résultats de ces dernières s'inscrivant dans la durée, les résultats historiques de la Société reflètent principalement des dépenses de recherche et développement.

Au regard du stade de développement de la Société, les principaux facteurs ayant une incidence sur son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives sont :

- l'ampleur des programmes de R&D ainsi que le respect de leur calendrier d'avancement ;
- la capacité de la Société à financer ces programmes ;
- la signature d'accords de partenariat ;
- l'obtention de subventions et d'avances remboursables ; et
- l'existence de dispositifs fiscaux incitatifs pour les sociétés mettant en œuvre des activités de recherches d'ordre technique et scientifique (Crédit d'Impôt).

## 9.2. Evènements post-clôture

Néant

## 9.3. Comparaison des comptes des deux derniers exercices

### 9.3.1. Formation du résultat opérationnel et du résultat net

Le chiffre d'affaires pour les exercices clos les 31 décembre 2017 et 31 décembre 2018 s'analyse comme suit :

<b>CHIFFRE D'AFFAIRES (Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018 Audité</b>	<b>31/12/2017 Audité</b>
<b>Chiffre d'affaires</b>	<b>74 605</b>	<b>5 290</b>
Contrat Sumitomo	66 412	5 290
Contrat Roivant	8 192	

Les produits opérationnels reflètent les accords de licence et de partenariat conclus par la Société.

En 2018, le chiffre d'affaires reflète le contrat signé avec Sumitomo Dainippon Pharma en octobre 2017 et le contrat signé avec Roivant Sciences GmbH en février 2018.

Le chiffre d'affaires constaté lié au contrat Sumitomo Dainippon Pharma se décompose comme suit :

- 22 125 K€ : quote-part 2018 (1 730 K€ en 2017) du paiement initial versé en novembre 2017 (36 031 K€ étalés sur la durée du contrat sur la base de l'avancement des coûts engagés, le solde de 12 077 K€ est comptabilisé en produits différés au 31 décembre 2018) ;
- 44 196 K€ : refacturation à Sumitomo Danippon Pharma des coûts de développement de phase III (3 559 K€ en 2017), reconnus à l'avancement des coûts externes engagés par la Société au cours de l'exercice 2018.

### 9.3.1.1. Charges opérationnelles par fonction

#### Frais de recherche et développement

En 2018, la Société a consacré la majeure partie de ses efforts de recherche et développement aux projets Imeglimine et PXL770 (se référer à la section 6 « Aperçu des activités » du présent document de référence pour plus d'informations).

Les frais de recherche et développement ont augmenté de 34 M€ entre 2017 et 2018. Ils s'analysent comme suit :

<b>RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT</b> <b>(Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b> <b>Audité</b>	<b>31/12/2017</b> <b>Audité</b>
Sous-traitance, études et recherches (1)	52 195	18 951
Charges de personnel (2)	3 617	3 273
Paiement fondés sur des actions	686	546
Déplacements, Missions et Réceptions	589	459
Honoraires propriété intellectuelle	256	340
Rémunérations Interm. Honoraires	661	481
Autres charges	88	46
<b>Frais de Recherche et Développement</b>	<b>58 092</b>	<b>24 096</b>

Les frais de sous-traitance, études et recherches augmentent de 33,2 M€.

(1) L'essentiel de l'augmentation des coûts de sous-traitance est lié au programme TIMES au titre duquel des dépenses de 46 M€ ont été exposées en 2018. Ce montant comprend également la redevance à reverser à Merck Serono dans le cadre de la signature du contrat avec Roivant Sciences GmbH, provisionnée selon la meilleure estimation de la Société à la date d'arrêté des comptes annuels.

(2) L'évolution des charges de personnel est principalement liée au renforcement des équipes de recherche clinique.

## Frais généraux et administratifs

Les frais généraux et administratifs ont progressé de 1,4 M€ (+21%) entre 2017 et 2018. Ils s'analysent comme suit :

<b>FRAIS GENERAUX ET ADMINISTRATIFS (Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
Rémunérations Interm. Honoraires	2 388	2 103
Charges de personnel	1 845	1 579
Païement fondés sur des actions	1 195	1 190
Déplacements, Missions et Réceptions	688	445
Autres charges	1 410	902
<b>Frais Généraux et Administratifs</b>	<b>7 527</b>	<b>6 219</b>

En 2018, l'évolution des honoraires s'explique principalement par la réalisation d'études de marché. Les honoraires directement liés à l'acquisition du portefeuille de produits en développement auprès de la société DeuteRx ont été comptabilisés, selon leur destination, à l'actif ou en déduction de la prime d'émission pour la quote-part directement liée à l'augmentation de capital.

L'évolution des charges de personnel et de voyages est liée au renforcement de l'équipe administrative.

L'augmentation des autres charges est principalement corrélée à l'évolution du personnel : location de locaux et équipements supplémentaires, charges d'entretien et d'assurance associées (+0,3M€), acquisition de nouvelles licences pour logiciels (+0,1M€), augmentation de CFE (+0,1M€).

## Charges opérationnelles par nature

Les charges opérationnelles par nature au cours des exercices présentés s'analysent comme suit :

<b>RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018 Audité</b>	<b>31/12/2017 Audité</b>
Sous-traitance, études et recherches	52 195	18 951
Charges de personnel	3 617	3 273
Païement fondés sur des actions	686	546
Déplacements, Missions et Réceptions	589	459
Honoraires propriété intellectuelle	256	340
Rémunérations Interm. Honoraires	661	481
Autres charges	88	46
<b>Frais de Recherche et Développement</b>	<b>58 092</b>	<b>24 096</b>

La sous-traitance, études et recherches comprend les frais de développement précliniques et cliniques délégués à des tiers.

Les honoraires liés à la propriété intellectuelle (256 K€ en 2018 contre 340 K€ en 2017) correspondent aux coûts de consultants externes.

Les honoraires liés aux frais généraux et administratifs (2 388 K€ en 2018 contre 2 103 K€ en 2017) correspondent aux coûts engagés dans le cadre de l'audit légal, la comptabilité et le juridique, ainsi qu'aux honoraires liés aux opérations sur le capital et aux partenariats.

Les coûts de personnel comprennent les rémunérations (autres que les paiements en actions) des collaborateurs et consultants. Au 31 décembre 2018, le Groupe emploie 33 collaborateurs.

Les frais de déplacements et réceptions correspondent aux coûts engagés pour le voyage des collaborateurs participants à des conférences scientifiques, médicales, financières ou liées au *business development*.

### 9.3.1.2. Résultat financier

<b>PRODUITS ET CHARGES FINANCIERS (Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018 Audité</b>	<b>31/12/2017 Audité</b>
Intérêts Kreos		-47
Autres charges financières	-28	-34
Produits financiers	368	64
(Pertes) et gains de change	724	-379
<b>Total produits et charges financiers</b>	<b>1 064</b>	<b>-396</b>

En 2018, le résultat financier est principalement composé :

- des intérêts liés à la désactualisation des avances remboursables (28 K€ en 2018 contre 34 K€ en 2017);
- Des produits liés aux placements de trésorerie. La politique de placement de trésorerie de la Société favorise en premier lieu l'absence de risque et quand cela est possible, la garantie d'une performance minimale.
- de gains de change, principalement liés aux variations du cours du dollar en 2018.

En 2017, les charges financières comprennent les intérêts liés à l'emprunt auprès de Kreos, intégralement remboursés au cours de l'exercice 2017.

### 9.3.1.3. Impôt sur les sociétés

La Société a enregistré une charge d'impôt sur les sociétés s'élevant à 77 K€.

La Société dispose au 31 décembre 2018 de déficits fiscaux indéfiniment reportables en France pour un montant de 105 991 K€ (contre 107 552 K€ au 31 décembre 2017). En France, pour les exercices clos à partir du 31 décembre 2012, l'imputation de ces déficits est plafonnée à 1 M€, majoré de 50 % de la fraction des bénéfices excédant ce plafond. Le solde non utilisé du déficit reste reportable sur les exercices suivants, et est imputable dans les mêmes conditions sans limitation dans le temps.

Le taux d'impôt applicable à la Société pour son bénéfice hors plus-value long terme est le taux en vigueur en France, soit 33,33%. Le taux voté au titre des exercices futurs s'élève à 31% en 2019, 28% en 2020, 26,5% en 2021 et 25% à compter de 2022.

Le taux d'impôt applicable à la Société pour ses plus-values long terme liées à la propriété intellectuelle est le taux en vigueur en France, soit 15% en 2017 et 2018. Le taux voté au titre des exercices futurs s'élève à 15%.

Des actifs d'impôt différé sont comptabilisés au titre des pertes fiscales reportables, lorsqu'il est probable que la Société disposera de bénéfices imposables futurs sur lesquels ces pertes fiscales non utilisées pourront être imputées. En 2018, la Société a imputé 1 508 K€ de déficits reportables antérieurs sur les revenus générés par les contrats de partenariats signés au cours de l'exercice, et qui constituent des revenus non récurrents. La Société estime qu'à ce jour, la probabilité de réaliser des bénéfices imposables ne permet pas de reconnaître à l'actif tout ou partie du solde de ses déficits reportables.

#### 9.3.1.4. Résultat par action

La perte de base par action est calculée en divisant la perte nette revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice.

<b>RESULTAT PAR ACTION</b> <b>(Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b> <b>Audité</b>	<b>31/12/2017</b> <b>Audité</b>
Résultat de l'exercice	13 525	-22 298
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	24 833 331	23 033 299
<b>Résultat de base par action (€/action)</b>	<b>0,54</b>	<b>(0,97)</b>
<b>Résultat diluée par action (€/action)</b>	<b>0,53</b>	<b>(0,97)</b>

#### 9.3.2. Analyse du bilan

##### 9.3.2.1. Actifs non courants

<b>ACTIFS NON COURANTS</b> <b>(Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b> <b>Audité</b>	<b>31/12/2017</b> <b>Audité</b>
Immobilisations incorporelles	16 577	
Immobilisations corporelles	296	143
Autres actifs financiers non courants	372	356
<b>Total actifs non courants</b>	<b>17 246</b>	<b>500</b>

En 2018, dans le cadre du contrat signé avec DeuteRx la Société a acquis un candidat-médicament innovant en développement clinique pour le traitement de la NASH (le DRX-065), ainsi que d'autres programmes pour le traitement de maladies métaboliques pour un montant non remboursable de 15 780 K€ dont 8 914 K€ versés en actions et 8 millions de dollars (6 866K€) versés en trésorerie, ainsi que des paiements variables complémentaires. Cette acquisition est comptabilisée en actif incorporel pour un montant de 16 572 K€, qui inclut 791 K€ de frais d'acquisition.

Les immobilisations corporelles sont principalement constituées de matériels de bureau et informatiques. La Société n'a pas réalisé d'investissement significatif en 2017.

Les actifs financiers non courants sont constitués :

- de la part trésorerie du contrat de liquidité (78 K€ en 2018 contre 130 K€ en 2017) souscrit auprès d'Oddo Corporate Finance ;
- de cautions concernant les contrats de location simple des locaux et de dépôts relatifs aux contrats de portage salarial (294 K€ en 2018 contre 234 K€ en 2017).

### 9.3.2.2. Actif circulant

<b>ACTIFS COURANTS</b> <b>(Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b> <b>Audité</b>	<b>31/12/2017</b> <b>Audité</b>
Clients et comptes rattachés	14 262	4 902
Autres créances	7 271	7 187
Trésorerie et équivalents de trésorerie	66 737	54 163
<b>Total actifs courants</b>	<b>88 270</b>	<b>66 253</b>

Les créances clients (14 262 K ) correspondent à hauteur de 14 216 K  en 2018 et 4 877K  en 2017   la refacturation   Sumitomo Dainippon Pharma de frais de recherche engagés dans le cadre du programme TIMES de phase III de l'Imeglimine au Japon, dont le montant est comptabilisé selon l'avancement des coûts du programme.

Les autres créances incluent principalement :

- les crédits impôts recherche constatés au cours des exercices de référence (3 539 K  en 2018, 3 122 K  en 2017) et dont le remboursement est intervenu cours de l'exercice suivant ;
- la TVA déductible ou les crédits de TVA ;
- une avance versée dans le cadre de l'étude de phase III de l'Imeglimine et comptabilisée au 31/12/2018 pour 1,2 M , refacturée   Sumitomo Dainippon Pharma et dont la contrepartie se trouve en avances reçues pour le même montant.
- les charges constatées d'avances

La trésorerie et les équivalents de trésorerie se composent de dépôts bancaires à court terme (7,3 M  de comptes bancaires et 59,4 M  de dépôts à terme) et de SICAV monétaires.

### 9.3.2.3. Capitaux propres

<b>CAPITAUX PROPRES</b> <b>(Montants en K�)</b>	<b>31/12/2018</b> <b>Audité</b>	<b>31/12/2017</b> <b>Audité</b>
Capital	517	463
Primes d'émission et d'apport	127 996	106 951
Réserve de conversion	-5	
Réserves - part de groupe	-86 251	-65 788
Résultat - part du groupe	13 525	-22 298
<b>Capitaux propres</b>	<b>55 782</b>	<b>19 327</b>

Le capital social au 31 décembre 2018 était fixé à 517 136,54 à, divisé en 25 856 827 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées.

Les variations nettes des capitaux propres de la Société au cours des exercices 2017 et 2018 résultent principalement de la conjugaison :

- du résultat du Groupe;
- des variations positives liées à la levée de fonds réalisée.

#### 9.3.2.4. Passifs non courants

<b>PASSIFS NON COURANTS</b> <b>(Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b> <b>Audité</b>	<b>31/12/2017</b> <b>Audité</b>
Engagements envers le personnel	279	230
Dettes financières non courantes	359	555
<b>Passifs non courants</b>	<b>638</b>	<b>785</b>

Les dettes financières non courantes correspondent à la part non courante des avances remboursables accordées par des organismes publics (se référer à la note 13.2 des annexes aux  tats financiers IFRS présentées à la section 20.1 « Comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 » du présent document de référence).

Depuis 2011, la Société a bénéficié de deux programmes d'avances remboursables, d'un montant maximum de 250 K  pour la première et 950 K  pour la seconde, avec des tirages réalisés entre 2011 et 2016 (se référer à la section 10.1.3 « Financement par avances remboursables et subventions » du présent document de référence). La première de ces avances a été intégralement remboursée au cours de l'exercice 2018.

Les engagements envers le personnel correspondent à la provision pour indemnitis de départ en retraite.

#### 9.3.2.5. Passifs courants

<b>PASSIFS COURANTS</b> <b>(Montants en K�)</b>	<b>31/12/2018</b> <b>Audité</b>	<b>31/12/2017</b> <b>Audité</b>
Dettes financières courantes	13 873	936
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	20 742	9 008
Dettes fiscales et sociales	1 129	899
Passifs sur contrat	13 334	35 714
<b>Passifs courants</b>	<b>49 096</b>	<b>46 640</b>

Les dettes financières courantes comprennent :

- en 2018, le solde restant à payer à la clôture de l'obligation de participation au financement du programme de développement de Roivant Science, s'élevant à 13 646 K . En effet, dans le cadre du contrat Roivant Sciences, la Société a reçu un versement initial de 35 millions de dollars et s'est par ailleurs engagée à contribuer au financement du développement de l'Imeglimine aux Etats Unis et en Europe à hauteur de 25 millions de dollars. La part du versement initial ayant pour contrepartie l'obligation de participation au financement du programme de développement de Roivant a été traitée comme une dette.
- la part courante des avances remboursables accordées par des organismes publics pour un montant de 218 K  en 2018 contre 181 K  en 2017 (se référer à la section 10.1.3 « Financement par avances remboursables et subventions » du présent document de référence) ;
- des concours bancaires courants à hauteur de 751 K  en 2017 ;

Les passifs sur contrat correspondent à :

- à hauteur de 12,1 M€, aux produits différés relatifs au paiement initial de 36 M€ reçu au titre du contrat Sumitomo Dainippon Pharma (contre 34,3 M€ en 2017). Le chiffre d'affaires correspondant est reconnu de manière étalée sur la durée du contrat.
- en 2017 et 2018, à des acomptes reçus à hauteur de 1,3 M€, et refacturés à Sumitomo Dainippon Pharma par la Société dans le cadre de l'étude de phase III de l'Imeglimine (dont la contrepartie se trouve en avances versées pour le même montant).

## 10. TRESORERIE ET CAPITAUX

Le lecteur est invité à se reporter également aux notes 10, 12 et 14 en annexe des comptes consolidés établis selon les normes IFRS figurant à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 ».

### 10.1. Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement

Au 31 décembre 2018, le montant net de la trésorerie et des équivalents de trésorerie détenus par la Société (somme de la trésorerie et des équivalents de trésorerie à l'actif et des concours bancaires courants au passif) s'élevait à 66 737 K€ contre 53 412 K€ au 31 décembre 2017, et le montant de la trésorerie nette (somme de la trésorerie et des équivalents de trésorerie à l'actif et des dettes financières au passif) s'élevait à 52 506 milliers d'euros au 31 décembre 2018 et à 52 672 milliers d'euros au 31 décembre 2017.

Depuis sa création, la Société a été financée par :

- les contrats de partenariats stratégiques signés en 2017 avec Sumitomo Dainippon Pharma et 2018 avec Roivant ;
- des augmentations de capital, dont notamment l'introduction en bourse de la Société début 2015 ainsi que les placements privés réalisés en juillet 2015 auprès d'investisseurs aux Etats-Unis et juillet 2016 auprès d'investisseurs aux Etats-Unis et en Europe ;
- la subvention octroyée par Merck Serono lors de la création de la Société ;
- les remboursements reçus au titre du crédit d'impôt recherche ;
- des aides à l'innovation et des subventions de Bpifrance Financement ;
- un emprunt obligataire non convertible souscrit par Kreos, et
- une subvention FEDER du Grand Lyon.

#### 10.1.1. Financement par le capital

La Société a reçu un total de 134 005 K€ (avant déduction des frais liés aux augmentations de capital) au travers de l'apport des fondateurs et des augmentations de capital réalisées entre 2009 et 2018.

En 2017 et 2018, la Société a levé près de 22 millions d'euros du fait des événements suivants :

Périodes	Montants bruts levés en K€	Opérations
Janv-Nov 2017	546	Conversion de 177 200 BSPCE/BSA par des salariés et administrateurs
Février 2018	12 167	Emission de 1 431 399 actions au prix de 8,5 € par action dans le cadre du contrat signé avec Roivant Sciences
Mai 2018	20	Conversion de 400 BSPCE par des salariés
Août 2018	8 914	Emission de 1 290 000 actions au prix de 6,91 € par action dans le cadre du contrat signé avec DeuteRx
<b>Au 31 décembre 2018</b>	<b>134 005</b>	

### 10.1.2. Financement par emprunts

#### 10.1.2.1. Emprunt obligataire non convertible au profit de Kreos Capital IV (UK) Limited

La Société a conclu le 25 juillet 2014 un contrat de *Venture Loan* destiné à permettre à la Société de bénéficier d'un financement sous forme d'obligations non convertibles représentant un emprunt d'un montant de 8 M€ auquel la société Kreos Capital IV (UK) Limited s'est engagée à souscrire en deux tranches, comme suit :

- 5 M€ (la « Tranche A ») souscrits dès le 25 juillet 2014, remboursables sur 33 mois (dont les 9 premiers mois sans remboursement du capital) ; et
- 3 M€ (la « Tranche B »), en un seul ou plusieurs tirages, conditionnés à l'obtention par la Société d'un financement complémentaire d'au moins 12 M€ (en capital, par l'émission d'obligations convertibles, d'un prêt subordonné d'actionnaire ou enfin par un accord de licence conclu avec une société pharmaceutique), d'ici le 31 mars 2015 et remboursable sur 36 mois. Cette tranche 2 pouvait être souscrite jusqu'au 30 avril 2015. Elle n'a pas été utilisée par la société.

Les obligations supportaient un taux d'intérêt fixe de 11,25 % et sont assorties de différents frais à la charge de la Société.

Aux termes du *Venture Loan*, la Société devait par ailleurs émettre au profit de la filiale de Kreos, la société Kreos Capital IV (Expert Fund) Limited un maximum 220 000 bons de souscription d'actions de préférence A, dont 137 500 ont été émis au moment de la libération de la Tranche A et dont un maximum de 82 500 devaient être émis lors de la libération intégrale de la Tranche B (se référer à la Note 4 de la section 21.1.4.1 « Plan de bons de souscription d'actions » du présent document de référence pour une description détaillée des modalités d'exercice de ces bons de souscription d'action).

Enfin, afin de garantir l'ensemble des obligations prises par la Société au titre du contrat de *Venture Loan*, celle-ci avait consenti différentes sûretés relatives à sa propriété intellectuelle et à sa trésorerie : nantissement de comptes bancaires, nantissement de créances et nantissement de certains droits de propriété intellectuelle, qui ont été levées à l'issue du remboursement de cette dette (se référer aux sections 11.2.4 « Brevets faisant l'objet d'un nantissement » et 11.4 « Autres éléments de propriété intellectuelle » pour le détail de ces nantissements).

Le remboursement de la dette s'est achevé au cours de l'exercice 2017.

### 10.1.3. Financement par avances remboursables et subventions

#### Avances remboursables :

Depuis 2011, la Société a bénéficié de deux programmes d'avances remboursables, d'un montant maximum de 250 K€ pour la première (PXL770) et 950 K€ (Imeglimine – Nouvelle Formulation) pour la seconde, avec des tirages plus importants en 2012 et 2013.

En 2016, La Société a reçu le solde de la seconde avance pour un montant de 150 K€, l'avance s'élevant au final à 850 K€

La première des deux avances a été intégralement remboursée au cours de l'exercice 2018.

Le tableau ci-dessous présente les mouvements relatifs à ces deux avances entre 2014 et 2017 et précise leur répartition par produit concerné :

	<b>PXL770</b>	<b>Imeglimine (Nouvelle Formulation)</b>	<b>Total</b>
<b>Au 31 décembre 2016</b>	<b>111</b>	<b>733</b>	<b>845</b>
(+) Encaissement			
(-) Remboursement	-73	-69	-142
Subventions			
Charges financières	5	28	33
<b>Au 31 décembre 2017</b>	<b>43</b>	<b>692</b>	<b>736</b>
(+) Encaissement			
(-) Remboursement	-45	-143	-188
Subventions			
Charges financières	2	27	28
<b>Au 31 décembre 2018</b>		<b>577</b>	<b>577</b>

L'échéancier de remboursement de ces avances est décrit dans la note 14.2 de l'annexe aux comptes établis selon les normes IFRS figurant à la section 20 « Comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 » du présent document de référence.

Le solde au 31 décembre 2018 est synthétisé dans le tableau suivant :

	<b>PXL770</b>	<b>Imeglimine (Nouvelle Formulation)</b>	<b>Total</b>
<b>Au 31 décembre 2018</b>		<b>577</b>	<b>577</b>
Part à moins d'un an		218	218
Part d'un an à 5 ans		359	359
Part à plus de 5 ans			

#### **Subventions :**

La Société a obtenu :

- une subvention d'aide à l'innovation non remboursable Feder et Grand Lyon composée de deux subventions d'un montant maximum de 218 K€ chacune, soit 437 K€ au total, dans le cadre du programme de « nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement des infections chroniques par le virus de l'hépatite B (projet Natheb) », dont 281 K€ ont été reconnus en produit ; Poxel a contribué à cette approche en mettant à disposition sa connaissance de la cible qui est aussi bien mobilisée dans le cadre du diabète de type 2 que dans l'hépatite B.
- une subvention d'aide à l'innovation non remboursable d'un montant de 233K€ versée par OSEO dans le cadre du programme de « Développement et sélection d'un nouveau médicament activateur AMPK pour traitement du diabète ».

Le tableau ci-dessous récapitule les flux générés par ces subventions :

Subvention	Montant perçu ou à percevoir (non audité)
Subvention FEDER/Grand Lyon (projet NATHEB)	281 K€ perçus au total entre 2011 et 2016
Subvention OSEO (PXL770)	233 K€ perçus en 2012

#### 10.1.4. Financement par le crédit d'impôt recherche

<b>Créance de CIR au 31 décembre 2016</b>	<b>1 918</b>
Produit reconnu en déduction des frais de R&D	3 122
Encaissement	-1 918
<b>Créance de CIR au 31 décembre 2017</b>	<b>3 122</b>

<b>Créance de CIR au 31 décembre 2017</b>	<b>3 122</b>
Produit reconnu en déduction des frais de R&D	3 539
Encaissement	-3 122
<b>Créance de CIR au 31 décembre 2018</b>	<b>3 539</b>

La Société bénéficie du CIR depuis sa création. Ces montants représentent une créance de CIR à la clôture de chaque exercice.

Depuis 2008, le calcul du CIR est basé sur un taux de 30 % des dépenses éligibles de l'année. Lorsqu'il ne peut être imputé sur de l'impôt à payer, le CIR est remboursé par l'administration fiscale durant le quatrième exercice suivant la période pour laquelle il a été reconnu. Depuis 2010, les petites et moyennes sociétés peuvent en obtenir le remboursement immédiat. Ainsi, la Société a obtenu le remboursement des CIR 2016 et 2017 en 2017 et 2018 respectivement, et demandera en 2019 le remboursement du CIR 2018.

Depuis 2009, le montant cumulé de CIR s'élève à 26,7 M€.

#### 10.1.5. Engagements hors bilan

##### 10.1.5.1. Locations immobilières

En 2015, dans le cadre de son activité, la Société a déménagé son siège social et a conclu un contrat de location immobilière à Lyon à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2015, sous la forme d'un bail commercial. D'une durée de neuf années entières et consécutives, soit jusqu'au 30 juin 2024, la Société conserve la possibilité de donner congé tous les trois ans uniquement.

En novembre 2017, la Société a conclu un bail commercial lui permettant d'étendre la surface des bureaux de son siège social, entré en vigueur le 1<sup>er</sup> avril 2018. D'une durée de neuf années entières et consécutives, soit jusqu'au 31 mars 2027, la Société conserve la possibilité de donner congé tous les trois ans uniquement.

Le Groupe a également conclu un bail de sous-location pour un bureau à Paris, d'une durée de 12 mois renouvelable annuellement, à compter du 1er janvier 2013, ainsi qu'un bail pour ses locaux au Japon à compter du 15 janvier 2018 et pour un engagement de 2 ans.

Au 31 décembre 2018, le montant des loyers et charges futurs relatifs au bail du siège social du Groupe et à la sous-location du bureau à Paris jusqu'à la prochaine période triennale s'élève à 1 174 K€ (se référer à la note 25.1 des annexes aux comptes IFRS présentée à la section 20 « Comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 » du présent document de référence).

#### **10.1.5.2. Obligations au titre du contrat Merck Serono**

Conformément au Contrat MS de cession et de licence en date du 19 mars 2009, et amendé en dates du 30 juillet 2009, du 22 juin 2010, du 23 mai 2014 puis du 28 novembre 2014, Merck Serono a cédé certains brevets et concédé en licence d'autres brevets et du savoir-faire à Poxel pour la recherche et développement ainsi que la commercialisation de produits pharmaceutiques. Cette licence est exclusive pour une liste de 25 molécules, par programme, sélectionnées par Poxel.

En contrepartie des droits concédés à Poxel dans le cadre du Contrat MS, Poxel devra verser à Merck Serono :

- des redevances sur les ventes nettes de produits couverts par les brevets cédés ou concédés en licence par Merck Serono à un taux à un chiffre dans le haut de la fourchette (« *high single digit* ») pour l'Imeglimine, et à un taux à un chiffre dans le bas de la fourchette (« *low single digit* ») pour les autres projets ;
- un pourcentage des revenus issus de tout accord de partenariat relatif aux candidats-médicaments couverts par les brevets cédés ou concédés en licence, à un taux à deux chiffres dans le bas de la fourchette (« *low double digit* »).

#### **10.1.5.3. Obligation au titre du contrat Sumitomo Dainippon Pharma**

Le 30 octobre 2017, la Société a conclu avec Sumitomo Dainippon Pharma (« SDP ») une licence de co-développement et de commercialisation de l'Imeglimine, candidat-médicament pour le diabète de type 2.

Au titre de ce contrat, SDP a un droit de commercialisation exclusif pour le Japon, la Chine, la Corée du Sud, Taïwan et neuf autres pays d'Asie du Sud-Est, dans toutes les indications humaines ou vétérinaires, incluant notamment le diabète de type 2.

Les deux parties cofinanceront certaines activités de développement, dans la limite d'un plafond de 1,2M EUR pour la Société. SDP supportera les coûts de développement au-delà de ce plafond, ainsi que les coûts de la commercialisation.

#### **10.1.5.4. Obligation au titre du contrat Roivant Sciences GmbH**

Le 9 février 2018, la Société a conclu avec Roivant Sciences GmbH (« Roivant ») un contrat exclusif portant sur le développement et la commercialisation de l'Imeglimine, candidat-médicament par voie orale développé par la Société pour le traitement du diabète de type 2, aux États-Unis, en Europe et

dans les autres pays non couverts par le partenariat existant en Asie de l'Est et du Sud-Est entre la Société et Sumitomo Dainippon Pharma.

Roivant prendra en charge les coûts de développement et de commercialisation de l'Imeglimine, et la Société participera au financement du programme de développement à hauteur de 25 millions de dollars (environ 20 millions d'euros) pendant deux ans.

Ce montant ayant pour contrepartie l'obligation de participation au financement du programme de développement de Roivant, il a été traité comme une dette. Le solde restant à payer à la clôture, s'élevant à 13 646 milliers d'euros, est intégralement classé en dettes financières courantes.

Ce contrat prévoit que, jusqu'au paiement complet par la Société de son obligation de participer au financement du programme de développement de Roivant, et dans l'hypothèse où la trésorerie immédiatement disponible de la Société, minorée des décaissements prévus sous 30 jours, serait inférieure à 3 fois le montant de cette obligation résiduelle, ceci pendant au moins 10 jours consécutifs, alors, la Société serait tenue d'établir une lettre de crédit irrévocable auprès d'une banque de premier rang au bénéfice de Roivant, pour le montant résiduel de cette obligation calculé à cette date. Roivant pourra remettre cette lettre de crédit à l'encaissement si la Société est défaillante dans le remboursement de son obligation, ou en cas de rupture du contrat à l'initiative de Roivant et dans certaines conditions. Si la Société ne peut obtenir de Lettre de Crédit, ou si celle-ci est annulée, alors, les sommes dues à Roivant par la Société à cette date seront immédiatement exigibles.

A la date de clôture, la Société respecte les termes du contrat sur la base de ses soldes de trésorerie disponible qui s'élèvent à 66 737 milliers d'euros.

#### **10.1.5.5. Obligation au titre du contrat DeuteRx**

La Société a conclu avec DeuteRx un contrat d'acquisition en date du 29 août 2018 portant le DRX-065, un candidat-médicament en développement clinique pour le traitement de la stéatohépatite non-alcoolique (NASH), un portefeuille d'autres candidats-médicaments deutérés pour le traitement de maladies métaboliques rares et de spécialité, et l'ensemble des droits de propriété industrielle et intellectuelle de DeuteRx y afférents.

Cet accord prévoit, pour l'ensemble du portefeuille produits, l'émission maximale de 4 millions de titres de la Société au bénéfice de DeuteRx, et des paiements liés à l'atteinte d'objectifs de développement, réglementaires et de ventes d'un montant maximum de 545 millions de US\$, dont une partie pourra être réalisée par émission de titres de la Société. Il prévoit également le versement de royalties à un chiffre bas de fourchette sur les ventes. Le premier paiement d'étape correspond à la décision de la Société d'initier le programme de phase III de développement clinique des candidats-médicaments sur lesquels porte cet accord, et sera réalisé exclusivement par émission de titres de la Société

#### **10.1.5.6. Obligations au titre d'autres contrats**

Dans le cadre de ses activités, la Société fait régulièrement appel à des sous-traitants et conclut des accords de recherche et de partenariat avec diverses organisations de contrats de recherche, ou CRO, qui effectuent des essais précliniques ou cliniques et des études en relation avec les candidats-médicaments, principalement Imeglimine et dans une moindre mesure, PXL 770. Le coût des services rendus par les CROs est comptabilisé comme une charge d'exploitation lorsqu'ils sont engagés, ou, selon leur nature, à hauteur de leur réalisation à la date d'arrêt du présent document de référence.

L'engagement de la Société envers ses sous-traitants est présenté à la section 5.2.3 du présent Document de Référence.

## 10.2. Flux de trésorerie

Tableau des flux de trésorerie (Montants en euros)	31/12/2018	31/12/2017
Capacité d'autofinancement	15 116	-20 377
(-) Variation du besoin en fonds de roulement	19 860	-28 503
<b>Flux de trésorerie générés par l'exploitation</b>	<b>-4 744</b>	<b>8 126</b>
<b>Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement</b>	<b>-7 608</b>	<b>213</b>
<b>Flux de trésorerie liés aux opérations de financement</b>	<b>25 676</b>	<b>-496</b>
<b>Augmentation (Diminution de la trésorerie)</b>	<b>13 325</b>	<b>7 843</b>
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture	53 412	45 569
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture	66 737	53 412

La variation annuelle de la trésorerie au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018 s'explique de la manière suivante :

- Les flux de trésorerie générés par l'exploitation sont négatifs pour un montant de 4,7 M€, qui reflète une capacité d'autofinancement positive de 15,1M€, compensée par un accroissement de BFR de 19,9 M€.
- Les flux d'investissement sont négatifs pour un montant de 7,6M€, en lien avec l'acquisition d'un portefeuille de produits dans le cadre du contrat DeuteRx, financé en partie en trésorerie et en partie par une émission d'actions (se référer à la note 4.1 de l'annexe aux comptes établis en IFRS figurant à la section 20.1 « Comptes IFRS établis pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 » du présent document de référence.
- Les flux de trésorerie liés aux opérations de financement sont positifs pour un montant de 25,7 M€ suite :
  - aux différentes augmentations de capital intervenues au cours de l'exercice,
  - au versement initial de 25 millions de dollars encaissé dans le cadre du contrat Roivant Science, donc un remboursement partiel a eu lieu sur l'exercice ;
  - au remboursement des avances conditionnées.

### 10.2.1. Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

La variation de trésorerie liée aux activités opérationnelles pour les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017 s'est élevée respectivement à -4 744 K€ et +8 126 K€. L'exercice 2018 a donné lieu à un profit opérationnel s'élevant à 12,5 M€, du fait des revenus reconnus dans le cadre des contrats signés avec Sumitomo Dainippon Pharma et Roivant Sciences. L'exercice 2017 a donné lieu à des pertes opérationnelles (20 377 K€), majoritairement liées à la fin de l'étude de phase IIb et la préparation de l'étude de phase III de l'Imgeglimine au Japon.

En 2018, le BFR s'est accru de 19 860 K€ (contre une réduction de 28 503 K€ en 2017), du fait :

- de l'augmentation de 9 360 K€ des créances clients (refacturations liées au contrat Sumitomo Dainippon Pharma)
- de la diminution de 22 380 K€ des autres créditeurs et dettes divers, qui s'explique par l'amortissement des produits différés reconnus dans le cadre du contrat Sumitomo Dainippon Pharma (baisse de 22 224 K€) ;
- de l'accroissement des dettes fournisseurs de 11 734 K€, essentiellement due à la progression des coûts engagés dans le programme TIMES de phase III pour l'Imeglimine en Japon

### 10.2.2. Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements

La Société a recours à des sous-traitants pour la réalisation de nombreuses opérations liées à la recherche, et n'internalise que le pilotage et la gestion de projet. Par conséquent, le modèle retenu est peu consommateur d'investissements.

En 2018, les flux d'investissement correspondent principalement à l'acquisition d'un portefeuille de produits dans le cadre du contrat signé avec DeuteRx (se référer à la note 4.1 des annexes aux états financiers IFRS présentées à la section 20.1 « Comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 » du présent document de référence). Cet investissement, d'un montant total de 16 572 K€ a été financé à hauteur de 7 658 K€ en trésorerie et 8 914 K€ par émission d'actions.

En 2017, les flux d'investissements correspondent essentiellement à l'acquisition d'immobilisations corporelles. En sont déduits les intérêts reçus au titre des placements de trésorerie (90 K€) ainsi que le remboursement des dépôts du contrat Kreos.

La variation de trésorerie liée aux activités d'investissement pour les exercices clos les 31 décembre 2018 et 31 décembre 2017 s'est élevée respectivement à (7 608) K€ et +213 K€.

### 10.2.3. Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Le détail des flux de trésorerie liés aux opérations de financement figure ci-dessous.

(Montants en K€)	31/12/2018 Audité	31/12/2017 Audité
Augmentation de de capital + prime d'émission net de frais	12 172	546
Souscription de BSA	41	24
Intérêts payés	5	-20
Dettes sur contrat Roivant	13 646	
Remboursements d'emprunts et d'avances conditionnées	-188	-1 046
<b>Flux de trésorerie liés aux opérations de financement</b>	<b>25 676</b>	<b>-496</b>

En 2018, les flux de financement sont principalement liés

- aux opérations réalisées sur le capital, décrites en section 18.3 « Opérations récentes sur le capital de la Société » du présent document de référence ;

- à l'obligation de participation au financement du programme de développement de Roivant, décrit en section 22.3 « Contrat avec ROIVANT SCIENCES GMBH » du présent document de référence ;

Compte tenu de ses programmes de développements tels que définis à la date de rédaction du présent document de référence, La Société estime couvrir ses besoins en financement pendant au moins les 24 prochains mois suivant la date de dépôt du présent document de référence. Pour autant, la Société anticipe qu'elle pourra chercher des financements complémentaires dans le cadre du développement de son activité, qui pourraient être obtenus par la combinaison d'opérations en capital ou de signatures de partenariats ou de licences.

Les besoins, présents et futurs, de la Société en matière de financements dépendent de différents facteurs tels que :

- L'avancement des études cliniques pour ses candidats-médicaments ;
- Le nombre potentiel de nouveaux candidats-médicaments qui pourraient être identifiés ;
- Les coûts liés à la protection de la propriété intellectuelle ;
- Le délai et les coûts nécessaires pour obtenir les autorisations réglementaires nécessaires aux candidats-médicaments ;
- Le montant des revenus qui pourraient être générés, directement ou indirectement par les partenariats actuels ou futurs, concernant un ou plusieurs candidats-médicaments de la Société.

Pour plus d'informations sur les risques associés, se référer à la section 4 « Facteurs de risque » du présent document de référence pour plus d'informations)

### **10.3. Conditions d'emprunt et structure de financement**

Les informations relatives au financement des activités de la Société figurent à la section 10.1 « Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement » du présent document de référence.

### **10.4. Restrictions éventuelles à l'utilisation des capitaux**

Néant

### **10.5. Sources de financement attendues pour les investissements futurs**

Avec près de 66,7 millions d'euros en trésorerie et équivalents de trésorerie au 31 décembre 2018, le Groupe estime avoir les ressources nécessaires au financement de ses dépenses opérationnelles pendant, au moins, les 24 prochains mois à partir de la date de dépôt du présent document de référence

## 11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES ET AUTRES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE

### 11.1. Recherche et développement

Les activités de Recherche et Développement (R&D) sont au cœur de l'activité de la Société. Depuis la création en 2009, l'essentiel des ressources ont été consacrées aux activités de R&D permettant à la Société de disposer de deux candidats-médicaments innovants en développement, Imeglimine et PXL770, premiers représentants de leur classe thérapeutique respective, les Glimines d'une part, et les activateurs d'AMPK d'autre part.

Pour être performant dans ses activités de R&D, la Société s'appuie sur plusieurs facteurs clés de succès :

- Une équipe essentiellement constituée de chercheurs et développeurs, ayant tous une expérience significative de l'industrie pharmaceutique. Chaque membre de cette équipe est incité à développer l'innovation au sein de la Société, afin de contribuer positivement au développement de la Société. Ceci concerne non seulement les inventions de nouveaux candidats-médicaments, mais également toute amélioration d'un produit existant (par une nouvelle formulation par exemple), d'un procédé de synthèse de ce produit, ou encore d'un design d'étude clinique. Toute innovation découverte au sein de la Société appartient à celle-ci, en échange d'une juste rémunération des inventeurs.
- Une stratégie de R&D orientée business : dès le début de l'élaboration de la stratégie, une analyse qualitative du marché est réalisée afin de confirmer que l'innovation, qui sera le fruit de la stratégie, répondra à un besoin non satisfait de ce marché et présentera un profil de rentabilité intéressant. Ceci a bien évidemment été mis en place lors de l'initiation des deux programmes Imeglimine et Activateurs directs AMPK au sein de la Société et encore récemment pour l'acquisition du programme d'inhibiteur de MPC, et cette analyse est mise à jour régulièrement afin de s'assurer que l'innovation réponde toujours au besoin du marché.
- Des sous-traitants qualifiés et confirmés : une fois la stratégie de R&D élaborée, un cahier des charges est développé afin de confier sa réalisation à un ou plusieurs sous-traitants (*Contract Research Organization*, Académiques, Centre Hospitalo-Universitaires). De par l'expérience significative de chaque salarié, plusieurs sous-traitants ayant une expertise reconnue dans le domaine concerné, sont contactés et un choix est fait en fonction de critères objectifs définis a priori (intégrant au minimum des aspects de qualité, d'expérience réussie, de coût et de timing). Si nécessaire, plusieurs rencontres avec le sous-traitant, des audits peuvent également être réalisés, afin de s'assurer que la réalisation de l'activité concernée réponde au cahier des charges.
- Enfin, la Société s'appuie sur des conseils scientifiques composés d'experts reconnus, pour analyser les résultats obtenus et discuter des prochaines étapes R&D.

Pour les programmes de la Société, trois comités d'experts ont été créés :

- i. Un Comité Scientifique Diabète composé de 7 membres, diabétologues et leaders d'opinion reconnus, aux Etats Unis et en Europe, qui participent à l'analyse des résultats cliniques obtenus sur l'Imeglimine depuis l'origine de la Société et qui émettent des recommandations sur les prochaines études à réaliser. Ces membres sont :
  - Professeur Harold Lebovitz : Harold est actuellement professeur de médecine à la *SUNY Health Science Center* à Brooklyn (USA), où il a également servi auparavant

comme chef de la Division d'endocrinologie et directeur du Centre de recherche clinique.

- Professeur Michael Roden : Michael est endocrinologue, professeur de médecine et directeur du département de maladies métaboliques Heinrich Heine à Düsseldorf, Allemagne. Il est également directeur scientifique du centre du diabète allemand (DDZ), et directeur de la Karl Institut Landsteiner pour l'endocrinologie et le métabolisme, à Vienne, Autriche.
  - Professeur Silvio Inzucchi : Silvio est actuellement professeur de médecine à l'Université de médecine de Yale à New Haven (USA), où il sert en tant que directeur de la clinique de la section d'endocrinologie, et médecin traitant au Yale-New Haven Hospital, où il est le directeur du Centre du diabète.
  - Professeur Guntram Scherthaner : Guntram sert en tant que chef du département de médecine à l'hôpital Rudolfstiftung à Vienne, Autriche.
  - Professeur Clifford Bailey : Clifford est professeur et directeur de la recherche sur le diabète, à l'Université d'Aston à Birmingham (Angleterre).
  - Professeur Ele Ferannini : Ele est Professeur de Médecine, Associé de Recherche honoraire, Membre du Conseil National de la Recherche (CNR) à l'Institut de Physiologie Clinique de Pise (Italie).
  - Professeur Rury R. Holman: Rury est Professeur de Médecine, Directeur de l'Unité des Essais dans le Diabète de l'Université d'Oxford à la Faculté de Médecine de l'Université d'Oxford (Royaume-Uni).
- ii. Un second Comité Scientifique Diabète composé de 4 membres, diabétologues et leaders d'opinion reconnus, au Japon, qui émettent des recommandations sur la stratégie de développement du produit au Japon et qui participeront à l'analyse des résultats cliniques des études menées au Japon. A ce jour, quatre membres composent ce comité :
- Professeur Masato Kasuga : Masato est actuellement Président du *National Center for Global Health and Medicine*, basé à Tokyo, Japon.
  - Professeur Kohjiro Ueki : Kohjiro est actuellement Professeur à l'Université de Tokyo, Japon, dans le département de diabétologie.
  - Professeur Wataru Ogawa : Wataru est Professeur de Médecine, Chef du Département Clinique, Diabète et Maladies Métaboliques de l'Université de Kobe (Japon)
  - Professeur Hirotaka Watada : Hirotaka est Professeur au Département de Médecine, Métabolisme et Endocrinologie à la Faculté de Médecine de l'Université Juntendo, Tokyo (Japon).
- iii. Un Comité Scientifique NASH composé de 3 membres, hépatologues et diabétologues et leaders d'opinion reconnus, aux Etats Unis et en Europe, qui participent à l'analyse des résultats obtenus sur le PXL770 et PXL065, et qui émettent des recommandations sur les prochaines études à réaliser. A ce jour, les membres suivants collaborent avec la Société sur les 2 produits en développements dans la NASH :
- Professeur Kenneth Cusi : Ken est Directeur du Service Endocrinologie, Diabète et Métabolisme de la faculté de Médecine de l'Université de Floride (Etats-Unis).

- Professeur Vlad Raziu : Vlad est Professeur de Médecine à l'université Pierre et Marie Curie à Paris, et exerce son activité hospitalière à l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière (France).
- Professeur Stephen Harrison : Stephen est Professeur de Médecine, Directeur de l'unité de Recherche clinique de Pinnacle à San Antonio (Etats-Unis).

Enfin, des experts *ad' hoc* sont fréquemment mobilisés dans le cadre du développement des produits de la Société :

- Expert en bioénergétique : Professeur Eric Fontaine ;
- Expert en toxicologie : Professeur Gerd Bode ; et
- Expert réglementaire : Mark Cerpial.

## 11.2. Brevets et demandes de brevet

### 11.2.1. Présentation Générale

La propriété intellectuelle est un enjeu majeur pour Poxel dans la mesure où elle permet de protéger et de valoriser les découvertes réalisées par la Société et ainsi placer Poxel comme un acteur incontournable dans le traitement du diabète de type 2 parmi tous les groupes pharmaceutiques.

Poxel bénéficie de 25 familles de brevets en propre, qui concernent ses 3 programmes principaux, Imeglimine, les activateurs d'AMPK dont le candidat-médicament le plus avancé est le PXL770 et les inhibiteurs de MPC dont le candidat-médicament le plus avancé est le PXL065. Par ailleurs, la Société bénéficie d'une licence sur 22 familles de brevets détenues par Merck Serono (dont 21 encore en vigueur) concernant à la fois les deux programmes principaux de Poxel, mais également d'autres programmes pour le traitement du diabète. La licence sur les brevets détenus par Merck Serono est consentie à la Société pour la durée des brevets, sous réserve de l'exécution par la Société de ses obligations contractuelles.

Le portefeuille de brevets de Poxel peut être séparé en quatre groupes :

- les brevets visant à protéger l'Imeglimine ;
- les brevets concernant les activateurs d'AMPK ;
- les brevets concernant les inhibiteurs de MPC ;
- les brevets visant à protéger les autres programmes de Poxel : les agonistes GLP-1, les agonistes FxR, les activateurs de Glucokinase et les inhibiteurs de 11-beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase de type 1. Ces programmes sont toujours en phase de recherche.

Parmi ces quatre groupes, plusieurs sous-groupes existent : les brevets de produits, les brevets de procédé de synthèse, les brevets d'association ainsi que les brevets de nouvelles applications thérapeutiques.

Le portefeuille de brevets de Poxel comprend des brevets dont la Société est propriétaire, des brevets en licence détenus par Poxel, ainsi que des brevets détenus en copropriété. Les familles de brevets concernant l'Imeglimine ont fait l'objet d'une sous-licence auprès de Sumitomo Dainippon Pharma pour le Japon et l'Asie du Sud Est, et auprès de Roivant Sciences pour les Etats-Unis, l'Europe et tous

les autres pays non couverts par le partenariat avec Sumitomo Dainippon Pharma. La famille de brevets concernant le programme agoniste FxR a fait l'objet d'une licence auprès d'ENYO Pharma. La Société a acquis la totalité des droits mondiaux auprès de DeuteRX sur les sept familles de brevets concernant le programme d'inhibiteurs de MPC.

### 11.2.1.1. Brevets détenus par la Société (seul ou en copropriété)

Imeglimine			
Référence Poxel	Titre	Sous-Famille	Priorité
B2820	Application de l'Imeglimine dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	26.01.2000 FR
B896	Procédé de synthèse de l'Imeglimine	Procédé de synthèse	10.04.2003 FR
B897	Association de l'Imeglimine avec des produits insulino-secretagogues (sulfonylurées, gliptines, glinides, agonistes GLP-1)	Association	13.01.2006 FR
B899	Association de l'Imeglimine avec des produits insulino-sensibilisateurs (metformine, thiazolidinediones)	Association	13.01.2006 FR
B900	Association de l'Imeglimine avec les agonistes de PPARa (fibrates)	Association	13.01.2006 FR
B901	Application de l'Imeglimine pour la cicatrisation	Nouvelles applications thérapeutiques	13.01.2006 FR
B902	Optimisation de la première étape du procédé de synthèse de l'Imeglimine	Procédé de synthèse	02.02.2008 DE
B903	Nouveau procédé de synthèse de l'Imeglimine utilisant une voie basique	Procédé de synthèse	23.05.2008 EP
B904	Nouveau procédé de synthèse de l'Imeglimine utilisant la granulométrie	Procédé de synthèse	29.07.2008 EP
B923	Application de l'Imeglimine pour le cancer et l'inflammation	Nouvelles applications thérapeutiques	12.12.2008 EP
B944	Nouveau procédé de synthèse de l'Imeglimine basé sur la cristallisation préférentielle	Procédé de synthèse	26.03.2009 EP
B1042	Application de l'Imeglimine dans la prévention du diabète de type 1	Nouvelles applications thérapeutiques	09.06.2010 EP
B1043	Application de l'Imeglimine dans prévention du diabète de type 2	Nouvelles applications thérapeutiques	09.06.2010 EP
B1053	Application de l'Imeglimine pour le traitement des maladies associées à une ischémie et/ou une reperfusion	Nouvelles applications thérapeutiques	17.07.2009 FR
B1100	Nouveau procédé de synthèse de l'Imeglimine utilisant l'acide tartrique	Procédé de synthèse	01.12.2010 EP
B1561	Association de l'Imeglimine avec l'insuline	Association	12.12.2008 EP

<sup>8</sup> Ce brevet est la copropriété de la Société et de l'Inserm, dont les conditions sont régies par un protocole d'accord signé entre les parties en date du 22 janvier 2010. La portée de ce brevet, concernant l'utilisation de l'Imeglimine et de ses dérivés dans une pathologie autre que le diabète de type 2, n'est actuellement pas exploitée par la Société. En cas d'exploitation commerciale de ce brevet, la Société versera à l'Inserm des sommes forfaitaires lors de la réalisation de certaines étapes, ainsi que des redevances inférieures ou égales à 1 %, sur les ventes nettes de produits couverts par le brevet dans le domaine d'application uniquement.

<b>Activateurs d'AMPK</b>			
<b>Référence Poxel</b>	<b>Titre</b>	<b>Sous-Famille</b>	<b>Priorité</b>
B993	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	29.12.2009 EP
B1361	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	29.06.2012 EP

<b>Inhibiteurs MPC y compris PXL065</b>			
<b>Référence Poxel</b>	<b>Titre</b>	<b>Sous-Famille</b>	<b>Priorité</b>
DEU-005	Pioglitazone enrichie en Deutérium	Produits	09.26.2007 US
DEU-013	Méthodes de traitement des désordres neurologiques, métaboliques et autres désordres, au moyen d'un enantiomère de Pioglitazone enrichie en Deutérium	Nouvelles applications thérapeutiques	01.15.2014 US
DEU-015	Thérapie d'association à base d'Enantiomère de 5-(Benzyl)-5-Deutero-thiazolidine-2,4-diones enrichi en Deuterium pour le traitement de désordres médicaux	Nouvelles applications thérapeutiques	03.20.2015 US
DEU-018	Méthodes de traitement des infections bactériennes, des infections fongiques au moyen de Pioglitazone enrichie en Deutérium	Nouvelles applications thérapeutiques	03.20.2015 US

<b>Inhibiteurs MPC hors PXL065</b>			
<b>Référence Poxel</b>	<b>Titre</b>	<b>Sous-Famille</b>	<b>Priorité</b>
DEU-010	Méthodes de traitement par 2,4-Thiazoldinediones enrichis en Deuterium	Produits	03.14.2013 US
DEU-016	Composés 5-Deutero-thiazolidine-2,4-dione et méthodes de traitement des désordres médicaux	Produits	03.20.2015 US
DEU-017	Composés 5-Deutero-thiazolidine-2,4-dione et méthodes de traitement des désordres médicaux	Produits	03.20.2015

### 11.2.1.2. Brevets détenus par Merck Serono, pour lesquels Poxel a une licence

Se reporter à la section 22 « Contrat avec Merck Serono » du présent document de référence pour plus de précisions sur le contrat de cession et de licence conclu avec Merck Serono.

<b>Activateurs d'AMPK</b>			
<b>Référence Merck</b>	<b>Titre</b>	<b>Sous Famille</b>	<b>Priorité</b>
P05/204 (case 7067)	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	18.08.2005 EP
P06/101 (case 7071)	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	13.07.2006 FR
P08/050 (case 7107)	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	11.04.2008 EP
P08/063 (case 7108)	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	05.05.2008 EP
P08/089 (case 7125)	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	16.06.2008 EP

<b>Agonistes GLP-1</b>			
<b>Référence Merck</b>	<b>Titre</b>	<b>Sous Famille</b>	<b>Priorité</b>
P08/028 (case 7105)	Application de nouvelles structures d'agonistes GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	05.03.2008 EP
P08/026 (case 7116)	Application de nouvelles structures d'agonistes GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	05.03.2008 EP
P08/027 (case 7117)	Application de nouvelles structures d'agonistes GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	05.03.2008 EP
P08/062 (case 7124)	Application de nouvelles structures d'agonistes GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	29.04.2008 EP

<b>Agonistes FxR</b>			
<b>Référence Merck</b>	<b>Titre</b>	<b>Sous Famille</b>	<b>Priorité</b>
P08/151 (case 7123)	Application de nouvelles structures d'agonistes FxR dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	18.04.2008 EP

<b>Inhibiteurs de 11-beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase de Type 1 (11bHSD1)</b>			
<b>Référence Merck</b>	<b>Titre</b>	<b>Sous Famille</b>	<b>Priorité</b>
P05/219 (case 7073)	Application de nouvelles structures d'inhibiteurs de 11 $\beta$ HSD1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	16.12.2005 EP
P06/159 (case 7102)	Application de nouvelles structures d'inhibiteurs de 11 $\beta$ HSD1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	03.11.2006 EP
P06/168 (case 7101)	Application de nouvelles structures d'inhibiteurs de 11 $\beta$ HSD1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	21.12.2006 EP
P07/113 (case 7106)	Application de nouvelles structures d'inhibiteurs de 11 $\beta$ HSD1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	05.11.2007 EP
P08/137 (case 7130)	Application de nouvelles structures d'inhibiteurs de 11 $\beta$ HSD1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	01.09.2008 EP

<b>Activateurs de Glucokinase</b>			
<b>Référence Merck</b>	<b>Titre</b>	<b>Sous Famille</b>	<b>Priorité</b>
P07/103 (case 7118)	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	09.10.2007 EP
P07/104 (case 7119)	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	09.10.2007 EP
P08/007 (case 7120)	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	24.01.2008 EP
P08/020 (case 7127)	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	25.02.2008 EP
P08/023 (case 7128)	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	27.02.2008 EP
P08/024 (case 7129)	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	Produits	01.03.2008 EP

### 11.2.1.3. Couverture géographique

Le choix des pays où s'appliquera la protection dépend surtout du marché potentiel porté par chacun de ces pays. Poxel a créé deux listes (liste A et liste B) de pays/groupes de pays adaptées à l'importance de l'invention protégée par le brevet. Les listes sont les suivantes :

<b>Liste A</b>		<b>Liste B</b>
Europe (liste telle que définie par l'Organisation Européenne des brevets)		Europe (limité à France, Allemagne, Italie, Royaume-Uni et Espagne)
Australie	Israël	Etats-Unis
Brésil	Japon	Japon
Canada	Mexique	

Chine	Eurasie (limité à la Russie)	
Corée du Sud	Taiwan	
Afrique du Sud	Etats-Unis	
Inde		

### 11.2.2. Nature des brevets par groupe

#### 11.2.2.1. Groupe Imeglimine

- Une famille de brevets portant sur l'Imeglimine et ses dérivés pour le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées.
- Cette famille de brevets est d'une importance considérable puisqu'elle protège l'Imeglimine en tant que telle et comme médicament, en particulier pour traiter le diabète de type 2. Ces brevets ont été délivrés dans un très grand nombre de pays, nombre très largement supérieur à celui de la liste retenue par Poxel et offrant ainsi une couverture territoriale très large. Poxel est propriétaire de cette famille de brevets.

Une étude de la liberté d'exploitation de l'Imeglimine en Europe et aux USA a été réalisée en octobre 2011 par Becker et Associés, Conseils en Propriété Industrielle. Dix brevets ou demandes de brevet ont été identifiés car couvrant des molécules proches structurellement de l'Imeglimine. Aucun de ces brevets n'a été identifié comme susceptible de restreindre la liberté d'exploitation de l'Imeglimine en Europe, aux USA et au Japon. Il est à noter que ces 10 brevets ou demandes de brevets ont tous été déposés après la date de dépôt du brevet couvrant l'Imeglimine.

- Brevets portant sur la synthèse de l'Imeglimine et ses dérivés.  
Six familles de brevets couvrent différents procédés de synthèse de l'Imeglimine. Ces brevets sont à différents stades dans la procédure de délivrance. Poxel est propriétaire de ces six familles de brevets.
- Brevets portant sur l'association de l'Imeglimine et de ses dérivés avec des produits déjà commercialisés pour le traitement du diabète et ses pathologies associées.  
Quatre familles de brevets protègent l'Imeglimine et ses dérivés en association avec d'autres produits antidiabétiques. Par son mécanisme unique, l'Imeglimine est un candidat-médicament qui a la capacité de s'associer avec tout traitement du diabète ou pathologies connexes. Poxel, par des études ciblées, a démontré que l'Imeglimine permet de renforcer l'efficacité de traitements antidiabétiques couramment prescrits actuellement. Ces brevets sont à des stades de délivrance plus ou moins avancés selon les pays. Poxel est propriétaire de ces quatre familles de brevets.
- Brevets portants sur l'Imeglimine et ses dérivés pour de nouvelles applications thérapeutiques  
Quatre familles de brevets protègent l'utilisation de l'Imeglimine et ses dérivés dans le traitement de pathologies autre que le diabète de type 2. Poxel a ainsi découvert que l'Imeglimine en plus de son action sur le diabète de type 2, possède une action très prometteuse sur la prévention du diabète de type 1 et 2, sur le cancer, sur l'inflammation et sur la cicatrisation. Les brevets

protégeant ces découvertes sont à des stades de délivrance plus ou moins avancés en fonction des pays. La Société est propriétaire de ces quatre familles de brevets.

En plus de ces quatre familles de brevets détenus en propre par la Société, différentes collaborations mises en place entre Poxel et l'Inserm ont permis d'identifier une innovation brevetée, dont les droits ont ensuite été cédés à Poxel. En effet, une de ces collaborations a mis en évidence un effet inattendu de l'Imeglimine sur le traitement de l'ischémie-reperfusion. Cette collaboration a débouché sur le dépôt d'une famille de brevets conjoints avec l'Inserm. Ces brevets sont en cours d'examen dans les différents pays sélectionnés par la Société.

#### **11.2.2.2. Groupe activateurs d'AMPK**

- Brevet portant sur de nouvelles molécules et leurs utilisations thérapeutiques

Poxel a bénéficié d'une licence sur les droits de Merck Serono sur cinq familles de brevets de structures innovantes activatrices d'AMPK. Ces structures ont servi de base à la recherche de Poxel pour développer d'autres candidats-médicaments. Ces brevets sont à des stades de délivrance plus ou moins avancés en fonction des pays.

La recherche de Poxel a également inventé et développé de nouvelles structures intéressantes prometteuses en tant qu'activateurs d'AMPK. Deux familles de brevets ont été déposées afin de protéger ces inventions. PXL770, qui est protégé par l'une de ces familles de brevets est actuellement un candidat clinique très prometteur.

#### **11.2.2.3. Groupe des inhibiteurs de MPC**

- Brevet portant sur de nouvelles molécules et leurs utilisations thérapeutiques

La Société a acquis la totalité des droits mondiaux auprès de DeuteRX pour sept familles de brevet. Ces familles de brevet portent sur la "deuterated thiazolidinediones" ainsi que sur les méthodes de traitement des maladies métaboliques et particulièrement certaines indications comprenant par exemple la NASH, le diabète de type 2, ainsi que l'adrénoleucodystrophie. Quatre de ces brevets comprennent les droits portant sur les associations et / ou les méthodes de traitement avec le PXL065.

#### **11.2.2.4. Autres Groupes**

- Brevets portant sur de nouvelles molécules et leurs utilisations thérapeutiques

La Société a bénéficié d'une licence sur les droits de Merck Serono sur quatre autres programmes dans le cadre du traitement du diabète : les agonistes GLP-1, les agonistes FxR, les inhibiteurs de 11-beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase de type 1 (11  $\beta$ HSD1) et les activateurs de Glucokinase. Les brevets concédés en licence sont à des stades de délivrance plus ou moins avancés en fonction des pays.

### **11.2.3. Tableau récapitulatif des familles de brevets détenues par ou licenciées à Poxel**

#### **11.2.3.1. Famille Imeglimine**

- **Brevet portant sur l'Imeglimine et ses dérivés pour le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées**

Référence Merck	Titre	Date de priorité*	Date d'Expiration	Statut	
				pays où le brevet est délivré	pays où la demande est en cours
P00/44 ou 7023	Application de l'Imeglimine dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	26/01/2000	26/01/2020	France	
			25/01/2021	liste A (sauf Taïwan et Israël) + Arménie, Azerbaïdjan, Biélorussie, Kirghistan, Kazakhstan, République de Moldavie, Tadjikistan, Turkménistan, Indonésie, Singapour, Argentine, Hong-Kong	
			29/08/2027	Brésil	

\* : La date de priorité du brevet est la date qui correspond au premier dépôt effectué dans un pays. Le brevet est généralement déposé à l'international un an après la date de priorité, ce qui donne lieu à un faisceau de brevets qui confèrent une protection dans chacun des pays d'une durée de 20 ans (ou environ 21 ans à compter de la date de priorité). Lorsqu'un produit obtient une autorisation de mise sur le marché, les brevets correspondants peuvent bénéficier dans la plupart des pays d'un prolongement de leur durée de protection allant jusqu'à 5 ans maximum.

\*\* : La mention « Délivré » signifie que le brevet a été accordé par l'Office des brevets du pays concerné.

#### - Brevets portant sur la synthèse de l'Imeglimine et ses dérivés

Référence Poxel	Titre	Date de priorité	Date d'expiration	Statut	
				Pays où le brevet est délivré	Pays où la demande est en cours
B896	Procédé de synthèse de l'Imeglimine	10/04/2003	06/04/2024	Australie, Canada, Chine, Europe, Inde, France, Japon, Corée du Sud, Mexique, Russie, Taïwan, Etat-Unis, Afrique du Sud	Brésil
B902	Optimisation de la première étape du procédé de synthèse de l'Imeglimine	02/02/2008	15/01/2029	Australie, Canada, Chine, Russie, Europe, Israël, Japon, Corée du Sud, Mexique, Etats-Unis, Afrique du Sud, Inde	Brésil
B903	Nouveau procédé de synthèse de l'Imeglimine utilisant une voie basique	23/05/2008	24/04/2029	Afrique du Sud, Australie, Russie, Europe, Israël, Japon, Mexique, Corée du Sud	Brésil, Inde
B904	Nouveau procédé de synthèse de l'Imeglimine utilisant la granulométrie	29/07/2008	28/07/2029	Australie, Canada, Chine, Russie, Europe, Israël, Mexique, Etat-Unis, Afrique du Sud, Corée du Sud, Japon, Brésil, Inde	
B944	Nouveau procédé de synthèse de l'Imeglimine basé sur la cristallisation préférentielle	26/03/2009	26/03/2030	liste B	
B1100	Nouveau procédé de synthèse de l'Imeglimine utilisant l'acide tartrique	01/12/2010	30/11/2031	Canada, Chine, Russie, Europe, Israël, Japon, Corée du Sud, Taiwan, Etat-Unis, Afrique du Sud, Australie, Mexique	Brésil, Inde

**Brevets portant sur l'association de l'Imeglimine et de ses dérivés avec des produits déjà commercialisés pour le traitement du diabète et ses pathologies associées**

Référence Poxel	Titre	Date de priorité	Date d'expiration	Statut	
				Pays où le brevet est délivré	Pays où la demande est en cours
B897	Association de l'Imeglimine avec des produits insulino-sécrétagogues (sulfonylurées, gliptines, glinides, agonistes GLP-1)	13/01/2006	18/12/2026	Australie, Canada, Russie, France, Europe, Israël, Inde, Japon, Mexique, Etat-Unis, Afrique du Sud	Brésil
B899	Association de l'Imeglimine avec des produits insulino-sensibilisateurs (metformine, thiazolidinediones)	13/01/2006	18/12/2026	Australie, Canada, Russie, Europe, Israël, Inde, Japon, Corée du Sud, Mexique, Etats-Unis, Afrique du Sud	Brésil
B900	Association de l'Imeglimine avec les agonistes de PPARα (fibrates)	13/01/2006	18/12/2026	Russie	
B1561	Association de l'Imeglimine avec l'insuline	12/12/2008	13/11/2029	Australie, Russie, Europe, Japon, Mexique, Etats-Unis, Etats-Unis (div), Afrique du Sud, Canada, Israël, Corée du Sud	Inde, Brésil

\* • La mention « div » signifie qu'un dépôt de demande de brevet divisionnaire a été engagé avec les offices de brevets concernés afin de diviser la demande initiale du brevet concerné en plusieurs demandes de brevets

**- Brevets portant sur l'Imeglimine et ses dérivés pour de nouvelles applications thérapeutiques**

Référence Poxel	Titre	Date de priorité	Date d'expiration	Statut	
				Pays où le brevet est délivré	Pays où la demande est en cours
B901	Application de l'Imeglimine pour la cicatrisation	13/01/2006	18/12/2026	Australie, Canada, Russie, France, Israël, Corée du Sud, Mexique, Etats-Unis, Afrique du Sud, Europe	Brésil
B923	Application de l'Imeglimine pour le cancer et l'inflammation	12/12/2008	11/12/2029	Japon, Europe, Etats-Unis	
B1042	Application de l'Imeglimine dans la prévention du diabète de type 1	09/06/2010	09/06/2031	liste B	
B1043	Application de l'Imeglimine dans prévention du diabète de type 2	09/06/2010	09/06/2031	Australie, Canada, Japon, Corée du Sud, Taïwan, Afrique du Sud, Israël, Mexique	Brésil, Europe

## Brevet détenu conjointement avec l'INSERM

Référence Poxel	Titre	Date de priorité	Date d'expiration	Statut	
				Pays où le brevet est délivré	Pays où la demande est en cours
B1053	Application de l'Imeglimine pour le traitement des maladies associées à une ischémie et/ou une reperfusion	17/07/2009	16/07/2030	liste B	

### 11.2.3.2. Famille activateurs d'AMPK

- Brevets portant sur de nouvelles molécules et leurs utilisations thérapeutiques

Référence Merck	Titre	Date de priorité	Date d'Expiration	Statut	
				Pays où le brevet est délivré	Pays où la demande est en cours
P05/204	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	18/08/2005	28/07/2026	Australie, Canada, Russie, Europe, Japon, Mexique, Singapour, Afrique du Sud	
P06/101	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	13/07/2006	12/06/2027	Australie, Canada, Europe, Israël, Japon, Etats-Unis	
P08/050	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	11/04/2008	17/03/2029	Australie, Canada, Chine, Eurasie, Europe, Hong-Kong, Israel, Inde, Japon, Mexique, Malaisie, Nouvelle Zelande, Philippines, Singapour, Ukraine, Etats-Unis, Afrique du Sud, Corée du Sud, Indonésie	Brésil, Colombie, Equateur
			17/04/2029	Argentine	
P08/063	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	05/05/2008	30/04/2029	Argentine	
			08/04/2029	Australie, Canada, Chine, Colombie, Eurasie, Europe, Hong-Kong, Israël, Japon, Mexique, Nouvelle Zélande, Philippines, Singapour, Ukraine, Etats-Unis, Afrique sur Sud, Corée du Sud, Indonésie, Inde, Malaisie	Brésil
P08/089	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	16/06/2008	16/06/2029	Argentine	
			19/05/2029	Australie, Chine, Colombie, Eurasie, Europe, Hong Kong, Israel, Japon, Mexique, Nouvelle Zélande, Philippines, Singapour, Etats-Unis, Etats-Unis (div), Afrique du Sud, Canada, Indonésie, Corée du Sud, Malaisie, Inde	Brésil

Référence Poxel	Titre	Date de priorité	Date d'Expiration	Statut	
				Pays où le brevet est délivré	Pays où la demande est en cours
B993	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	29/12/2009	28/12/2030	Australie, Canada, Chine, Russie, Europe, Israël, Inde, Japon, Corée du Sud, Mexique, Afrique du Sud, Taïwan, Etats-Unis	Brésil
B1361	Application de nouvelles structures activateurs d'AMPK dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	29/06/2012	28/06/2033	Afrique du Sud, Australie, Canada, Corée du Sud, Russie, Europe, Japon, Etats-Unis, Chine, Israël	Brésil, Inde, Mexique

### 11.2.3.3. Groupe des inhibiteurs de MPC : Brevets portant sur de nouvelles molécules et leurs utilisations thérapeutiques (y compris PXL065)

Référence Poxel	Titre	Date de priorité	Date d'Expiration	Statut	
				Pays où le brevet est délivré	Pays où la demande est en cours
DEU-005	Pioglitazone enrichie en Deutérium	09/26/2007	09/19/2028	Etats-Unis, Etats-Unis (div.)	Etats-Unis (div.)
DEU-013	Méthodes de traitement des désordres neurologiques, métaboliques et autres désordres, au moyen d'un enantiomère de Pioglitazone enrichie en Deutérium	01/15/2014	01/15/2035	Etats-Unis	Etats-Unis (div), Europe
DEU-015	Thérapie d'association à base d'Enantiomère de 5-(Benzyl)-5-Deutero-thiazolidine-2,4-diones enrichi en Deuterium pour le traitement de désordres médicaux	03/20/2015	03/18/2036		Etats-Unis
DEU-018	Méthodes de traitement des infections bactériennes, des infections fongiques au moyen de Pioglitazone enrichie en Deutérium	03/20/2015	03/18/2036		Etats-Unis

#### 11.2.3.4. Groupe des inhibiteurs de MPC : Brevets portant sur de nouvelles molécules et leurs utilisations thérapeutiques (hors PXL065)

Poxel Reference	Title	Priority Date	Expiration date	Status	
				Countries where the patent is issued	Countries where the application is in progress
DEU-010	Méthodes de traitement par 2,4-Thiazolidinediones enrichis en Deuterium	03/14/2013	03/14/2034	Etats-Unis, Etats-Unis (div.), USA (div), Europe	Etats-Unis (div.), Canada, Japan
DEU-016	Composés 5-Deutero-thiazolidine-2,4-dione et méthodes de traitement des désordres médicaux	03/20/2015	03/18/2036		Etats-Unis
DEU-017	Composés 5-Deutero-thiazolidine-2,4-dione et méthodes de traitement des désordres médicaux	03/20/2015	03/18/2036		Etats-Unis

#### 11.2.3.5. Autres groupes

- **Groupe Agonistes GLP-1 : Brevets portant sur de nouvelles molécules et leurs utilisations thérapeutiques**

Référence Merck	Titre	Date de priorité	Date d'Expiration	Statut	
				pays où le brevet est délivré	pays où la demande est en cours
P08/026	Application de nouvelles structures d'agonistes GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	05/03/2008	15/01/2029	Australie, Chine, Russie, Israel, Japon, Corée du Sud, Mexique, Etats-Unis, Etats-Unis (div), Etats-Unis (div), Afrique du Sud, Canada, Europe, Inde, Japon (div)	Brésil
P08/027	Application de nouvelles structures d'agonistes GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	05/03/2008	15/01/2029	Australie, Canada, Chine, Russie, Europe, Israel, Japon, Mexique, tats-Unis, Etats-Unis (div), Afrique du Sud, Corée du Sud, Inde	Brésil
P08/028	Application de nouvelles structures d'agonistes GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	05/03/2008	15/01/2029	Australie, Chine, Russie, Europe, Israel, Japon, Mexique, tats-Unis, Etats-Unis (div), Afrique du Sud, Canada, Corée du Sud, Inde	Brésil

P08/062	Application de nouvelles structures d'agonistes GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	29/04/2008	31/03/2029	Espagne, Allemagne, France, Grande Bretagne, Italie, Japon, Etats-Unis, Etats-Unis (div)	
---------	--	------------	------------	--	--

**Groupe Agonistes FxR: Brevet portant sur de nouvelles molécules et leurs utilisations thérapeutiques**

référence Merck	Titre	Date de priorité	Date d'Expiration	statut	
				pays où le brevet est délivré	pays où la demande est en cours
P08/151	Application de nouvelles structures d'agonistes FxR dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	18/04/2008	30/03/2029	Australie, Canada, Chine, Colombie, Eurasie, Europe, Hong Kong, Indonésie, Japon, Mexique, Nouvelle Zelande, Singapour, Ukraine, Etats-Unis, Afrique du sud, Israël, Japon (div), Malaisie, Inde, Corée du sud	Argentine, Brésil

**- Groupe Inhibiteurs de 11-beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase de type 1 (11 $\beta$ HSD1): Brevets portant sur de nouvelles molécules et leurs utilisations thérapeutiques**

Référence Merck	Titre	Date de priorité	Date d'expiration	Statut	
				Pays où le brevet est délivré	Pays où la demande est en cours
P05/219	Application de nouvelles structures d'inhibiteurs de 11- $\beta$ -HSD1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	16/12/2005	22/11/2026	Australie, Russie, Europe, Mexique, Etats-Unis, Etats-Unis (div), Afrique du Sud, Canada, Chine, Israël, Corée du Sud, Japon, Inde	Brésil, Singapour
P06/159	Application de nouvelles structures d'inhibiteurs de 11- $\beta$ -HSD1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	03/11/2006	05/10/2027	Australie, Canada, Europe, Israel, Japon, Etats-Unis, Etats-Unis (div)	
P06/168	Application de nouvelles structures d'inhibiteurs de 11- $\beta$ -HSD1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	21/12/2006	22/11/2027	Australie, Canada, Europe, Israel, Japon, Etats-Unis	
P07/113	Application de nouvelles structures d'inhibiteurs de 11- $\beta$ -HSD1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	05/11/2007	01/10/2028	Australie, Chine, Russie, Europe, Israel, Japon, Corée du Sud, Mexique, Ukraine, Etats-Unis, Afrique du Sud, Canada, Inde	Brésil
P08/137	Application de nouvelles structures d'inhibiteurs de 11- $\beta$ -HSD1 dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	01/09/2008	05/08/2029	Australie, Chine, Russie, Europe, Israel, Japon, Mexique, Etats-Unis, Afrique du Sud, Canada, Corée du Sud, Brésil	

- **Groupe Activateurs de Glucokinase : Brevets portant sur de nouvelles molécules et leurs utilisations thérapeutiques**

Référence Merck	Titre	Date de priorité	Date d'expiration	Statut	
				Pays où le brevet est délivré	Pays où la demande est en cours
P07/103	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	09/10/2007 23/01/2008	13/08/2028	liste B	
P07/104	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	09/10/2007	09/09/2028	liste B	
P08/007	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	24/01/2008	23/12/2028	liste B	
P08/020	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	25/02/2008	02/02/2029	Suisse, Allemagne, Espagne, France, Grande Bretagne, Italie, Japon, Japon (div)	
P08/023	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	27/02/2008	03/02/2029	Israel, Afrique du Sud	
P08/024	Application de nouvelles structures activateurs de glucokinase dans le traitement du diabète de type 2 et ses pathologies associées	01/03/2008	05/02/2029	liste B	

**11.2.4. Brevets faisant l'objet d'un nantissement**

Néant

**11.3. Contrats de collaboration, de recherche, de prestations de services et de licences accordés par la Société ou concédés à cette dernière**

Se référer au chapitre 22 « Contrat avec Merck Serono » du présent document de référence pour une description détaillée du contrat conclu avec Merck Serono.

#### 11.4. Autres éléments de propriété intellectuelle

La Société est titulaire des marques verbales Poxel suivantes :

- La marque n°3718962 enregistrée en France ;
- La marque n° 3964725 enregistrée aux Etats-Unis ;
- La marque internationale n°1036175, désignant la Suisse et le Japon.

Le logo de Poxel et le slogan attaché au logo sont protégés en France sous la marque figurative n°3719440 :



Poxel possède l'URL de son site internet : [www.poxelpharma.com](http://www.poxelpharma.com).

Par ailleurs, Poxel possède également les noms de domaine suivants :

poxel.com	imeglimin.be	imeglimine.be
	imeglimin.biz	imeglimine.biz
	imeglimin.eu	imeglimine.eu
	imeglimin.fr	imeglimine.fr
	imeglimin.info	imeglimine.info
	imeglimin.net	imeglimine.net
	imeglimin.org	imeglimine.org

## 12. INFORMATION SUR LES TENDANCES

### 12.1. Principales tendances depuis la fin du dernier exercice

Au cours des premiers mois de l'année 2019, les informations suivantes ont été communiquées par la société :

**12.1.1.** Communiqué de presse du 7 janvier 2019 : Poxel présente de nouvelles données sur le PXL065 à la Conférence NASH-TAG 2019

- La présentation a mis en évidence des propriétés différentes des stéréoisomères de la pioglitazone et d'autres thiazolidinediones (TZD)
- Les données obtenues sur le PXL065 suggèrent un profil plus favorable que celui de la pioglitazone et d'autres TZD pour le traitement de la NASH

Le 7 janvier 2019, POXEL SA société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de traitements innovants des maladies métaboliques, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH), annonce aujourd'hui la présentation orale de données sur le PXL065, le stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium, à la Conférence NASH-TAG 2019. La présentation, intitulée « PXL065, Pioglitazone (pio), and Thiazolidinediones (TZDs): Unravelling Pio's superior efficacy for NASH and role of stereoisomers » (PXL065, Pioglitazone (pio), et Thiazolidinediones (TZD) : explication de l'efficacité supérieure de la pioglitazone dans le traitement de la NASH et rôle des stéréoisomères), s'est déroulée le 5 janvier 2019 à Park City, Utah, aux États-Unis.

La présentation a mis en évidence des aspects clés liés aux rôles pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD) des stéréoisomères appartenant à la classe des thiazolidinediones (TZD), ainsi que leur pertinence potentielle pour le traitement de la NASH. Des représentants des TZD sont la rosiglitazone, la pioglitazone et la lobégliatone, toutes étant des mélanges de stéréoisomères R et S présentant une interconversion entre chaque stéréoisomère. Des études menées chez l'animal et/ou chez l'homme ont montré que ces composés possèdent une efficacité variable dans le traitement de la NASH.

Les principales observations présentées étaient 1) la comparaison entre la stéréosélectivité marquante de la PK de la pioglitazone en fonction de l'espèce, et celle d'autres TZD, 2) la comparaison des différences inattendues de l'activité sur le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes gamma (PPAR $\gamma$ ) entre les huit stéréoisomères présents dans la pioglitazone et ses deux métabolites actifs, et 3) la stabilisation des stéréoisomères de la pioglitazone par substitution au deutérium pour caractériser et identifier la R-pioglitazone comme le stéréoisomère de choix pour le traitement de la NASH.

Les données présentées ont démontré que chaque stéréoisomère de la pioglitazone et ses métabolites actifs possèdent une activité PPAR $\gamma$  différente. D'autres données montrent que le PXL065 est un inhibiteur du transporteur mitochondrial du pyruvate (MPC), sans activité PPAR $\gamma$  dans un test de recrutement de cofacteurs. Des études sur le PXL065 dans des modèles murins ont démontré les bénéfices hépatiques de la pioglitazone chez des patients atteints de NASH. Dans des modèles précliniques, PXL065 était associé à une prise de poids et une rétention hydrique réduites ou nulles, ces effets secondaires étant principalement associés au stéréoisomère S de la pioglitazone, actif sur le récepteur PPAR $\gamma$ .

*« Les effets bénéfiques des TZD dans la NASH ont été historiquement associés à l'activation du récepteur PPAR $\gamma$ , mais il est possible qu'ils soient plutôt dus à un effet de modulation mitochondriale »*

déclare Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. « Sachant que le mécanisme d'action du PXL065 passe par l'inhibition du transporteur mitochondrial MPC, le PXL065 devrait avoir des effets bénéfiques sur le ballonnement des hépatocytes, l'inflammation et la stéatose, trois cibles thérapeutiques clés de la NASH. »

L'efficacité thérapeutique de la pioglitazone (Actos\*), un médicament autorisé pour le traitement du diabète de type 2, a été démontrée dans le traitement de la NASH, même chez des patients avec une fibrose à un stade avancé. Cependant, ses effets secondaires liés au récepteur PPAR $\gamma$ , tels que la prise de poids, les fractures osseuses et la rétention hydrique, limitent son utilisation et son potentiel thérapeutiques. Le PXL065 offre une nouvelle approche pour le traitement de la NASH et pourrait potentiellement conserver les bénéfices pharmacologiques de la pioglitazone requis pour le traitement de la NASH, tels qu'une réduction de la stéatose, de l'inflammation, du ballonnement des hépatocytes, et de la fibrose dans le foie, tout en réduisant les effets secondaires associés au récepteur PPAR $\gamma$ , qui semblent être associés au stéréoisomère S de la pioglitazone.

### **À propos des résultats du PXL065**

L'activité PPAR $\gamma$  et l'inhibition du transporteur mitochondrial MPC ont été mesurées in vitro. Des études PK avec des doses uniques et multiples ont été menées chez la souris, le rat et le chien. La prise de poids et l'oedème ont été évalués chez des souris C57BL/6J, et l'efficacité sur la NASH a été évaluée dans des modèles murins DIO-NASH.

Une étude de phase la par administration de doses uniques a été réalisée pour évaluer la sécurité, la tolérance et la PK de 22,5 mg de PXL065 comparés à 45 mg d'Actos®. Chez l'homme, les résultats PK et la modélisation indiquent que l'efficacité sur la NASH de 15 mg de PXL065 pourrait être potentiellement similaire à celle de 45 mg d'Actos® avec peu, voire aucune prise de poids ni rétention hydrique. Dans le cadre du programme de phase I, l'étude en cours avec des doses uniques supplémentaires sera suivie d'une étude avec des doses croissantes multiples.

### **À propos de la NASH**

La stéato-hépatite non alcoolique (NASH) est une maladie métabolique dont l'origine est mal connue et qui devient une épidémie mondiale. Elle se caractérise par une accumulation de lipides dans le foie, provoquant une inflammation et une fibrose. La maladie peut rester silencieuse pendant longtemps, mais lorsque sa progression s'accélère, elle peut entraîner des lésions sévères et une cirrhose hépatique, qui peuvent altérer de manière significative les fonctions hépatiques, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance hépatique ou un cancer du foie. Les facteurs de risque typiques de la NASH sont l'obésité, des taux élevés de lipides sanguins (tels que le cholestérol et les triglycérides), et le diabète. Il n'existe actuellement aucun traitement disponible.

### **À propos du PXL065**

Le PXL065, anciennement le DRX-065, est le stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium. La pioglitazone est un médicament qui a fait l'objet des études les plus avancées pour le traitement de la NASH et a permis la « résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose » dans un essai de phase IV1. La pioglitazone est le seul médicament recommandé par l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) et par la European Association for the Study of the Liver (EASL) dans les protocoles de traitement des cas de NASH avérés par biopsie2. Toutefois, l'emploi de la pioglitazone a été restreint dans la NASH en raison des effets secondaires des PPAR $\gamma$ , dont la prise de poids, les fractures osseuses et la rétention hydrique.

La pioglitazone est un mélange, en proportions égales, de deux molécules miroirs (stéréoisomères) qui s'interconvertissent in vivo. Par substitution au deutérium, DeuteRx est parvenu à stabiliser chaque stéréoisomère et à définir leurs propriétés pharmacologiques diamétralement opposées. Des

études in vitro ont montré que le PXL065 est un inhibiteur ciblant le MPC. Des modèles précliniques ont mis en évidence l'action anti-inflammatoire du PXL065 et son efficacité dans la NASH avec peu ou pas de prise de poids ou de rétention hydrique, qui sont des effets secondaires associés au stéréoisomère S. Les résultats précliniques et de l'étude de phase I permettent de penser que le PXL065 aurait un profil thérapeutique supérieur à la pioglitazone dans le traitement de la NASH.

**12.1.2.** Communiqué de presse du 15 janvier 2019 : bilan semestriel du contrat de liquidité contracté avec ODDO Corporate Finance

Au titre du contrat de liquidité confié par la société POXEL à ODDO Corporate Finance, à la date du 31 décembre 2018, les moyens suivants figuraient au compte de liquidité :

- Nombre d'actions : 38 100 titres
- Solde en espèce du compte de liquidité : 78 080,26 €

Lors du dernier bilan semestriel, à la date du 29 juin 2018, les moyens suivants figuraient au compte de liquidité :

- Nombre d'actions : 25 201 titres
- Solde en espèce du compte de liquidité : 148 793,57 €

Lors de la mise en oeuvre de ce contrat, les moyens suivants figuraient au compte de liquidité :

- Nombre d'actions : 0 titre
- Solde en espèce du compte de liquidité : 250 000,00 €

**12.1.3.** Communiqué de presse du 29 janvier 2019 : Poxel publie son agenda financier 2019

Le 29 janvier 2019, POXEL SA (Euronext – POXEL – FR0012432516), société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de traitements innovants des maladies métaboliques, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH), annonce aujourd'hui la publication de son agenda financier pour 2019.

Événement	Date *
Trésorerie et chiffre d'affaires 2018	12 février 2019
Résultats annuels 2018	21 mars 2019
Trésorerie et chiffre d'affaires du 1 <sup>er</sup> trimestre 2019	8 avril 2019
Trésorerie et chiffre d'affaires du 1 <sup>er</sup> semestre 2019	15 juillet 2019
Résultats semestriels 2019	26 août 2019
Trésorerie et chiffre d'affaires du 3 <sup>ème</sup> trimestre 2019	7 octobre 2019
Trésorerie et chiffre d'affaires 2019	12 février 2020

\* Sous réserve de modification.

**12.1.4.** Communiqué de presse du 12 février 2019 : Poxel publie son rapport financier pour le quatrième trimestre et l'exercice 2018

Le 12 février 2019, Poxel, société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de traitements innovants des maladies métaboliques, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non

alcoolique (NASH), publie aujourd'hui sa position de trésorerie et son chiffre d'affaires pour le quatrième trimestre 2018 et pour l'exercice clos au 31 décembre 2018.

Au 31 décembre 2018, la trésorerie et les équivalents de trésorerie s'élevaient à 66,7 millions d'euros (76,4 millions de dollars).

Poxel a réalisé un chiffre d'affaires de 19,6 millions d'euros au cours du trimestre clos au 31 décembre 2018, et un chiffre d'affaires de 74,6 millions d'euros au titre de l'exercice 2018, contre un chiffre d'affaires de 5,3 millions d'euros en 2017.

<i>Millions EUR</i>	T1 2018	T2 2018	T3 2018	T4 2018	2018 12 mois	T1 2017	T2 2017	T3 2017	T4 2017	2017 12 mois
Accord Roivant	8,1	-	-	0,1	8,2	-	-	-	-	-
Accord Sumitomo	10,2	19,2	17,5	19,5	66,4	-	-	-	5,3	5,3
<b>Total chiffre d'affaires</b>	18,3	19,2	17,5	19,6	74,6	-	-	-	5,3	5,3

*Chiffres non audités*

Ce chiffre comprend une partie du versement initial de 36 millions d'euros reçu de Sumitomo Dainippon Pharma dans le cadre du partenariat stratégique annoncé le 30 octobre 2017 et le versement initial de 35 millions de dollars (28 millions d'euros) reçu de Roivant Sciences dans le cadre du partenariat stratégique annoncé le 12 février 2018, net de la contribution financière de Poxel dans cet accord. Le chiffre d'affaires reflète également la refacturation à Sumitomo Dainippon Pharma des coûts encourus au cours de l'exercice 2018 dans le cadre du programme de développement de phase III de l'Imeglimine au Japon. Le paiement initial reçu de Sumitomo Dainippon Pharma et la refacturation des coûts de phase III Trials of IMeglimin for Efficacy and Safety (TIMES) sont comptabilisés selon l'avancement des coûts engagés dans ce programme.

« Je suis très heureux d'annoncer les progrès considérables réalisés en 2018 dans le développement de la Société : la signature d'un accord avec Roivant Sciences pour l'Imeglimine aux États-Unis, en Europe et dans les pays hors du périmètre de l'accord avec Sumitomo Dainippon Pharma ; la finalisation du recrutement des patients des trois études de phase III TIMES, avec plus de 1 100 patients recrutés au Japon ; la poursuite du développement du PXL770 pour le traitement de la NASH et l'acquisition du PXL065, un second programme au stade clinique pour le traitement de la NASH » déclare Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel.

« Cette année sera particulièrement importante pour l'Imeglimine. Nous prévoyons de publier au début du second trimestre 2019 les premiers résultats de TIMES 1, l'étude randomisée d'efficacité en monothérapie menée en double aveugle et versus placebo. Cette première publication devrait être suivie, à mi-année, de celle des premiers résultats de l'étude en association avec l'insuline, TIMES 3, après 16 semaines d'administration, randomisée, en double aveugle versus placebo. Les résultats de l'étude en association avec d'autres médicaments antidiabétiques existants, TIMES 2, ainsi que les résultats complets de TIMES 3 (après la période d'extension de 36 semaines en ouvert) devraient être publiés au cours du quatrième trimestre 2019. Outre l'avancement du programme de phase III TIMES, nous poursuivons notre étroite collaboration avec notre partenaire Sumitomo Dainippon Pharma, en vue de soumettre le dossier d'enregistrement auprès des autorités japonaises en 2020 » ajoute Thomas Kuhn. « Pour les États-Unis et l'Europe, nous poursuivons notre étroite collaboration avec Roivant Sciences et Metavant, la filiale de Roivant Sciences dédiée au développement de candidats-médicaments innovants pour le traitement des maladies métaboliques. Le développement clinique de l'Imeglimine ciblera dans un premier temps les patients diabétiques de type 2 souffrant d'insuffisance rénale chronique modérée à sévère (stades 3b/4), dont une étude clinique dédiée est actuellement en cours. »

*« Par ailleurs, notre étude de phase IIa pour le PXL770 dans le traitement de la NASH devrait démarrer au premier trimestre 2019. Nous prévoyons également d'initier au second semestre 2019 une étude de phase II pour le PXL065 dans le traitement de la NASH, à la suite des résultats de l'étude de phase I » poursuit Thomas Kuhn. « Nous avons renforcé notre présence dans le traitement de la NASH et sommes devenus l'une des rares sociétés de biotechnologies à mener de front deux programmes de développement clinique dans ce domaine thérapeutique. Les mécanismes pathophysiologiques sous-jacents qui conduisent au développement et à la progression de la NAFLD et de la NASH sont très complexes, et soutiennent la nécessité de développer des traitements innovants agissant sur différentes cibles. Nos deux programmes pourront potentiellement être utilisés en monothérapie, de manière combinée ou en association avec d'autres agents. »*

**12.1.5.** Communiqué de presse du 18 mars 2019 : Poxel annonce sa participation à la 29<sup>ème</sup> conférence Oppenheimer

Le 18 mars 2019, Poxel, société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de traitements innovants des maladies métaboliques, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH), annonce aujourd'hui qu'elle participera à la 29e conférence Oppenheimer (29th Annual Healthcare Conference).

La 29e conférence Oppenheimer se tiendra les 19 et 20 mars 2019 à l'hôtel Westin New York Grand Central Hotel de New York. La Société convie les investisseurs à une présentation générale de ses activités le mardi 19 mars de 15h55 à 16h25, heure de New York, dans la salle du consulat et se tiendra à leur disposition dans le cadre de rencontres individuelles. La présentation à l'occasion de la conférence Oppenheimer sera retransmise en direct sur internet.

**12.1.6.** Communiqué de presse du 21 mars 2019 : Poxel annonce ses résultats annuels 2018 et dresse un bilan de ses activités

- Mise en oeuvre du partenariat stratégique pour l'Imeglimine avec Roivant Sciences, avec des paiements liés à l'atteinte d'objectifs de développement réglementaires et de ventes, pouvant atteindre 600 millions de dollars, et des redevances sur le chiffre d'affaires
- Investissement de Roivant au capital de Poxel à hauteur de 15 millions de dollars (environ 12 millions d'euros) par souscription d'actions ordinaires nouvelles à un cours de 8,5 euros par action
- Programme de Phase III TIMES de l'Imeglimine mené au Japon en partenariat avec Sumitomo Dainippon Pharma conforme aux prévisions, les premiers résultats sont attendus au début du 2<sup>ème</sup> trimestre 2019
- Extension du portefeuille de produits ciblant les maladies métaboliques par l'acquisition auprès de DeuteRx LLC du PXL065 (DRX-065), un nouveau candidat-médicament au stade clinique pour la NASH, ainsi que d'autres programmes
- Poursuite du développement clinique de PXL770 et PXL065 pour le traitement de la NASH

Le 21 mars 2019, Poxel, société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de traitements innovants des maladies métaboliques, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique

(NASH), publie aujourd'hui ses résultats de l'exercice clos au 31 décembre 2018 et présente un bilan de ses activités.

*« Nous avons réalisé des progrès considérables dans le développement de la Société en 2018, avec notamment : la signature d'un accord avec Roivant Sciences pour l'Imeglimine aux États-Unis, en Europe et dans les autres pays du monde non couverts par l'accord avec Sumitomo Dainippon Pharma, la finalisation du recrutement pour les trois études de phase III TIMES, avec plus de 1 100 patients recrutés au Japon, la poursuite du développement du PXL770 pour le traitement de la NASH et l'acquisition du PXL065, un deuxième programme en développement clinique pour le traitement de la NASH »* explique Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel.

*« Cette année sera particulièrement importante pour Poxel, avec plusieurs étapes significatives qui représentent chacune un potentiel de création de valeur considérable. Pour l'Imeglimine, les principales étapes concernent l'annonce des résultats du programme de phase III, à commencer par les résultats de TIMES 1 que nous prévoyons de publier au début du deuxième trimestre 2019, suivis de ceux des études TIMES 2 et TIMES 3, qui seront annoncés au cours de l'année 2019. Parallèlement à l'avancement du programme de phase III TIMES, nous avons travaillé en étroite collaboration avec notre partenaire Sumitomo Dainippon Pharma à la préparation de la soumission du dossier d'enregistrement de l'Imeglimine au Japon, pour le traitement du diabète de type 2. Cette étape clé est attendue en 2020, pour un lancement du produit prévu en 2021, »* poursuit Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel.

*« Concernant nos deux programmes cliniques pour le traitement de la NASH, les principales étapes seront le lancement d'un programme de phase IIa pour le PXL770, qui comprendra une étude permettant l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du produit, ainsi qu'une étude distincte évaluant son profil pharmacocinétique et pharmacodynamique. Les premiers résultats devraient être publiés cette année »* précise Thomas Kuhn. *« Quant au PXL065, nous prévoyons de lancer un programme pivot de phase II dans le traitement de la NASH au 4ème trimestre 2019 ou début 2020, à la suite de l'étude de phase I dont les résultats sont attendus entre le milieu d'année et le 3ème trimestre 2019. »*

## **Faits marquants pour Poxel en 2018**

### **L'Imeglimine**

L'Imeglimine est le premier candidat-médicament administré par voie orale à agir simultanément sur les trois organes clés impliqués dans le diabète : le pancréas, le foie et les muscles. Suite au succès des phases I et II de développement clinique chez plus de 1 200 patients aux États-Unis, en Europe et au Japon, l'Imeglimine est actuellement en étude de phase III au Japon. Plusieurs étapes importantes ont été franchies en 2018, dont les principales sont détaillées ci-après.

### **Signature d'un accord de partenariat stratégique pour l'Imeglimine aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays du monde**

- L'accord stratégique conclu avec Roivant porte sur le développement et la commercialisation de l'Imeglimine aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays du monde non couverts par l'accord de partenariat entre Poxel et Sumitomo Dainippon Pharma.
- Parmi les actions menées en 2018 avec Metavant, une filiale de Roivant, en préparation du programme de phase III, figurent l'étude en cours menée auprès de patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale chronique modérée à sévère, ainsi que la fabrication des unités de traitements pour la phase III.
- Metavant a pour objectif de lancer le programme de phase III en 2019.

### **Avancement du programme de phase III TIMES**

- Plus de 1 100 patients ont été recrutés dans trois études pivotales évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'Imeglimine dans le cadre du programme de phase III TIMES (Trials of Imeglimin for Efficacy and Safety) mené au Japon.
- L'annonce des résultats du programme de phase III TIMES est attendue en 2019, en commençant par les premiers résultats de l'étude TIMES 1, prévus au début du deuxième trimestre. Les premiers résultats de l'étude TIMES 3, après 16 semaines de traitement, randomisée, en double aveugle versus placebo, sont prévus à mi année, et les résultats de l'étude TIMES 2 ainsi que les résultats complets de l'étude TIMES 3 sont prévus au quatrième trimestre 2019.
- L'étude multicentrique, randomisée, en double aveugle versus placebo, TIMES 1 a pour but d'évaluer l'Imeglimine en monothérapie chez plus de 200 patients japonais atteints de diabète de type 2. L'étude en ouvert TIMES 2 vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'Imeglimine en monothérapie ou en association avec des médicaments antidiabétiques existants, chez environ 700 patients japonais atteints d'un diabète de type 2. L'étude randomisée, en double aveugle versus placebo, et avec une période d'extension en ouvert, TIMES 3, vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'Imeglimine en association avec l'insuline chez plus de 200 patients japonais atteints d'un diabète de type 2 associé à un contrôle glycémique insuffisant par insuline.

### **Données présentées lors des 78ème sessions scientifiques de l'American Diabetes Association**

- Des données démontrant l'effet protecteur de l'Imeglimine sur les cellules bêta du pancréas ont été présentées lors des 78ème sessions scientifiques de l'American Diabetes Association. Ces données montrent que l'Imeglimine protège et préserve les cellules bêta humaines de la mort cellulaire induite par la toxicité du glucose et du fructose, en inhibant l'ouverture du Pore de Transition de Perméabilité mitochondrial (mPTP). Ces données soulignent le potentiel de l'Imeglimine de retarder l'apparition et la progression du diabète de type 2, en préservant la masse des cellules bêta.

### **PXL770**

PXL770 est un activateur direct de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), premier de sa catégorie. L'AMPK joue un rôle essentiel en tant que régulateur principal de l'énergie cellulaire, et son activité offre l'opportunité de cibler une large gamme d'indications thérapeutiques dans les maladies métaboliques chroniques, notamment les maladies hépatiques telles que la NASH.

- Les données de preuve de concept précliniques, présentées à l'occasion du Global NASH Congress 2018, ont mis en évidence la nouvelle approche du PXL770 dans le traitement des stéatoses hépatiques non alcooliques (NAFLD), en améliorant les principaux symptômes de la maladie. Le PXL770 était associé à une réduction significative de la stéatose hépatique et du score NAS après 8 semaines de traitement, comparé aux témoins, ainsi qu'à une réduction significative de l'expression d'un panel de gènes clés associés à la fibrose.
- Les données présentées lors du congrès de l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) en novembre 2018 ont mis en évidence un effet bénéfique du PXL770 à la fois sur le tissu adipeux et sur le foie, par activation directe de l'AMPK dans un modèle animal DIO-NASH.

- Les données du programme clinique de phase I, présentées lors du congrès scientifique AMPK - From Mechanisms to New Therapies - en octobre 2018, ont montré que le PXL770 avait un profil pharmacocinétique, de tolérance et d'innocuité favorable, ainsi qu'un profil de sécurité cardiaque favorable dans des modèles animaux.
- Le programme de phase IIa du PXL770 devrait démarrer au premier trimestre 2019. L'étude d'efficacité et de tolérance de phase IIa de 12 semaines mesurera l'évolution de la masse grasse dans le foie, basée sur l'évaluation par IRM de la fraction lipidique par densité de proton (MRI-PDFF). Elle évaluera aussi les effets du PXL770 sur des voies métaboliques clés impliquées dans la physiopathologie de la NASH, ainsi que la sécurité et d'autres paramètres métaboliques et non métaboliques chez environ 100 patients susceptibles d'être atteints de la NASH.
- Le programme de phase IIa comportera aussi une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique distincte qui devrait démarrer au cours du deuxième trimestre 2019.

### **PXL065 (DRX-065)**

PXL065 (R-pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium) est un inhibiteur du transporteur mitochondrial du pyruvate (MPC). PXL065 est le stéréoisomère R (isomère unique) de la pioglitazone.

- Le 30 août 2018, Poxel a acquis auprès de DeuteRx la propriété exclusive mondiale du PXL065, un candidat-médicament en développement clinique pour le traitement de la NASH, ainsi que d'autres programmes, dont des candidats-médicaments deutérés pour le traitement des maladies métaboliques rares et de spécialité.
- Poxel a versé à DeuteRx un paiement initial composé de 6,8 millions d'euros (8 millions de dollars US), et de 1,29 million d'actions ordinaires nouvelles de Poxel, représentant 4,99 % du capital de Poxel. DeuteRx pourra également recevoir des paiements d'étape liés à l'atteinte d'objectifs de développement, réglementaire et de ventes, et des redevances sur les ventes nettes.
- Les données présentées lors du congrès de l'AASLD en novembre 2018 suggèrent que le PXL065 pourrait avoir la même efficacité sur la NASH que la pioglitazone, mais avec des effets secondaires indésirables réduits.
- Le 26 novembre 2018, Poxel a lancé la seconde partie de l'étude de phase Ia du PXL065, au cours de laquelle 6 sujets sains ont été recrutés dans chaque groupe, et dont l'objectif principal est d'évaluer l'innocuité et la tolérance, et l'objectif secondaire d'évaluer la relation effet-dose.
- A la suite de la phase I, qui comprend une étude à doses multiples croissantes, Poxel prévoit d'initier un programme pivot de phase II pour le traitement de la NASH 4ème trimestre 2019 ou début 2020.

### **Développement de l'entreprise**

- En septembre 2018, Poxel a nommé le Docteur Takashi Kaneko au poste de Vice-Président Médical et Président de Poxel Japan K.K. La Société a également ouvert une filiale japonaise à Tokyo.

### **Résultats IFRS de l'exercice 2018**

Poxel a réalisé un chiffre d'affaires de 74,6 millions d'euros au cours des douze mois de l'exercice clos au 31 décembre 2018, contre 5,3 millions d'euros pour la même période en 2017.

Le chiffre d'affaires de 2018 comprend une partie du versement initial de 36 millions d'euros reçu de Sumitomo Dainippon Pharma dans le cadre du partenariat stratégique annoncé le 30 octobre 2017, et le versement initial de 35 millions de dollars (28 millions d'euros) reçu de Roivant Science au titre

du partenariat stratégique annoncé le 12 février 2018, net de la contribution ferme de 25 millions de dollars (20,5 millions d'euros) de Poxel dans le cadre de cet accord. Le chiffre d'affaires reflète également la refacturation à Sumitomo Dainippon Pharma des coûts de développement de la phase III pour l'Imeglimine au Japon au cours de l'exercice 2018. Le paiement initial reçu de Sumitomo Dainippon Pharma et la refacturation des coûts de la phase III du programme Trials of IMeglimin for Efficacy and Safety (TIMES) sont comptabilisés selon l'avancement des coûts engagés dans ce programme.

### Compte de résultat

Poxel consacre l'essentiel de ses ressources financières à ses activités de recherche et développement (R&D), qui ont mobilisé au total 54,5 millions d'euros en 2018, contre 21 millions d'euros en 2017. Les dépenses de R&D de 2018 reflètent principalement les coûts de l'étude clinique de phase III du programme TIMES de l'Imeglimine, dont l'essentiel a été refacturé à Sumitomo Dainippon Pharma. Dans une moindre mesure, ces dépenses représentent également les coûts engagés par la Société dans le cadre des deux programmes cliniques du PXL770 et du PXL065 pour le traitement de la NASH. La hausse de 160 % des dépenses de R&D enregistrée en 2018 par rapport à l'année précédente s'explique principalement par le programme de phase III TIMES, qui a démarré fin décembre 2017.

Les frais de R&D sont nets du crédit d'impôt recherche (CIR), qui représente un produit de 3,6 millions d'euros en 2018, contre 3,1 millions d'euros en 2017.

Les frais généraux et administratifs s'élèvent à 7,5 millions d'euros en 2018, contre 6,2 millions d'euros en 2017.

Le résultat financier est positif et s'élève à 1,1 million d'euros en 2018, en comparaison avec une perte de 0,4 million d'euros en 2017. Le résultat financier de 2018 se compose de produits de placements et de gains de change.

Le résultat net de l'exercice clos au 31 décembre 2018 représente un bénéfice net de 13,5 millions d'euros, contre une perte nette de 22,3 millions d'euros en 2017.

#### Compte de résultat simplifié (en milliers d'euros)

	31/12/2018	31/12/2017
Chiffre d'affaires	74 605	5 290
Frais de recherche et de développement nets*	(54 540)	(20 973)
Frais généraux et administratifs	(7 527)	(6 219)
Résultat opérationnel	12 538	(21 902)
Résultat financier	1 064	(396)
Impôt sur le résultat	(77)	
Résultat net	13 525	(22 298)

\* Nets du crédit d'impôt recherche

Les procédures d'audit ont été réalisées et l'émission du rapport des commissaires aux comptes est en cours

### Trésorerie

Au 31 décembre 2018, la trésorerie et les équivalents de trésorerie s'élevaient à 66,7 millions d'euros (76,4 millions de dollars), contre 53,4 millions d'euros (64,1 millions de dollars) au 31 décembre 2017.

Ce montant comprend le versement initial et l'investissement de Roivant Sciences reçus en février 2018 pour un montant total de 50 millions de dollars, ainsi que l'acquisition des candidats-médicaments deutérés de DeuteRx pour un paiement initial de 8 millions de dollars.

**12.1.7.** Communiqué de presse du 1er avril 2019 : Poxel annonce le lancement du programme de phase Iia du PXL770, un activateur direct de l'AMPK, dans le traitement de la NASH

- Le programme de phase Iia comprendra deux études distinctes
- L'étude de phase Iia, qui évalue l'efficacité et l'innocuité du PXL770, a démarré. Ses résultats sont attendus au premier semestre 2020
- L'étude pharmacocinétique et pharmacodynamique (PK/PD) devrait démarrer au 2ème trimestre 2019. Ses résultats sont attendus au second semestre 2019

Le 1<sup>er</sup> avril 2019, Poxel, société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de traitements innovants des maladies métaboliques, dont le diabète de type 2 et la stéato-hépatite non alcoolique (NASH), annonce aujourd'hui le lancement de son programme clinique de phase Iia pour le PXL770, un activateur direct de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), dans le traitement de la NASH.

L'étude multicentrique de phase Iia, randomisée en double aveugle versus placebo en groupes parallèles, a démarré. Cette étude de 12 semaines évaluera l'efficacité et l'innocuité du PXL770 dans le traitement de la NASH. Dans le cadre de cet essai, trois dosages du PXL770 seront administrés versus placebo. Environ 100 patients souffrant de stéatose hépatique non alcoolique (nonalcoholic fatty liver disease ou NAFLD) et susceptibles d'être atteints de la NASH devraient être inclus dans cette étude qui sera réalisée aux États-Unis. Le critère principal de l'étude sera l'évolution de la masse grasse dans le foie, évaluée par résonance magnétique (MRI-PDFF). L'estimation par imagerie à résonance magnétique de la densité protonique de la fraction lipidique est un nouveau marqueur biologique utilisant l'imagerie et permettant de cartographier la masse lipidique de la totalité du foie. Cette étude évaluera également les effets du PXL770 sur d'autres marqueurs métaboliques et non métaboliques ainsi que son innocuité et sa tolérance. L'effet du PXL770 sur la lipogenèse de novo dans le foie et la tolérance au glucose sera aussi étudié. Les résultats de cette étude de phase Iia devraient être disponibles au premier semestre 2020.

En complément de l'étude de phase Iia, une étude distincte pharmacocinétique et pharmacodynamique (PK/PD) de 4 semaines devrait démarrer au 2ème trimestre 2019. Au cours de cette étude, le PXL770 sera administré à environ 32 patients. Cette étude évaluera le profil pharmacocinétique du PXL770 chez des patients souffrant de NAFLD et ses effets sur les paramètres hépatiques et métaboliques de la population cible. Les résultats de cette étude sont attendus au second semestre 2019.

« L'AMPK est un régulateur majeur du métabolisme énergétique et son activation devrait avoir des effets bénéfiques sur les maladies métaboliques telles que la NASH », a déclaré le Docteur Pascale Fouqueray, Vice-Président Exécutif, Directrice du Développement Précoce et Médecine Translationnelle chez Poxel. « Les résultats précliniques positifs, sur son mode d'action et son efficacité dans un modèle DIO-NASH, nous amènent à penser que le PXL770 bénéficie d'un positionnement unique pour traiter les causes sous-jacentes de ces pathologies hépatiques. Le PXL770 pourrait cibler spécifiquement chaque étape de la physiopathologie de la maladie dont l'inflammation et la fibrose au niveau du foie, tout en ayant des effets bénéfiques sur les pathologies associées, et en particulier les facteurs de risques cardiovasculaires ».

« Parce qu'il cible l'agent régulateur clé de l'énergie cellulaire, le PXL770 présente un profil unique et différencié des autres candidats-médicaments en cours de développement pour le traitement de la NASH », a déclaré Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. « Avec l'acquisition du PXL065, un inhibiteur du transporteur mitochondrial du pyruvate, nous avons renforcé notre présence dans la NASH et sommes l'une des rares sociétés de biotechnologies à mener deux programmes cliniques dans

*ce domaine thérapeutique. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, qui conduisent au développement et à la progression de la NAFLD et de la NASH, sont très complexes et soutiennent la nécessité de développer des traitements innovants agissant sur différentes cibles. Nos deux programmes administrés en monothérapie, de manière combinée, ou en association avec d'autres agents, pourraient offrir un traitement efficace de cette pathologie ».*

Poxel a récemment annoncé les résultats d'une étude de phase Ib à doses multiples et croissantes ainsi qu'une étude d'interaction médicamenteuse avec le PXL770 dans un communiqué de presse intitulé : « *Poxel annonce des résultats positifs de l'étude de phase Ib sur le PXL770 après administration à doses multiples et croissantes et l'analyse d'interaction médicamenteuse potentielle* ».

## **12.2. Tendances connues, incertitude, demande d'engagement ou événement raisonnablement susceptible d'influer sur les perspectives de la Société**

Néant

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

La Société ne communique pas de prévisions ou estimations de bénéfice.

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

### 14.1. Informations générales relatives aux fondateurs, dirigeants et Administrateurs

La Société est une société anonyme à Conseil d'administration dans laquelle les fonctions de Président et de Directeur Général sont dissociées.

Un descriptif résumé des principales stipulations des statuts de la Société et du règlement intérieur relatif au Conseil d'administration et aux comités spécialisés (les « **Comités** ») figure respectivement aux sections 21.2 « Acte constitutif et statuts » et 16.3 « Comités spécialisés » du présent document de référence.

#### 14.1.1. Composition du Conseil d'administration et des Comités

A la date du présent document de référence, le Conseil d'administration de la Société est composé comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Prénom, nom, fonction (nommés pour 3 années)	Administrateur indépendant	Date de nomination, de renouvellement et échéance du mandat
Pierre Legault Président du Conseil d'administration et administrateur	Non	Nomination: AG 29/01/2016 Echéance : AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2018
Thomas Kuhn Administrateur et Directeur Général	Non	Nomination: AG 23/06/2010 Renouvellements : AG 15/04/2014, AG 30/06/2017 Echéance : AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019
Thierry Hercend Administrateur	Non	Nomination: AG 23/06/2010 Renouvellements : AG 15/04/2014, AG 30/06/2017 Echéance : AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019
Khoso Baluch Administrateur	Oui	Nomination: AG 31/10/2012 Renouvellements : AG 15/04/2014, AG 30/06/2017 Echéance : AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019
Richard Kender Administrateur	Oui	Nomination: AG 08/01/2015 Renouvellement : AG 21/06/2018 Echéance : AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2020
Pascale Boissel Administrateur	Oui	Nomination: CA du 05/03/2015 (ratification AG 16/06/2015) Renouvellement : AG 30/06/2017 Echéance : AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019
Janice Bourque Administrateur	Oui	Nomination: AG 29/01/2016 Echéance : AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2018
Kumi Sato Administrateur	Oui	Nomination: AG 30/06/2017 Echéance : AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019

Thibaut Roulon Censeur	--	Nomination : AG 28/03/2014 Renouvellement : AG 30/06/2017 Echéance : AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019
---------------------------	----	--

Bpifrance Participations Représentant permanent : Laurent Higuere Censeur	--	Nomination : AG 25/07/2014 Renouvellement : AG 30/06/2017 Echéance : AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019
Bpifrance Investissement Représentant permanent : Olivier Martinez Censeur	--	Nomination: AG 30/06/2017 Echéance : AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019
Andera Partners Représentant permanent : Raphaël Wisniewski Censeur	--	Nomination: AG 30/06/2017 Echéance : AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019

A la date du présent document de référence, les Comités de la Société sont composés comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Nom, prénom, fonction	Comité d'Audit	Comité des rémunérations	Comité de Business Développement	Comité consultatif scientifique	Comité gouvernance et des nominations	Comité stratégique et de pricing
Pierre Legault Président du Conseil d'administration et administrateur	Membre	Membre	Membre	Membre	Membre	Membre
Thomas Kuhn Administrateur et Directeur Général	Membre*	Membre*	Membre	Membre	Membre*	Membre
Thierry Hercend Administrateur	--	--	--	Président	--	--
Khoso Baluch Administrateur	--	Président	Membre	Membre	--	
Richard Kender Administrateur	Membre	Membre	Président	--		Membre
Pascale Boissel Administrateur	Président	--	--	--	Membre	
Janice Bourque Administrateur	Membre	--	--	--	Président	
Kumi Sato Administrateur			Membre			

\* En qualité de censeur

Les administrateurs (les « **Administrateurs** ») sont nommés pour une durée de trois années renouvelable. Le Président est nommé pour la durée de son mandat d'administrateur.

La Société se conforme aux dispositions de l'article L. 225-37-4 6° du Code de commerce relatif à la politique de diversité appliquée aux membres du Conseil d'administration au regard de critères tels que l'âge, le sexe ou les qualifications et l'expérience professionnelle. En effet, les membres du Conseil d'administration viennent d'horizons divers, que ce soit en termes d'emplacement géographique (France, Etats-Unis, Japon, Canada), qu'en termes d'expérience. Les membres du Conseil d'administration sont des professionnels reconnus de l'industrie dans laquelle la Société exerce son activité et ont des compétences significatives en matière financière, stratégique et scientifique. L'objectif de la Société est de maintenir une politique de diversité en termes d'expérience et de parité des membres du Conseil d'administration dans le cadre du renouvellement futur des mandats des membres du Conseil d'administration ou de la nomination de nouveaux membres du Conseil

d'administration. Le Conseil d'administration a appliqué ces principes à la composition de ses comités notamment le Comité d'audit et le Comité de gouvernance et des rémunérations. Depuis l'assemblée générale ordinaire du 30 juin 2017, le Conseil d'administration de la Société compte huit membres, dont trois femmes. Enfin, la Société supporte une représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein des postes à plus forte responsabilité. En particulier, les femmes représentent environ 50 % des salariés de la Société dans les postes à plus forte responsabilité, représentant près de 10 % des effectifs.

Le Président du Conseil d'administration et le Directeur Général ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société.

Les adresses professionnelles des autres Administrateurs sont les suivantes :

- M. Thierry Hercend : 3 rue Angélique Verien, 92200 Neuilly-sur-Seine ;
- M. Khoso Baluch : 4439 Woods Edge Court, Chantilly, VA 20151, USA ;
- Mme Pascale Boissel : 31 avenue des cottages 69300 Caluire ;
- M. Richard Kender : 8775 W. Orchid Island Circle Vero Beach, Florida 32963 ;
- Mme Janice Bourque : Hercules Capital Inc 31 St. James Avenue, Suite 790 Boston, MA 02116 (USA) ;
- Mme Kumi Sato : Cosmo Public Relations Corporation, Azabukaisei Building., 1-8-10 Azabudai, Minato-ku, Tokyo 106-0041 Japan

L'expertise et l'expérience en matière de gestion de ces personnes résultent de différentes fonctions salariées et de direction qu'elles exercent et qu'elles ont précédemment exercées (se référer aux sections 14.1.2 « Autres mandats sociaux en cours et fonctions exercées au cours des 5 dernières années » et 14.1.3 « Biographie des Administrateurs » du présent document de référence).

Il n'existe entre les personnes listées ci-dessus aucun lien familial.

Aucune de ces personnes, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associée en sa qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;
- n'a fait l'objet d'une interdiction de gérer ;
- n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires.

#### **14.1.2.** Autres mandats sociaux en cours et fonctions

A la date du présent document de référence, les autres mandats sociaux en cours et fonctions exercés par les administrateurs, ainsi que les mandats sociaux ou fonctions exercés par les administrateurs au cours des 5 derniers exercices mais ayant pris fin, sont :

Nom	Mandats en cours		Mandats achevés au cours des 5 dernières années	
	Sociétés	Nature du mandat ou des fonctions	Sociétés	Nature du mandat ou des fonctions
Pierre Legault	Syndax Pharmaceuticals * Clementia Urovant Stone Sunny Isles Inc. Artios Pharma	Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil d'administration CEO Membre du Conseil d'administration	Prosidion Ltd OSI Pharmaceuticals, Inc. Forest Laboratories NPS Pharmaceuticals Regado Biosciences Oreo Real Estate Tobira Therapeutics Nephrogenex Iroko Pharmaceuticals Armo Biosciences Semprae	Président directeur général Directeur financier et trésorier Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil d'administration Membre du Conseil d'administration Président et membre du Conseil d'administration
Thomas Kuhn	Poxel Japan KK Poxel Inc	CEO Président	Néant	
Thierry Hercend	Andera Partners	Venture Partner	Oncoethix Genticel Complix Inotrem Gamamabs Greywolf	Membre du Conseil d'administration Président du Conseil de surveillance Membre du Conseil d'administration Président du Conseil d'administration Président du Conseil d'administration Membre du Conseil d'administration
Khoso Baluch	CorMedix *	CEO et membre du Conseil d'administration	Vedim Pharma S.A. (Espagne) UCB Pharma S.A. (Espagne) UCB Inc. (Etats-Unis)	Gérant Gérant Membre du Conseil d'administration, Senior vice Président et Président de la région Europe

Nom	Mandats en cours		Mandats achevés au cours des 5 dernières années	
	Sociétés	Nature du mandat ou des fonctions	Sociétés	Nature du mandat ou des fonctions
			<i>UCB Pharma Ab (Suède)</i>  <i>UCB A.E (Grèce)</i>  <i>UCB Pharma A.S (Norvège)</i>  <i>UCB Pharma Sp. z.o.o. (Pologne)</i>  <i>UCB Pharma Ltd</i>  <i>UCB</i>	<i>Président du Conseil d'administration</i>  <i>Président du Conseil d'administration</i>  <i>Président du Conseil d'administration</i>  <i>Président du Comité de direction</i>  <i>Membre du Conseil d'administration</i>  <i>Vice-président et président de la région EMEA d'UCB</i>
Richard Kender	Seres Therapeutics *  Abide Therapeutics	Membre du Conseil d'administration  Membre du Conseil d'administration	<i>INC Research</i>  <i>Merck &amp; Co. Inc</i>	<i>Membre du Conseil d'administration</i>  <i>Vice-Président</i>
Pascale Boissel	Enyo Pharma  Novadiscovery	CFO  CFO	<i>Bioaster</i>	<i>Directeur Général Délégué – Directeur administratif et financier</i>
Janice Bourque	Hercules Capital *  The Village Bank  Springboard Enterprises  TBS Technologies LLC  Forsyth Institute  Crystal Lake Conservancy  Hyde Community Center  173 Lincoln St Condo Association  Commodore Builders  Rhia Ventures	Managing Director, Life Sciences  Membre du Conseil d'administration  Membre du Comité Life Science  Membre du Comité consultatif  Membre du Conseil d'administration  Co-Président  Membre du Conseil d'administration  Trustee  Membre du Conseil d'administration  Member, Investment Advisory Board	Néant	

Nom	Mandats en cours		Mandats achevés au cours des 5 dernières années	
	Sociétés	Nature du mandat ou des fonctions	Sociétés	Nature du mandat ou des fonctions
Kumi Sato	COSMO	Président-directeur général	<i>Néant</i>	

(\*) : Sociétés cotées en France et/ou à l'étranger

### 14.1.3. Biographies des Administrateurs



#### **Pierre Legault**

*Président du Conseil d'administration*

Pierre Legault est administrateur de la Société depuis janvier 2016 et Président du Conseil d'administration depuis mars 2016. Il travaille depuis plus de 35 ans dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique. Pierre Legault est également administrateur de la société Artio Pharma depuis février 2018. Il est également administrateur des sociétés Syndax Pharmaceuticals and Clementia. Auparavant, il était administrateur, entre autres, des sociétés Tobira Therapeutics, Armo Biosciences, NPS Pharmaceuticals, Forest Laboratories, Regado Biosciences, Iroko Pharmaceuticals, Cyclacel Pharmaceuticals, Eckerd Pharmacy et NephroGenex, une société biotechnologique spécialisée dans le traitement des maladies rénales, dans laquelle il était également président-directeur général de 2012 à 2016. De 2010 à 2012, il occupa les fonctions de président-directeur général de la société Prosidion Ltd., spécialisée dans le traitement du diabète et de l'obésité. De 2009 à 2010, il fut vice-président exécutif, directeur financier et trésorier de la société OSI Pharmaceuticals. M. Legault fut également président de la société Eckerd Pharmacies et vice-président exécutif de Rite Aid Corporation. Entre 1989 et 2005, il occupa différentes fonctions, telle que président et directeur financier de différentes entités du groupe Sanofi-Aventis. M. Legault détient un MBA en marketing de l'université de McGill et un *Bachelor* d'HEC. Il a également étudié à la Harvard Business School.



#### **Thomas KUHN**

*Directeur Général, Administrateur*

Thomas Kuhn a rejoint Merck KGaA en 2000, où il a occupé plusieurs postes dans le développement clinique, principalement dans l'aire thérapeutique du Diabète de type 2, et a notamment eu la responsabilité de partenariats avec des laboratoires pharmaceutiques japonais. Entre 2004 et 2007, il a dirigé la R&D globale de Merck, avec deux produits en phase 2 clinique, et sur tous les projets de Life Cycle Management, principalement pour Glucophage® qui est le traitement de référence actuel du diabète.

Après l'acquisition de Serono en 2007, Thomas Kuhn a fait partie de l'équipe qui a reconsidéré la stratégie de Merck Serono de désinvestissement de l'aire thérapeutique du Diabète. Thomas Kuhn a initié et concrétisé le projet de transfert des actifs de Merck Serono en développement dans le Diabète

dans une nouvelle entité juridique nommée Poxel. Depuis ce transfert, Thomas Kuhn est le Directeur Général de Poxel.

Thomas Kuhn est pharmacien (Université Lyon 1) et a un MBA de Ashridge University (UK).



### **Thierry HERCEND**

*Administrateur*

Docteur en médecine et docteur en immunologie, Thierry Hercend a acquis plus de trente ans d'expérience dans le secteur académique et l'industrie pharmaceutique dans des domaines thérapeutiques variés, dont l'oncologie et les maladies inflammatoires. Thierry Hercend est depuis 2006 Venture Partner au sein d'Andera Partners. De 2002 à 2005, Thierry Hercend a été vice-président en charge du domaine thérapeutique oncologie pour Aventis. De 1998 à 2002, Thierry Hercend a été vice-président (Europe) pour la recherche chez Vertex Pharmaceuticals. Il est entré dans l'industrie pharmaceutique en 1990 chez Roussel-Uclaf comme directeur du domaine thérapeutique immunologie puis directeur scientifique de la division santé.

Avant de rejoindre le secteur de l'industrie, Thierry Hercend a été chef de service, responsable du laboratoire d'Hémo-Immunologie de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif, France), directeur de l'unité INSERM U333 dédiée à l'immunologie des tumeurs et professeur d'immunologie à la faculté de Médecine-Paris XI.

Thierry Hercend est auteur de plus 120 publications dans les domaines de l'oncologie, des maladies auto-immunes et de la transplantation.



### **KHOSO BALUCH**

*Administrateur indépendant*

Khoso Baluch est administrateur de la Société depuis 2012. Il a quitté ses fonctions de senior vice-président et président de la région Europe d'UCB, une société biopharmaceutique internationale en 2016, après y avoir travaillé depuis 2008. Avant de rejoindre UCB, Khoso Baluch a travaillé pour Eli Lilly & Co pendant 24 ans, occupant diverses fonctions à travers l'Europe, le Moyen-Orient et les Etats-Unis au sein de la Direction Générale, en tant que responsable du business développement, de l'accès au marché ou encore du leadership produit. De 2002 à 2008, Khoso Baluch a par ailleurs été nommé vice-président de l'unité américaine "Diabète et santé familiale" dans le cadre des fonctions qu'il a occupées chez Lilly. Il a également été membre du Conseil au sein de la division de l'Indiana de la Fondation américaine de la recherche sur le diabète juvénile. Khoso Baluch a en outre fait partie du Conseil consultatif de l'industrie nationale au sein de l'Association américaine du diabète et du Comité exécutif de la Fédération mondiale des annonceurs (FMA). Il détient un *Bachelor of Sciences Degree* de l'université *City of London* et un MBA de l'université de Cranfield.



**Richard Kender**

*Administrateur indépendant*

Rich Kender est administrateur de la Société depuis 2015. M. Kender a rejoint Merck & Co., Inc. en 1978, et a occupé les fonctions de vice-président du département « *Corporate Development* » de Merck de 1996 à 2000. En 2000, il a été promu senior vice-président et ses responsabilités furent étendues pour inclure le « *Corporate Licensing and Worldwide Business Development* », d'où il gérait les départements « *Mergers and Acquisitions, Licensing, Financial Evaluation and Analysis and Global Competitive Intelligence* ». M. Kender quitta Merck en septembre 2013. M. Kender est actuellement administrateur et membre du comité d'audit de Seres Therapeutics et administrateur de Abide Therapeutics. Il détient un *Bachelor of Science degree* en comptabilité de l'université de Villanova et un *M.B.A* de l'université de Fairleigh Dickinson.



**Pascale Boissel**

*Administrateur indépendant*

Pascale Boissel est administrateur de la Société depuis 2015. Elle est également Directrice Financière et Administrative d'EnyoPharma, une société française biotechnologique spécialisée dans le traitement des maladies du foie et étudiant également d'autres aires thérapeutiques par une approche originale inspirée par le biomimétisme. Elle assiste également de petites sociétés de biotechnologie et des projets en *LifeSciences* dans leur stratégie financière et leurs opérations parmi lesquels Novadiscovery, une société développant des modèles et simulations InSilico afin d'accélérer l'identification et le développement de nouveaux médicaments. Auparavant, elle était la Directrice Générale Déléguée et la Directrice Financière et Administrative de l'institut BIOASTER, une organisation à but non-lucratif qui développe des programmes de recherche collaboratifs dans le champ des maladies infectieuses et la microbiologie. Elle occupait ses fonctions depuis 2012. De 2009 à 2012, Madame Boissel a été Directrice Financière, d'Ipsogen, une société de diagnostic moléculaire. Elle détient un *M.B.A* d'HEC (Paris) et est également expert-comptable.



**Janice Bourque**

*Administrateur indépendant*

Janice Bourque est administrateur de la Société depuis janvier 2016. Elle occupa les fonctions de dirigeant de la société Life Sciences of Hercules Capital Inc., une société de finances spécialisée dans les technologies et les sciences de la vie depuis 2010. De 2009 à 2010, Mme Bourque fut consultante pour la société Commons Capital, où elle réalisa des levées de fonds. De 2005 à 2009, elle occupa les fonctions de senior vice-président et directeur groupe du département sciences de la vie de la banque Comerica à Boston (Massachusetts). Mme Bourque fut aussi président-directeur général du Conseil Biotechnologique du Massachusetts, la plus vieille association spécialisée dans le commerce des biotechnologies du monde, dont elle contribué fortement à la croissance de 1992-2004. Mme Bourque est actuellement administrateur et membre des comités d'audit, de gouvernance et des rémunérations de la banque Village. Mme Bourque détient un *M.B.A.* en finances et comptabilité de l'université du New Hampshire ainsi qu'un Bachelor en science vétérinaire.



**Kumi Sato**

*Administrateur indépendant*

Kumi Sato est administrateur de Poxel SA depuis juin 2017. Kumi Sato préside et dirige depuis plus de 30 ans COSMO Public Relations Corporation, un cabinet de communication stratégique et de relations publiques, basé à Tokyo et spécialisé dans le secteur de la santé par le biais de sa division COSMO Healthcare. Avant d'accéder à la présidence de l'entreprise, en 1987, elle a fondé COSMO International, un cabinet de conseil stratégique destiné aux entreprises japonaises cherchant à s'implanter sur le marché américain. Elle a occupé des fonctions prestigieuses, telles que Présidente et Fondatrice de Women Japan.com et Administratrice indépendante de Rokko & Associates Inc. En 2010, elle a fondé BioCube, un groupe de réflexion sur le système de santé japonais et d'autres sujets liés aux biotechnologies. Elle est actuellement conseillère pour le Global Health Innovative Technology Fund à Tokyo, conférencière à la Graduate School of Business Breakthrough University et Présidente honoraire de la chambre de commerce américaine au Japon. Elle est en outre co-présidente du Global Council for the Asia Society, basé à New York. Elle a débuté sa carrière au sein du cabinet McKinsey & Co. à New York et elle a obtenu un Bachelor of Arts de Wellesley College dans le Massachusetts en études orientales.

## 14.2. Conflits d'intérêts au niveau des organes d'administration et de la direction générale

Le Président, le Directeur Général et la totalité des Administrateurs sont actionnaires, directement ou indirectement, de la Société et/ou titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société (se référer à la section 15.3 « Bons de Souscription d'Actions, Stock Options et Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise » et au chapitre 18 « Principaux actionnaires » du présent document de référence).

Il existe des conventions entre apparentés décrites aux sections 16.2 « Contrats de service entre les Administrateurs et la Société » et 19.3 « Rapports spéciaux des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées » du présent document de référence.

A la connaissance de la Société et sous réserve des intérêts personnels liés aux conventions présentées à la section 16.2 « Contrats de service entre les Administrateurs et la Société » du présent document de référence, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou autres devoirs des personnes composant les organes d'administration, de direction et de la direction générale, telles que visées à la section 14.1 « Informations générales relatives aux fondateurs, dirigeants et Administrateurs » du présent document de référence ci-dessus.

Il n'existe pas, à la connaissance de la Société, de pacte ou accord conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres aux termes desquels l'un des Administrateurs ou l'un des dirigeants de la Société ait été nommé, ou prévoyant une restriction applicable aux personnes visées à la section 14.1 « Informations générales relatives aux fondateurs, dirigeants et Administrateurs » du présent document de référence concernant la cession éventuelle de leur participation dans le capital social de la Société.

## **15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES**

### **15.1. Rémunérations des Administrateurs et dirigeants**

L'information est établie en se référant au Code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été publié en décembre 2009 par Middlenext, mis à jour en septembre 2016 et validé en tant que code de référence par l'AMF.

Les tableaux relevant de la « Position - recommandation AMF n°2009-16 » du 13 avril 2015 sont présentés ci-dessous.

**Tableau n°1 : Tableaux de synthèse des rémunérations et des BSA et BSA attribués à chaque dirigeant mandataire social**

<b>Tableau de synthèse des rémunérations et des bons de souscription d'actions (BSA) et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués à chaque dirigeant mandataire social</b>		
	<b>Exercice 2017</b>	<b>Exercice 2018</b>
<b>Monsieur Pierre Legault, Président du Conseil d'administration</b>		
Honoraires dues au titre de l'exercice	140 000 €	125 000 €
Jetons de présence	3 000 €	- €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice		
Valorisation des options attribués au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	39 353 €	94 737 €
Valorisation des actions attribuées gratuitement (détaillées au tableau 6)		
<b>Total</b>	<b>182 353 €</b>	<b>219 737 €</b>
<b>Monsieur Thomas Kuhn, Directeur général</b>		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	337 607 €	302 536 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice		
Valorisation des options attribués au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	151 864 €	
Valorisation des actions attribuées gratuitement (détaillées au tableau 6)		130 587 €
<b>Total</b>	<b>489 471 €</b>	<b>433 123 €</b>

**Tableau n°2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social**

Les tableaux suivants présentent les rémunérations dues aux mandataires sociaux dirigeants au titre des exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018 et les rémunérations perçues par ces mêmes personnes au cours de ces mêmes exercices.

	Exercice 2017		Au 31 décembre 2018	
	montants	montants	montants	montants
	dus <sup>(1)</sup>	versés <sup>(2)</sup>	dus <sup>(1)</sup>	versés <sup>(2)</sup>
<b>Monsieur Pierre Legault, Président du Conseil d'administration</b>				
Rémunération fixe	110 000 €	99 250 €	125 000 €	145 750 €
Rémunération variable				
Rémunération exceptionnelle	30 000 €			
Jetons de présence	3 000 €			3 000 €
Avantages en nature				
<b>TOTAL</b>	<b>143 000 €</b>	<b>99 250 €</b>	<b>125 000 €</b>	<b>148 750 €</b>
<b>Monsieur Thomas Kuhn, Directeur général</b>				
Rémunération fixe (3)	191 147 €	191 147 €	205 883 €	205 883 €
Rémunération variable (5)	90 795 €	46 453 €	87 500 €	90 795 €
Rémunération exceptionnelle	50 000 €			
Jetons de présence				
Avantages en nature (4)	5 665 €	5 665 €	9 153 €	9 153 €
<b>TOTAL</b>	<b>337 607 €</b>	<b>243 265 €</b>	<b>302 536 €</b>	<b>305 831 €</b>

- (1) Au titre de l'exercice.
- (2) Au cours de l'exercice.
- (3) La rémunération du Directeur Général est prévue au titre de son contrat de management (se référer aux sections 16.2.1 « Contrat de management avec Thomas Kuhn, Administrateur et Directeur Général », 19.2 « Conventions significatives conclues avec des apparentés » et 19.3 « Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées » du présent document de référence). Le bonus du Directeur Général (rémunération variable d'un montant maximum de 50% de la rémunération fixe) reposait sur un plan d'objectifs précis (critères quantitatifs et critères qualitatifs) correspondant à des objectifs communs à l'ensemble des salariés. Ces objectifs sont majoritairement assis sur le respect des délais dans la réalisation de certaines études cliniques et l'obtention de financements dilutifs et non dilutifs. Les rémunérations variables sont versées au cours de l'exercice N+1.
- (4) Les avantages en nature correspondent à une assurance GSC.
- (5) La rémunération variable du Directeur Général au titre de l'exercice 2018 sera versée en une fois, sous réserve de l'approbation de l'Assemblée Générale du 9 mai 2019.

**Tableau n°3 : Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non-dirigeants**

Mandataires sociaux non dirigeants	Rémunérations	Montants versés au cours de l'exercice 2017 (1)	Montants versés au 31 décembre 2018
Monsieur Khoso Baluch	Jetons de présence	47 500 €	61 250 €
	Autres éléments (2)	33 274 €	41 797 €
Madame Pascale Boissel	Jetons de présence	42 629 €	53 250 €
	Autres éléments (2)	33 274 €	56 443 €
Monsieur Rich Kender	Jetons de présence	57 035 €	64 250 €
	Autres éléments (2)	33 274 €	41 797 €
Madame Janice Bourque	Jetons de présence	44 500 €	51 250 €
	Autres éléments (2)	33 274 €	56 762 €
Madame Kumi Sato	Jetons de présence	9 000 €	42 750 €
	Autres éléments (2)	66 064 €	72 096 €
Monsieur Thierry Hercend	Jetons de présence	27 750 €	44 500 €
	Autres éléments (2)	33 274 €	41 797 €

(1) L'assemblée générale du 21 juin 2018 a décidé l'octroi d'une enveloppe de jetons de présence de 380 000 €. Le Conseil d'administration tenu le 25 janvier 2018 a décidé l'attribution de jetons de présence au profit des Administrateurs indépendants et M. Thierry Hercend à hauteur de 35 000 € au titre de l'exercice 2018. En sus de cette rémunération des jetons de présence sont attribués aux Administrateurs en fonction de leur participation aux comités du Conseil comme suit :

Comité d'audit : Président 15 000 €, membre 10 000 € ;

Comité de Business Development : Président 15 000 €, membre 10 000€ ;

Comité des rémunérations : Président 12 000 €, membre 8 000€ ;

Comité consultatif scientifique : Président 12 000 €, membre 8 000 € ;

Comité de gouvernance et des nominations : Président 8 000 €, membre 5 000 € ;

*Pricing and Strategic Committee*: 1000 € par réunion.

(2) Les sommes dues par la Société au titre des « Autres éléments » à Pascale Boissel, Janice Bourque, Richard Kender, Thierry Hercend, Khoso Baluch et Kumi Sato pour les exercices 2017 et 2018 sont liées à la valorisation des Bons de Souscription d'Actions qu'ils ont souscrit au cours de l'exercice et qui sont décrits à la section 21.1.4.1 « Plan de Bons de Souscription d'Actions ».

**Tableau n°4 : BSA, Stock Options ou BSPCE attribués à chaque dirigeant mandataire social par la Société ou toute société de son Groupe durant les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018.**

Mandataires sociaux dirigeants	Date de l'attribution	Nature des bons (BSA, SO ou BSPCE)	Valorisation des bons selon la méthode Black & Scholes (en euros)	Nombre de bons attribués	Prix de souscription par action	Date d'expiration
Pierre Legault	25-janv-18	Stock-Option	3,27 €	30 000	6,79 €	30-juin-27
Pierre Legault	27-janv-17	Stock-Option	3,15 €	12 500	6,76 €	27-janv-27
Thomas Kuhn	30-juin-17	BSPCE	3,04 €	50 000	7,26 €	30-juin-27
<b>TOTAL</b>				<b>92 500</b>		

**Tableau n° 5 : BSA ou BSPCE exercés par chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018**

Néant

**Tableau n°6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018**

Nom du mandataire social	N° et date du plan (1)	Nombre d'actions attribuées durant l'exercice	Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés (2)	Date d'acquisition définitive potentielle	Date de disponibilité	Conditions de performance
Thomas Kuhn	Plan 2018, CA du 25 janvier 2018	33 300	130 587	11 100 : 25 janvier 2019 11 100 : 25 janvier 2020 11 100 : 25 janvier 2021	11 100 : 25 janvier 2020 11 100 : 25 janvier 2020 11 100 : 25 janvier 2021	OUI (3)

(1) Date d'attribution des actions gratuites (« **Actions Gratuites** » ou « **AGA** ») (date du conseil d'administration)

(2) Valeur des actions lors de leur attribution telle que retenue dans le cadre de l'application d'IFRS2, après prise en compte notamment d'une éventuelle décote liée à des critères de performance et à la probabilité de présence dans la société à l'issue de la période d'acquisition, mais avant étalement au titre d'IFRS 2 de la charge sur la période d'acquisition.

(3) Les Actions Gratuites ont été attribuées à Thomas Kuhn sous réserve de la réalisation de conditions de performance déterminées par le Conseil d'administration selon un plan triennal.

**Tableau n°7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018**

Néant

**Tableau n°8 : Historique des attributions de BSA ou de BSPCE attribués aux mandataires sociaux**

Se référer aux tableaux figurant aux sections 21.1.4.1 « Plan de Bons de Souscription d'Actions » et 21.1.4.2 « Plan de BSPCE » du présent document de référence.

**Tableau n°9 : BSA ou BSPCE consentis aux 10 premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et bons exercés par ces derniers**

	2018		2017	
	BSA	BSPCE	BSA	BSPCE
Date du conseil d'administration	N/A	N/A		30 juin 2017 31 mars 2017
Prix moyen pondéré				6,53 €
Nombre de droits consentis au cours de chacun de ces exercices aux dix salariés du Groupe attributaires du plus grand nombre de droits ainsi consentis à la date du 31 décembre 2018	0	0	0	185 000
Nombre de droits exercés au cours de chacun de ces exercices par les dix salariés du Groupe attributaires du plus grand nombre de droits ainsi exercés à la Date du du 31 décembre 2018	0	0	0	3 200

**Tableau n°10 : Historique des attributions d'actions gratuites.**

Se référer à la section 21.1.4.4 « Plan d'Actions Gratuites ».

## Tableau n° 11

Le tableau suivant apporte des précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants :

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonction		Indemnités relatives à une clause de non-concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
<b>Monsieur Pierre Legault, Président du Conseil d'Administration</b>		X		X		X		X
	Date de début de mandat : Assemblée générale du 29 janvier 2016 Date de fin de mandat : Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018							
<b>Monsieur Thomas Kuhn, Directeur général et administrateur</b>		X		X		X		X
	Date de début de mandat : Assemblée générale du 30 juin 2017 (renouvellement) Date de fin de mandat : Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019							

\* Thomas Kuhn bénéficie d'une assurance mandataire social GSC.

## 15.2. Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages au profit des Administrateurs et dirigeants

La Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux.

La Société n'a pas versé de primes d'arrivée ou de départ aux mandataires sociaux.

## 15.3. Bons de Souscription d'Actions, Bons de Souscription de Parts de Créateur d'Entreprise, Stock-Options et Actions Gratuites

Administrateur et dirigeant concerné	BSA Administrateurs	BSA 31 10 2012	BSA 25 07 2014	BSA 16 06 2015	BSA 29 01 2016	BSA 31 03 2016	SO 23 11 2016	BSA 27 01 2017	SO 27 01 2017	BSPCE 2017-2	BSA 30 06 2017	BSA 2018	SO 2018	AGA 2018	Nombre d'actions susceptibles d'être émises au résultat de ces droits
<b>Pierre Legault</b> <i>Président du Conseil d'administration à partir du 1er avril 2016</i>					42 500	42 500	150 000		12 500				30 000		277 500
<b>Thierry Hercend</b> <i>Président du Conseil d'administration jusqu'au 31 mars 2016</i>	4500(1)	2 875						12 500				15 000			175 000
<b>Thomas Kuhn</b> <i>Directeur Général</i>										50 000				33 300	83 300
<b>Mohammed Khoso Baluch</b> <i>Administrateur indépendant</i>		2 125						12 500				15 000			70 000
<b>Richard Kender</b> <i>Administrateur indépendant</i>			42 500					12 500				15 000			70 000
<b>Pascale Boissel</b> <i>Administrateur indépendant</i>				42 500				12 500				15 000			70 000
<b>Janice Bourque</b> <i>Administrateur indépendant</i>					42 500			12 500				15 000			70 000
<b>Kumi Sato</b> <i>Administrateur indépendant</i>											25 000	15 000			40 000
<b>TOTAL</b>	4 500	5 000	42 500	42 500	85 000	42 500	150 000	62 500	12 500	50 000	25 000	90 000	30 000	33 300	855 800

(1) Le nombre d'actions susceptibles d'être émises au résultat de ces droits est présenté après division du nominal de l'action par 20, décidée en mars 2014 par l'Assemblée générale.

Se référer aux sections 21.1.4.1 « Plan de Bons de Souscription d'Actions », 21.1.4.2 « Plan de BSPCE », 21.1.4.3 « Plan d'Options de Souscription d'Actions » et 21.1.4.4 « Plan d'Actions Gratuites » du présent document de référence pour obtenir le détail des modalités et conditions d'exercice des différentes catégories de BSA, BSPCE, SO et AGA.

#### 15.4. Eléments de rémunérations et avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison ou postérieurement à la cessation des fonctions de dirigeants de la Société

Néant

#### 15.5. Prêts et garanties accordés aux dirigeants

Néant

#### 15.6. Principes et composantes de la rémunération et avantages des dirigeants mandataires sociaux exécutifs au titre de l'exercice 2019

##### 15.6.1. Principes généraux en matière de rémunération des dirigeants mandataires sociaux exécutifs

Les principes généraux de la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux exécutifs sont décidés par le Conseil d'administration sur proposition du Comité des Rémunérations.

La politique de rémunération prend en compte les principes suivants conformément aux règles élaborées au sein du Code Middlednext auquel la Société a adhéré :

- **L'exhaustivité de la rémunération** présentée : l'ensemble des éléments de la rémunération est retenu dans l'appréciation globale de la rémunération ; ceux-ci sont clairement motivés,
- Le **principe d'équilibre et de cohérence** : le Comité des Rémunérations veille à l'équilibre et à la cohérence des rémunérations afin que celles-ci correspondent à l'intérêt général de l'entreprise,
- La **lisibilité des règles** : les règles doivent être simples et transparentes ; les critères de performance utilisés pour établir la partie variable de la rémunération, ou le cas échéant, pour l'attribution d'options ou d'Actions Gratuites doivent être en lien avec la performance de l'entreprise, correspondre à ses objectifs, être exigeants, explicables et, autant que possible, pérennes,
- La **mesure** : la détermination de la rémunération doit réaliser un juste équilibre et tenir compte à la fois de l'intérêt général de l'entreprise, des pratiques du marché et des performances des dirigeants,
- La **transparence** : l'information annuelle des actionnaires sur l'intégralité des rémunérations et des avantages perçus par les dirigeants est effectuée de façon transparente conformément à réglementation applicable,
- Le Conseil d'administration et le Comité des Rémunérations respectent le **principe de comparabilité** (benchmark). Les rémunérations sont appréciées dans le contexte du marché de

référence dans la limite des particularités des missions, de la responsabilité assumée, des résultats obtenus et du travail effectué par les dirigeants mandataires sociaux exécutifs.

Au 31 décembre 2018, les dirigeants mandataires sociaux exécutifs sont :

- Monsieur Pierre Legault, Président du Conseil d'administration ; et
- Monsieur Thomas Kuhn, Directeur Général.

La structure de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux exécutifs est revue chaque année par le Conseil d'administration qui en fixe les différents éléments, sur les recommandations du Comité des Rémunérations.

Le Conseil d'administration, lors de sa réunion en date du 25 janvier 2018, a décidé d'une augmentation des éléments de la rémunération fixe des dirigeants mandataires sociaux exécutifs, cette structure assurant un lien avec la performance de l'entreprise et le maintien de l'équilibre entre la performance court terme et moyen terme. En particulier, le Conseil d'administration a décidé d'une augmentation des éléments de la rémunération fixe du Président du Conseil d'administration liée à son rôle actif au sein de la Société et à une contribution plus importante de sa part au regard du développement de l'activité de la Société.

#### **Rémunération fixe**

La rémunération fixe annuelle de Messieurs Pierre Legault et Thomas Kuhn est déterminée par le Conseil d'administration sur les recommandations du Comité des Rémunérations.

A ce titre, il convient de rappeler que Monsieur Pierre Legault en qualité de Président du Conseil d'administration et Monsieur Thomas Kuhn en qualité de Directeur Général, perçoivent une rémunération au titre de l'exercice 2019 (laquelle s'élèvera pour M. Legault à 160.000 €).

Par ailleurs, dans l'hypothèse de la nomination d'un ou plusieurs nouveaux Président, Directeur Général ou Directeurs Généraux Délégués, les principes exposés ci-dessus seraient applicables pour la détermination de leur politique de rémunération, étant précisé que le montant pourrait être adapté en fonction du profil, de l'expérience ou encore du niveau de responsabilité du nouveau dirigeant mandataire social exécutif.

#### **Rémunération variable**

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

Les règles de fixation de cette rémunération sont par ailleurs cohérentes avec la stratégie de l'entreprise. Les modalités de la rémunération variable annuelle sont intelligibles pour l'actionnaire et donnent lieu chaque année à une information claire et exhaustive dans le rapport annuel.

Les indicateurs pris en compte pour la détermination de la part variable et le niveau des objectifs à atteindre sont définis chaque année par le Conseil d'administration sur les recommandations du Comité des Rémunérations au début de la période de référence à laquelle ils s'appliquent.

Dans le cadre de la détermination de la part variable de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux exécutifs, le Conseil d'administration a arrêté des indicateurs de performance financière, dans leurs objectifs et leur pondération pour 2019.

Il est précisé que le versement de toute rémunération variable des dirigeants mandataires sociaux exécutifs ne peut être réalisé que sous réserve de l'approbation des actionnaires en application de l'article L. 225-100 du Code de commerce

### *Président du Conseil d'administration - Monsieur Pierre Legault*

Monsieur Pierre Legault ne bénéficie au titre de son mandat de Président du Conseil d'administration d'aucune rémunération variable pour l'année 2019.

### *Directeur Général - Monsieur Thomas Kuhn*

La rémunération variable annuelle cible de Monsieur Thomas Kuhn est soumise à des critères de performance dont les objectifs sont fixés chaque année. Elle correspond à un pourcentage maximum du montant de sa rémunération fixe déterminé annuellement par le Conseil d'administration sur les recommandations du Comité des Rémunérations.

Les critères de performance retenus pour la détermination de la rémunération variable sont élaborés sur un plan d'objectifs précis basés sur des critères quantitatifs et qualitatifs, qui correspondent à des objectifs communs à l'entreprise. Ces objectifs sont assis sur le développement du portefeuille de produits de la Société, le financement de la Société ainsi que sur l'accomplissement de diverses étapes clés en matière de recherche et développement.

Le niveau d'objectif fixé pour chacun des critères est une information stratégique et économiquement sensible qui ne peut être rendue publique.

Dans l'hypothèse de la nomination d'un nouveau dirigeant mandataire social exécutif, ces mêmes principes auront vocation à s'appliquer, étant précisé qu'en cas de nomination intervenant au cours du second semestre d'un exercice, l'appréciation de la performance s'effectuera de manière discrétionnaire par le Conseil d'administration.

### **Rémunération à long terme et exceptionnelle**

#### Rémunération à long terme

Au titre de son mandat de Président du Conseil d'administration, il est précisé que Monsieur Pierre Legault a reçu, au titre des exercices 2018 et 2019, une rémunération allouée sous forme d'Options de Souscription d'Actions, conformément aux recommandations du Code Middlenext.

Au titre de son mandat de Directeur général, Monsieur Thomas Kuhn a bénéficié au titre des exercices 2018 et 2019 de plans d'attribution gratuite d'actions.

#### Rémunération exceptionnelle

Le Conseil d'administration peut discrétionnairement accorder aux dirigeants mandataires sociaux exécutifs en fonction ou nommés en cours d'exercice, une rémunération exceptionnelle dans certaines circonstances particulières et dans le respect des principes exposés par le Code Middlenext, étant précisé que son versement ne pourra être réalisé que sous réserve de l'approbation des actionnaires en application de l'article L. 225-100 du Code de commerce.

### **Jetons de présence**

Il est précisé par le Conseil d'administration que Monsieur Pierre Legault, contrairement à Monsieur Thomas Kuhn, perçoit des jetons de présence au titre de sa participation au sein de certains comités spécialisés du Conseil d'administration.

### **Indemnités ou avantages dus à raison de la rupture des fonctions des dirigeants mandataires sociaux exécutifs**

Aucun dirigeant mandataire social exécutif ne bénéficie au titre de son mandat d'une indemnité liée à un départ contraint ou à une clause de non-concurrence.

### **Contrat de travail**

Aucun des dirigeants mandataires sociaux exécutifs ne dispose d'un contrat de travail.

### **Avantages en nature**

Par ailleurs, Monsieur Thomas Kuhn bénéficie d'une assurance mandataire social GSC. Monsieur Pierre Legault ne bénéficie pas d'une telle assurance mandataire social GSC.

### **Régime de retraite supplémentaire**

Aucun dirigeant mandataire social exécutif ne bénéficie au titre de son mandat d'un régime de retraite supplémentaire.

### **Assurance responsabilité civile des dirigeants mandataires sociaux exécutifs**

Monsieur Pierre Legault ainsi que Monsieur Thomas Kuhn bénéficient d'une assurance responsabilité civile des dirigeants mandataires sociaux exécutifs.

## **15.6.2. Structure de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux exécutifs pour l'année 2018**

Conformément à l'article L. 225-100 du Code de commerce, l'Assemblée Générale statue sur les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués au titre de l'exercice antérieur par des résolutions distinctes pour le Président du Conseil d'administration et le Directeur Général. L'Assemblée Générale doit approuver explicitement le versement des éléments de rémunérations variables ou exceptionnels.

Il sera ainsi proposé à la prochaine Assemblée Générale prévue le 9 mai 2019 de statuer sur les éléments de rémunération versés ou attribués au titre de l'exercice 2018 au Président du Conseil d'administration et au Directeur Général, tels qu'exposés ci-dessous.

Au titre de l'exercice 2018, Monsieur Pierre Legault, Président du Conseil d'administration depuis le 31 mars 2016, a bénéficié d'une rémunération pour un montant total de 125.000 €. Par ailleurs, le Conseil d'administration en date du 25 janvier 2018 lui a attribué 30.000 options donnant droit à la souscription d'actions pour un prix de souscription de 6,79 € par action. Il ne bénéficie pas d'avantages en nature et n'a pas conclu de contrat de travail avec la Société.

Monsieur Thomas Kuhn, Directeur Général, s'est vu attribuer une rémunération fixe d'un montant total de 205.883 € et une rémunération variable d'un montant total de 87.500 € correspondant à l'atteinte partielle des objectifs fixés par le Conseil d'administration. Il a bénéficié au cours de l'exercice 2018 d'avantages en nature pour un montant total de 9.153 € au titre d'une assurance mandataire social GSC. Le Conseil d'administration en date du 25 janvier 2018 lui a attribué 33.300 Actions Gratuites soumises à des conditions de performance dans les trois prochaines années. Il n'a pas conclu de contrat de travail avec la Société.

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

### 16.1. La Société est une société anonyme à Conseil d'administration.

Par décision en date du 23 juin 2010, le Conseil d'administration a décidé de dissocier les fonctions de Président et de Directeur Général. Pierre Legault est Président du Conseil d'administration depuis le 31 mars 2016. Thomas Kuhn représente la Société à l'égard des tiers en qualité de Directeur Général.

La composition détaillée du Conseil d'administration ainsi que les dates d'échéance des mandats des membres du Conseil d'administration figurent à la section 14.1.1 « Composition du Conseil d'administration et des Comités » du présent document de référence.

Le mandat d'administrateur de Richard Kender arrivant à expiration à l'issue de l'Assemblée générale du 21 juin 2018, il a été décidé par l'Assemblée générale de la Société du 21 juin 2018 de renouveler son mandat d'administrateur pour une durée de trois ans, soit jusqu'à l'issue de l'Assemblée Générale à tenir en 2021 appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni 11 fois. Le taux de présence moyen des Administrateurs est de 95,46 %.

### 16.2. Contrats de service entre les Administrateurs et la Société

La Société est liée à certains de ses mandataires sociaux par les contrats suivants (se référer à la section 19.2 « Conventions significatives conclues avec des apparentée »).

#### 16.2.1. Contrat de management avec Thomas Kuhn, Administrateur et Directeur Général

Ce contrat, préalablement autorisé par le Conseil d'administration réuni le 28 mars 2014, a été conclu en date du 28 mars 2014. Il définit les conditions d'exercice du mandat social de Thomas Kuhn en qualité de Directeur Général de Poxel en prévoyant notamment :

- des limitations de pouvoirs ;
- les conditions de la cessation de ses fonctions, notamment en mettant en place un préavis de 4 mois pouvant être levé par le Conseil d'administration en contrepartie d'une rémunération correspondant à ce qu'il aurait perçu s'il avait effectué ce préavis ; et
- les conditions de sa rémunération décidée par le Conseil d'administration sur recommandation du Comité des Rémunérations.

Le contrat est conclu pour la durée du mandat de Directeur Général de Thomas Kuhn, sans préjudice du droit de révocation qui est dévolu au Conseil d'administration. Par conséquent, le Conseil d'administration ne se prononcera pas sur le renouvellement de ce contrat aussi longtemps que le mandat social de Thomas Kuhn perdurera.

Les prestations de Thomas Kuhn au titre de son contrat de management pour l'année 2018 ont été rémunérées à hauteur de 305.831 €.

## 16.3. Comités spécialisés

Le Conseil d'administration a instauré cinq Comités spécialisés permanents (le Comité d'audit, le Comité des rémunérations, le Comité consultatif scientifique, le Comité de gouvernance et des nominations et le Comité de Business Développement) et un Comité ad hoc (le Comité stratégique et de *pricing*) en vue d'assister le Conseil d'administration dans ses travaux. Le rôle et les modalités de fonctionnement de ses Comités permanents figurent dans le règlement intérieur de ce dernier adopté le 12 mars 2014 tel que modifié le 30 juin 2017.

### 16.3.1. Comité d'audit

#### 16.3.1.1. Missions – Attributions

Le Comité d'audit assure le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières et a pour mission de formuler des recommandations au Conseil d'administration dans sa mission de contrôle permanent de la gestion de la Société telle que prévue par la loi et les statuts de la Société.

Sans préjudice des compétences du Conseil d'administration, le Comité d'audit est notamment chargé d'assurer le suivi :

- du processus d'élaboration de l'information financière et formuler, le cas échéant, des recommandations pour en garantir l'intégrité ;
- de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- du contrôle légal des comptes annuels et des comptes consolidés par les Commissaires aux comptes ;
- du processus de sélection des Commissaires aux comptes ;
- de l'indépendance des Commissaires aux comptes.

Le Comité d'audit est également chargé d'approuver :

- les missions de services autres que d'audit fournis par les Commissaires aux comptes et le niveau des honoraires admis pour les services non liés à l'audit fournis par les Commissaires aux comptes ;
- tous les budgets d'audits légaux et autres missions qui sont fournis par les Commissaires aux comptes.

Le Comité d'audit contrôle les services fournis par les Commissaires aux comptes par rapport à ce qui est autorisé par la loi ou les règlements.

Le Comité d'audit est également chargé de formuler des recommandations sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'assemblée générale et/ou lors du renouvellement de leur mandat et d'approuver la fourniture des services mentionnés à l'article L. 822-11-2 du Code de commerce. Le Président du Comité d'audit fait en sorte que les comptes-rendus d'activités du Comité d'audit au Conseil d'administration permettent à celui-ci d'être pleinement informé, facilitant ainsi ses délibérations.

Le rapport annuel comportera un exposé sur l'activité du Comité d'audit au cours de l'exercice écoulé.

Si au cours de ses travaux, le Comité d'audit détecte un risque significatif qui ne lui paraît pas être traité de façon adéquate, le Président du Comité d'Audit en alerte sans délai le Président du Conseil d'administration.

La mission du Comité d'audit est moins d'entrer dans le détail des comptes que d'assurer le suivi des processus qui concourent à leur établissement et d'apprécier la validité des méthodes choisies pour traiter les opérations significatives.

Dans ce cadre, le Comité d'audit pourra examiner les états financiers annuels de la Société tels qu'ils seront présentés au Conseil d'administration, entendre les commissaires aux comptes, le Directeur Financier, et recevoir communication de ses travaux d'analyses et de ses conclusions.

Dans le cadre de leur mission, les membres du Comité disposent des mêmes droits d'information que ceux des Administrateurs.

Le Comité d'audit peut recourir à des experts extérieurs, aux frais de la Société, après information du Président du Conseil d'administration ou du Comité, et à charge d'en rendre compte au Conseil d'administration.

#### **16.3.1.2. Composition – Rémunération**

Le Comité est composé d'au moins deux membres. Les membres du Comité sont nommés par le Conseil d'administration parmi les membres du Conseil d'administration, hors dirigeants mandataires sociaux. Ils sont nommés à durée déterminée, qui ne peut excéder la durée de leur mandat d'administrateur, et peuvent être révoqués, à tout moment et sans motif, par le Conseil d'administration. Ils sont renouvelables sans limitation.

Le Comité peut inviter toute personne, interne ou externe à la Société, à participer à ses réunions et participer à ses travaux.

Les membres du Comité doivent avoir une compétence en matière financière ou comptable et au moins un membre doit être indépendant conformément aux dispositions du Code MiddleNext.

Le Président du Comité est nommé par le Conseil d'administration.

Les fonctions des membres du Comité au sein dudit Comité peuvent être prises en compte afin de déterminer la répartition des jetons de présence.

Le Comité d'audit s'est réuni 7 fois au cours de l'exercice 2018.

#### **16.3.1.3. Modalités de fonctionnement**

Le Comité se réunit quand le Président du Comité ou du Conseil d'administration le juge utile et au moins deux fois par an, en particulier avant les publications des comptes. Le Comité est convoqué par tout moyen au moins 24 heures avant la réunion, par le Président du Comité ou du Conseil d'administration, le Directeur Général ou toute personne à laquelle l'un d'entre eux aura délégué les pouvoirs nécessaires à la convocation.

Le Comité se réunit au siège social ou dans tout autre lieu indiqué dans la convocation. Il peut également se réunir par visioconférence ou par tous moyens de télécommunications tels que précisés dans le Règlement Intérieur du Conseil d'administration.

Les réunions sont présidées par le Président du Comité et s'il/elle est absent(e) un autre membre désigné par le Comité pour présider la séance.

La présence d'au moins deux tiers des membres du Comité est nécessaire pour la validité des délibérations.

Un membre du Comité peut se faire représenter par un autre membre du Comité.

Les recommandations du Comité sont adoptées à la majorité simple ; en cas de partage de voix, celle du Président du Comité est prépondérante.

A l'issue de chaque réunion, lorsque les membres l'estiment nécessaire, il peut être établi un procès-verbal de la réunion. Celui-ci est signé par le président de séance et au moins un membre du Comité.

Le Président du Comité rend compte régulièrement au Conseil d'administration des travaux du Comité et l'informe sans délai de toute difficulté rencontrée.

### **16.3.2. Comité des rémunérations**

#### **16.3.2.1. Missions – Attributions**

Le Comité des rémunérations a pour mission de formuler des recommandations au Conseil d'administration en matière de nomination et de rémunération des mandataires sociaux et des directeurs opérationnels et fonctionnels ainsi qu'en matière de nominations et de politique de rémunération et d'intéressement interne, et plus particulièrement :

- a) formuler, auprès du Conseil d'administration, des recommandations et propositions concernant la nomination, la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les compléments de retraite, les avantages en nature, les droits pécuniaires divers des dirigeants et des mandataires sociaux de la Société, les attributions de BSPCE, d'Actions Gratuites, de Bons de Souscription d'Actions, d'Options de Souscription d'Actions ou d'achat d'actions, au profit des salariés, dirigeants, consultants ou autre collaborateur de la Société et, le cas échéant, de ses filiales, conformément aux dispositions légales ;
- b) procéder à la définition des modalités de fixation de la part variable de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux et en contrôler l'application ;
- c) proposer une politique générale d'attribution de BSPCE, d'Actions Gratuites ou de performance, d'Options de Souscription d'Actions ou d'achat d'actions et d'en fixer la périodicité selon les catégories de bénéficiaires ;
- d) examiner le système de répartition des jetons de présence entre les membres du Conseil d'administration, notamment en fonction de leur participation au sein des Comités de la Société ;
- e) donner son avis à la Direction Générale sur la rémunération des principaux cadres dirigeants.

Dans le cadre de leur mission, les membres du Comité disposent des mêmes droits d'information que ceux des Administrateurs.

#### **16.3.2.2. Composition – Rémunération**

Le Comité est composé d'au moins deux membres. Les membres du Comité sont nommés par le Conseil d'administration parmi les membres du Conseil d'administration ou des tiers. Ils sont nommés à durée déterminée, qui ne peut excéder, le cas échéant, la durée de leur mandat d'administrateur, et peuvent être révoqués, à tout moment et sans motif, par le Conseil d'administration. Ils sont renouvelables sans limitation. Les dirigeants mandataires sociaux peuvent également être désignés mais chaque dirigeant mandataire social ne pourra pas prendre part aux délibérations le concernant.

Le Comité peut inviter toute personne, interne ou externe à la Société, à participer à ses réunions et participer à ses travaux.

Le Président du Comité est nommé par le Conseil d'administration.

Les fonctions des membres du Comité au sein dudit Comité peuvent être prises en compte afin de déterminer la répartition des jetons de présence.

Le Comité des rémunérations s'est réuni 5 fois au cours de l'exercice 2018.

### **16.3.2.3. Modalités de fonctionnement**

Le Comité se réunit quand le Président du Comité ou du Conseil d'administration le juge utile et au moins deux fois par an, en particulier avant les publications des comptes. Le Comité est convoqué par tout moyen au moins 24 heures avant la réunion, par le Président du Comité ou du Conseil d'administration, ou toute personne à laquelle l'un d'entre eux aura délégué les pouvoirs nécessaires à la convocation.

Le Comité se réunit au siège social ou dans tout autre lieu indiqué dans la convocation. Il peut également se réunir par visioconférence ou par tous moyens de télécommunications tels que précisés dans le Règlement Intérieur du Conseil d'administration.

Les réunions sont présidées par le Président du Comité et s'il/elle est absent(e) un autre membre désigné par le Comité pour présider la séance.

Un membre du Comité peut se faire représenter par un autre membre du Comité.

Les recommandations du Comité sont adoptées à la majorité simple ; en cas de partage de voix, celle du Président du Comité est prépondérante.

A l'issue de chaque réunion, lorsque les membres l'estiment nécessaire, il peut être établi un procès-verbal de la réunion. Celui-ci est signé par le président de séance et au moins un membre du Comité.

Le Président du Comité rend compte régulièrement au Conseil d'administration des travaux du Comité et l'informe sans délai de toute difficulté rencontrée.

### **16.3.3. Comité de Business Développement**

#### **16.3.3.1. Missions - attributions**

Le Comité de Business Développement a pour mission de formuler des recommandations au Conseil d'administration en matière de développement client, et plus particulièrement :

- a) formuler, auprès du Conseil d'administration, des recommandations et propositions concernant les grands axes de Business Développement ;
- b) assister le Directeur Général dans le cadre de la mise en œuvre de cette politique ;
- c) analyser l'environnement compétitif, les marchés cibles et les opportunités de développement tant en France qu'à l'étranger ;
- d) analyser les opérations de la Société et formuler des recommandations pour leur optimisation.

Dans le cadre de leur mission, les membres du Comité disposent des mêmes droits d'information que ceux des Administrateurs.

### **16.3.3.2. Composition – rémunération**

Le Comité est composé d'au moins deux membres. Les membres du Comité sont nommés par le Conseil d'administration parmi les membres du Conseil d'administration ou des tiers. Ils sont nommés à durée déterminée, qui ne peut excéder, le cas échéant, la durée de leur mandat d'administrateur, et peuvent être révoqués, à tout moment et sans motif, par le Conseil d'administration. Ils sont renouvelables sans limitation. Les dirigeants mandataires sociaux peuvent également être désignés.

Le Comité peut inviter toute personne, interne ou externe à la Société, à participer à ses réunions et participer à ses travaux.

Le Président du Comité est nommé par le Conseil d'administration.

Les fonctions des membres du Comité au sein dudit Comité peuvent être prises en compte afin de déterminer la répartition des jetons de présence.

Le Comité de Business Développement s'est réuni 10 fois au cours de l'exercice 2018.

### **16.3.3.3. Modalités de fonctionnement**

Le Comité se réunit quand le Président du Comité ou du Conseil d'administration le juge utile et au moins quatre fois par an. Le Comité est convoqué par tout moyen au moins 24 heures avant la réunion, par le Président du Comité ou du Conseil d'administration, ou toute personne à laquelle l'un d'entre eux aura délégué les pouvoirs nécessaires à la convocation.

Le Comité se réunit au siège social ou dans tout autre lieu indiqué dans la convocation. Il peut également se réunir par visioconférence ou par tous moyens de télécommunications tels que précisés dans le Règlement Intérieur du Conseil d'administration.

Les réunions sont présidées par le Président du Comité et s'il/elle est absent(e) un autre membre désigné par le Comité pour présider la séance.

Un membre du Comité peut se faire représenter par un autre membre du Comité.

Les recommandations du Comité sont adoptées à la majorité simple ; en cas de partage de voix, celle du Président du Comité est prépondérante.

A l'issue de chaque réunion, lorsque les membres l'estiment nécessaire, il peut être établi un procès-verbal de la réunion. Celui-ci est signé par le président de séance et au moins un membre du Comité.

Le Président du Comité rend compte régulièrement au Conseil d'administration des travaux du Comité et l'informe sans délai de toute difficulté rencontrée.

### **16.3.4. Comité consultatif scientifique**

#### **16.3.4.1. Missions - attributions**

Le Comité consultatif scientifique a pour mission de fournir des conseils stratégiques et de formuler des recommandations au Conseil d'administration concernant les programmes de recherche et de développement, et plus particulièrement :

- a) formuler, auprès du Conseil d'administration, des recommandations et propositions concernant les programmes de recherche et de développement présents et futurs ;
- b) conseiller le Conseil d'administration sur les mérites scientifiques desdits programmes ;
- c) fournir des conseils stratégiques généraux sur l'évolution de la science et des technologies.

Dans le cadre de leur mission, les membres du Comité disposent des mêmes droits d'information que ceux des Administrateurs.

#### **16.3.4.2. Composition – rémunération**

Le Comité est composé d'au moins deux membres. Les membres du Comité sont nommés par le Conseil d'administration parmi les membres du Conseil d'administration ou des tiers. Ils sont nommés à durée déterminée, qui ne peut excéder, le cas échéant, la durée de leur mandat d'administrateur, et peuvent être révoqués, à tout moment et sans motif, par le Conseil d'administration. Ils sont renouvelables sans limitation. Les dirigeants mandataires sociaux peuvent également être désignés.

Le Comité peut inviter toute personne, interne ou externe à la Société, à participer à ses réunions et participer à ses travaux.

Le Président du Comité est nommé par le Conseil d'administration.

Les fonctions des membres du Comité au sein dudit Comité peuvent être prises en compte afin de déterminer la répartition des jetons de présence.

Le Comité consultatif scientifique s'est réuni 12 fois au cours de l'exercice 2018.

#### **16.3.4.3. Modalités de fonctionnement**

Le Comité se réunit quand le Président du Comité ou du Conseil d'administration le juge utile et au moins quatre fois par an. Le Comité est convoqué par tout moyen au moins 24 heures avant la réunion, par le Président du Comité ou du Conseil d'administration, ou toute personne à laquelle l'un d'entre eux aura délégué les pouvoirs nécessaires à la convocation.

Le Comité se réunit au siège social ou dans tout autre lieu indiqué dans la convocation. Il peut également se réunir par visioconférence ou par tous moyens de télécommunications tels que précisés dans le Règlement Intérieur du Conseil d'administration.

Les réunions sont présidées par le Président du Comité et s'il/elle est absent(e) un autre membre désigné par le Comité pour présider la séance.

Un membre du Comité peut se faire représenter par un autre membre du Comité.

Les recommandations du Comité sont adoptées à la majorité simple ; en cas de partage de voix, celle du Président du Comité est prépondérante.

A l'issue de chaque réunion, lorsque les membres l'estiment nécessaire, il peut être établi un procès-verbal de la réunion. Celui-ci est signé par le président de séance et au moins un membre du Comité.

Le Président du Comité rend compte régulièrement au Conseil d'administration des travaux du Comité et l'informe sans délai de toute difficulté rencontrée.

### 16.3.5. Comité de gouvernance et des nominations

#### 16.3.5.1. Missions – Attributions

Le Comité de Gouvernance et des Nominations a pour mission d'assister le Conseil d'administration sur tous sujets de gouvernance et l'accompagner dans le processus de nomination de nouveaux membres, et plus particulièrement :

- a) examiner périodiquement les questions relatives à la composition, notamment dans la recherche d'une diversité au sein du Conseil d'administration, à l'organisation et au fonctionnement du Conseil d'administration et de ses Comités, en vue de formuler des recommandations et propositions ;
- b) identifier et examiner les candidatures à un mandat d'administrateur ou aux fonctions de mandataire social ou à celles de membres d'un Comité du Conseil ;
- c) formuler des recommandations en vue d'assurer la succession des dirigeants et personnes clés de la Société ;
- d) formuler des recommandations sur toutes questions relatives aux droits et obligations des administrateurs et notamment passer en revue les conflits d'intérêts ;
- e) assurer la formation des administrateurs et l'intégration des nouveaux administrateurs ;
- f) débattre de la qualification d'Administrateur indépendant de chaque administrateur lors de sa nomination puis de l'exercice de son mandat le cas échéant ;
- g) examiner les facteurs de risques de la Société, autres que financiers ;
- h) examiner et formuler des recommandations sur les performances du Conseil (évaluation annuelle, auto-évaluation) ;
- i) examiner périodiquement les statuts de la Société, le Règlement Intérieur du Conseil d'administration, ainsi que les autres règles de fonctionnement interne au Conseil d'administration ou de la Société (code de conduite, règlement intérieur de la Société, ...).

Dans le cadre de leur mission, les membres du Comité disposent des mêmes droits d'information que ceux des Administrateurs.

#### 16.3.5.2. Composition – Rémunération

Le Comité est composé d'au moins deux membres. Les membres du Comité sont nommés par le Conseil d'administration parmi les membres du Conseil d'administration ou des tiers. Ils sont nommés à durée déterminée, qui ne peut excéder, le cas échéant, la durée de leur mandat d'administrateur, et peuvent être révoqués, à tout moment et sans motif, par le Conseil d'administration. Ils sont renouvelables sans limitation. Les dirigeants mandataires sociaux peuvent également être désignés.

Le Comité peut inviter toute personne, interne ou externe à la Société, à participer à ses réunions et participer à ses travaux.

Le Président du Comité est nommé par le Conseil d'administration.

Les fonctions des membres du Comité au sein dudit Comité peuvent être prises en compte afin de déterminer la répartition des jetons de présence.

Le Comité de Gouvernance et des Nominations s'est réuni 5 fois au cours de l'exercice 2018.

### 16.3.5.3. Modalités de fonctionnement

Le Comité se réunit quand le Président du Comité ou du Conseil d'administration le juge utile et au moins quatre fois par an. Le Comité est convoqué par tout moyen au moins 24 heures avant la réunion, par le Président du Comité ou du Conseil d'administration, ou toute personne à laquelle l'un d'entre eux aura délégué les pouvoirs nécessaires à la convocation.

Le Comité se réunit au siège social ou dans tout autre lieu indiqué dans la convocation. Il peut également se réunir par visioconférence ou par tous moyens de télécommunications tels que précisés dans le Règlement Intérieur du Conseil d'administration.

Les réunions sont présidées par le Président du Comité et s'il/elle est absent(e) un autre membre désigné par le Comité pour présider la séance.

Un membre du Comité peut se faire représenter par un autre membre du Comité.

Les recommandations du Comité sont adoptées à la majorité simple ; en cas de partage de voix, celle du Président du Comité est prépondérante.

A l'issue de chaque réunion, lorsque les membres l'estiment nécessaire, il peut être établi un procès-verbal de la réunion. Celui-ci est signé par le président de séance et au moins un membre du Comité.

Le Président du Comité rend compte régulièrement au Conseil d'administration des travaux du Comité et l'informe sans délai de toute difficulté rencontrée.

### 16.3.6. Comité stratégique et de *pricing*

Le Comité stratégique et de *pricing* permanent a été créé par décision du Conseil d'administration en date du 30 juin 2017.

Ce comité a vocation à se réunir occasionnellement pour assister le Conseil d'administration dans ses travaux sur les discussions avec des partenaires potentiels ainsi qu'en matière de financement.

## 16.4. Censeurs

Aux termes des statuts de la Société, celle-ci est dotée d'un collège de censeurs composé d'un maximum de cinq (5) censeurs pouvant être nommés sur décision de l'assemblée générale ordinaire, et ce, pour une durée de trois (3) années qui prend fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

Ils sont révoqués sur décision de l'assemblée générale ordinaire.

Les censeurs sont convoqués à toutes les séances du Conseil d'administration de la Société selon les mêmes modalités de convocation que les Administrateurs. Ils disposent du même droit d'information que les Administrateurs.

Ils participent aux séances du Conseil d'administration de la Société avec une voix consultative, non délibérative.

A la date du présent document de référence, la Société est dotée des quatre censeurs suivants :

- Monsieur Thibaut Roulon, nommé le 28 mars 2014 pour une durée de trois années ;
- Bpifrance Participations (représenté par Laurent Higuere), nommé le 25 juillet 2014 pour une durée de trois années ;

- Bpifrance Investissement (représenté par Olivier Martinez) nommé le 30 juin 2017 en qualité de censeur pour une durée de trois années ; et
- Andera Partners (représenté par Raphaël Wisniewski) nommé le 30 juin 2017 en qualité de censeur pour une durée de trois années.

## 16.5. Déclaration relative au gouvernement d'entreprise

La Société se réfère au Code de gouvernement d'entreprise Middlenext tel qu'il a été mis à jour en septembre 2016 et validé en tant que code de référence par l'AMF, dans la mesure où les principes qu'il contient sont compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnariale de la Société, en particulier dans le cadre de l'élaboration du rapport sur le gouvernement d'entreprise prévu par les dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Le Conseil d'administration est composé de huit membres dont un est Directeur Général. La composition du Conseil d'administration figure à la section 14.1.1 « Composition du Conseil d'administration et des Comités » du présent document de référence.

La Société dispose à ce jour de cinq Administrateurs indépendants, au sens du Code de gouvernement d'entreprise Middlenext, à savoir Khoso Baluch, Richard Kender, Pascale Boissel, Janice Bourque et Kumi Sato, dans la mesure où ils :

- ne sont pas salarié ni mandataire social dirigeant de la Société et ne l'ont pas été au cours des cinq dernières années ;
- ne sont pas et n'ont pas été, au cours des deux dernières années, en relation d'affaires significative avec la Société (clients, fournisseurs, concurrents, prestataires, créanciers, banquiers, etc...) ;
- ne sont pas actionnaires de référence de la Société ou ne détiennent pas un pourcentage de droit de vote significatif ;
- n'ont pas de lien de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- n'ont pas été auditeurs de l'entreprise au cours des six dernières années.

Le tableau ci-après présente la situation des Administrateurs indépendants au regard des critères d'indépendance retenus par la Société, conformément au code de gouvernement d'entreprise Middlenext :

Critères d'indépendance	M. Khoso Balush	R. Kender	P. Boissel	J. Bourque	K. Sato	Explications en cas de non-conformité
Ne pas être, ni avoir été au cours des 5 dernières années, salarié ou dirigeant mandataire de la Société	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	
Ne pas avoir été au cours des 2 dernières années et ne pas être en relation d'affaires significative avec la Société (clients, fournisseurs, concurrents, prestataires, créanciers, banquiers, etc...)	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	
Ne pas être un actionnaire de référence de la Société ou détenir un pourcentage de droit de vote significatif	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	
Ne pas avoir de lien de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	
Ne pas avoir été auditeur de l'entreprise au cours des 6 dernières années	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	

Les Administrateurs indépendants se sont vus attribuer des BSA pour (i) un prix de souscription déterminé afin de refléter la valeur du droit représenté par ces BSA sur la base, le cas échéant, de travaux conduits par un expert indépendant et (ii) un prix d'exercice basé sur le cours de bourse de la Société au moment de la décision du Conseil d'administration d'émission des BSA afin de refléter la valeur réelle de l'action. Compte-tenu de ces éléments et des montants peu significatifs en jeu, le Conseil d'administration de la Société a jugé que les attributions de BSA à ces Administrateurs ne remettaient nullement en cause leur indépendance.

Le règlement intérieur du Conseil d'administration, ainsi que les Comités spécialisés qu'il décrit, complète les dispositions législatives et réglementaires, dans le respect du Code de commerce et du Code de gouvernement d'entreprise Middledent.

La Société dispose de six Comités spécialisés mis en place par le Conseil d'administration, à savoir le Comité d'audit, le Comité des rémunérations, le Comité de Business Développement, le Comité consultatif scientifique, le Comité de gouvernance et des nominations et le Comité stratégique et de *pricing*, décrits à la section 16.3 « Comités spécialisés » du présent document de référence.

Le tableau suivant résume la position de la Société au sujet de chacune des recommandations prévues par le Code de gouvernement d'entreprise Middledent :

Recommandation du code Middledent	Adoptée	Sera adoptée le cas échéant	Non adoptée
<b>Le pouvoir de surveillance</b>			
R1 - Déontologie des membres du conseil	X		
R2 - Conflits d'intérêts	X		
R3 - Composition du conseil - Présence de membres indépendants	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 membre du conseil	X		
R9 - Durée des mandats des membres du conseil	X		

R10 - Rémunération des membres du conseil	X		
R11 - Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil (note 1)	X		
R12 - Relation avec les « actionnaires »	X		
<b>Le pouvoir exécutif</b>			
R13 - Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X		
R14 - Préparation de la succession des « dirigeants »	X		
R15 - Cumul contrat de travail et mandat social (note 2)		X	
R16 - Indemnités de départ (note 3)		X	
R17 - Régimes de retraite supplémentaires (note 4)		X	
R18 – Stock Options et attribution gratuite d'actions	X		
R19 - Revue des points de vigilance	X		

Note 1 : Le Conseil d'administration de la Société a procédé à l'évaluation de ses méthodes de travail et de son fonctionnement. Cette action a été inscrite dans le plan de travail du Conseil au cours de l'année 2018 sous la forme d'une auto-évaluation conformément au règlement intérieur (paragraphe 1.7). Les résultats ont fait l'objet d'un débat au sein du Conseil et se traduisent par un plan d'actions.

Note 2 : Aucun mandataire social de la Société ne bénéficie actuellement d'un contrat de travail. Si une telle situation venait à être mise en place, la recommandation 15 serait suivie.

Note 3 : Aucun dirigeant de la Société ne bénéficie actuellement d'une quelconque indemnité de départ. Si une telle indemnité venait à être mise en place, la recommandation 16 serait suivie.

Note 4 : Bien qu'actuellement aucun régime de retraite supplémentaire ne soit mis en place, la recommandation 17 visant à assurer la transparence à l'égard des actionnaires serait suivie le cas échéant, si la Société venait à adopter de tels régimes.

## 16.6. Contrôle interne

La Société a adopté la définition du contrôle interne proposée par l'AMF, selon laquelle le contrôle interne est un dispositif mis en œuvre par la Société qui vise à assurer :

- la conformité aux lois et règlements ;
- l'application des instructions et orientations fixées par la Direction Générale ;
- le bon fonctionnement des processus internes de la Société ;
- 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.

La Société a poursuivi la mise en œuvre au cours de l'exercice d'un processus de contrôle interne destiné à « garantir en interne la pertinence et la fiabilité des informations utilisées et diffusées dans les activités de la Société ».

Toutefois le contrôle interne ne peut fournir une assurance absolue que les objectifs de la Société seront atteints, ni que les risques d'erreur ou de fraude soient totalement maîtrisés ou éliminés.

### Les composantes du contrôle interne

Le dispositif de contrôle interne repose sur une organisation claire des responsabilités, des référentiels, des ressources et des procédures mises en place. Depuis l'origine, la Société est en cours

de formalisation d'un système d'Assurance Qualité afin de rassembler les documents et contrôles déjà existants, d'en assurer la mise à jour, la cohérence et le renforcement quand cela s'avère nécessaire. Les processus de l'ensemble des domaines d'activité sont décrits par des procédures, des modes opératoires, des notices et des formulaires. Ces documents écrits retracent le déroulement des activités, définissent les moyens et les responsabilités des intervenants, précisent le savoir-faire de la Société et donnent des instructions précises pour effectuer une opération donnée.

L'ensemble des acteurs de la Société est impliqué dans le dispositif de contrôle interne.

### **Procédures relatives aux processus opérationnels**

Toute la documentation relative au système de management de la qualité est enregistrée sur un intranet dédié qui permet d'optimiser l'accès aux documents et leur adaptation permanente aux évolutions de l'activité (gestion du cycle de vie des documents). L'objectif poursuivi est une amélioration continue de la qualité, processus de fonctionnement de la Société et du Groupe, que ce soit les processus opérationnels, les processus de management ou les processus de support.

Le système d'assurance de qualité couvre les domaines suivants :

- l'assurance de qualité, l'hygiène et la sécurité, la gestion des risques ;
- le domaine administratif, juridique, social et financier, y compris le contrôle interne.
- la recherche et développement pharmaceutique, préclinique et clinique.

### **Organisation du département comptable et financier**

La fonction financière est gérée en interne par le directeur financier. La fonction comptable est assurée avec l'assistance d'un expert-comptable. La Société est soucieuse de préserver une séparation entre ses activités de production et de supervision des états financiers et a recours à des experts indépendants pour l'évaluation de postes comptables complexes (engagements de retraites, évaluation des BSA / BSPCE) et/ou faisant appel à des hypothèses subjectives.

La réalisation de la paie et la revue fiscale sont confiées à un expert-comptable.

Les comptes établis en normes françaises et IFRS, produits avec l'assistance de cabinet d'expertise comptable indépendant, sont soumis pour audit aux co-Commissaires aux comptes de la Société.

La Direction Financière reporte directement au Directeur général.

### **Processus budgétaire et « reporting mensuel »**

Le système comptable mis en place par la Société repose sur les normes comptables IFRS. La Société établit un budget annuel. La Société établit un « reporting mensuel », incluant un compte d'exploitation, un bilan ainsi que des prévisions de trésorerie. Ces éléments sont présentés au Comité de direction et à chaque Conseil d'administration. La Société réalise un suivi budgétaire précis.

### **Délégation de pouvoirs**

Chaque cadre responsable d'une activité dispose d'une délégation pour élaborer et négocier des achats ou des prestations de service. La signature effective de la commande est réalisée par la Direction Générale (ou par le directeur financier, sur instruction de la Direction Générale). Les demandes d'achats/prestations ou contrats d'études pré-cliniques ou cliniques (qui sont assimilés à des demandes d'achats car spécifiques à chaque étude) font l'objet de demandes d'engagements de dépenses validées par le Contrôle de Gestion et la Direction Générale. Les factures sont ensuite rapprochées de ces demandes d'engagement de dépenses et des bons de livraison pour les

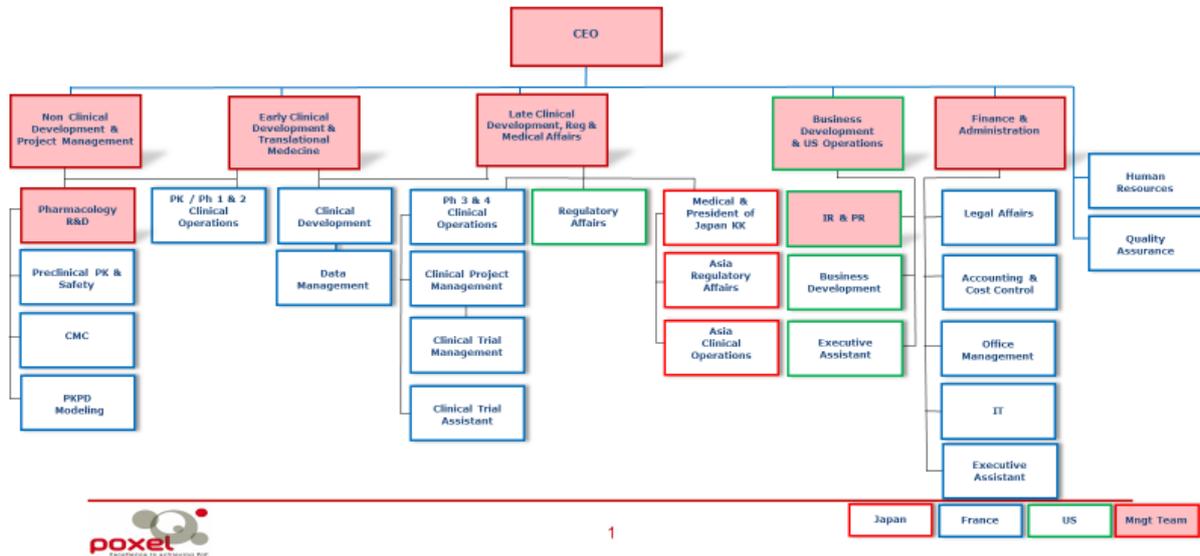
marchandises, avant comptabilisation, approbation et mise en paiement, ces trois opérations étant réalisées par des personnes distinctes conformément aux principes de séparation des tâches.

L'essentiel des règlements sont des virements validés par signature électronique. Ce système assure un archivage systématique des opérations et permet une traçabilité des signataires, des coordonnées bancaires des fournisseurs et un audit à posteriori exhaustif si nécessaire.

## 17.SALARIES

### 17.1. Nombre de salariés et répartition par fonction

#### 17.1.1. Organigramme



L'effectif moyen s'élève à 33 salariés en 2018, contre 25 salariés en 2017. Il est présenté dans la note 20 de l'annexe aux comptes établis en IFRS figurant à la section 20.1 « Comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 » du présent document de référence.

#### 17.1.2. Une structure légère, dirigée par un comité exécutif expérimenté et composée d'un personnel hautement qualifié

Pour assurer le développement de ses produits, la Société s'appuie sur une équipe dynamique, hautement qualifiée, avec une expérience significative dans de grands groupes pharmaceutiques.

La Société emploie à ce jour 41 personnes, dont un mandataire social, 5 intervenants sous contrat, 1 CDD et 34 CDI. Plus de 70 % de l'effectif est affecté aux activités de Recherche et Développement, les 30 % restant étant affectés aux opérations de *business development* et à la direction administrative et financière. L'effectif comprend 4 médecins, 8 pharmaciens, 10 PhD (dont certains sont médecins ou pharmaciens), 10 scientifiques. L'équipe est composée de 12 hommes et 29 femmes.

Un comité exécutif de 8 personnes dirige la Société. Les membres de ce comité exécutif ont collectivement une expertise qui couvre la chaîne de valeur nécessaire au développement d'un nouveau médicament. Tous ont occupé des postes à forte responsabilité dans de grands groupes, avec pour la plupart, une expérience clé au sein de la franchise Diabète de laboratoires pharmaceutiques de renom.

	<p><b>Thomas KUHN, Co-Fondateur et Directeur Général</b></p> <p>Docteur en Pharmacie (Lyon – France) &amp; MBA (Ashridge – UK)</p> <p>15 ans d’expérience dans l’industrie pharmaceutique (Generics UK et Merck Serono)</p> <p>A dirigé la stratégie et le développement Diabète au sein de Merck Serono (produits en développement et commercialisés), avant de diriger le désinvestissement des actifs R&amp;D, ayant conduit à la création de Poxel suite à la réalisation d’un accord de licence avec Merck Serono.</p>
	<p><b>Pascale FOUQUERAY, Co-Fondateur et Directeur Médical chargé du développement clinique de phase 1 &amp; 2 et de la Recherche Translationnelle</b></p> <p>Docteur en Médecine (Angers-France), Endocrinologue (Paris-France) &amp; Docteur en Sciences (Paris-France)</p> <p>14 ans d’expérience dans l’industrie pharmaceutique (Merck Serono)</p> <p>Responsable du développement clinique exploratoire de molécules dans le diabète, l’obésité et la goutte chez Merck Serono, en particulier les stratégies permettant d’améliorer la compréhension des mécanismes d’action et d’atteindre la preuve du concept en terme d’efficacité.</p>
	<p><b>Sébastien BOLZE, Co-Fondateur et Directeur Scientifique chargé du développement non clinique</b></p> <p>Docteur en Pharmacie (Lyon – France) &amp; Thèse de Doctorat en pharmacocinétique et métabolisme</p> <p>15 ans d’expérience dans l’industrie pharmaceutique (Merck Serono ; Fournier Pharma ; Solvay Pharmaceuticals)</p> <p>A dirigé plusieurs départements : ADME, unité globale multidisciplinaire de sélection des candidats précliniques (jusqu’à 120 ETP dans 3 pays)</p> <p>A contribué à de nombreux projets de recherche et à de nombreux développement de produits dans les maladies métaboliques (diabète de type 2, dyslipidémie, athérosclérose).</p>
	<p><b>Sophie BOZEC, Co-Fondateur et Vice-Président Senior en charge de la Pharmacologie Diabète</b></p> <p>Docteur en Biologie (Paris 7 - France)</p> <p>16 ans d’expérience dans l’industrie pharmaceutique (Lipha/Merck Serono)</p> <p>A dirigé une équipe de recherche diabète et géré des projets de recherche transversaux au sein de Merck Serono avant de participer à la création et au développement de Poxel.</p>
	<p><b>Noah D. BEERMAN, Vice-Président Exécutif en charge du Business Development et Président des Opérations aux Etats-Unis</b></p> <p><b>MBA</b></p>

	<p><i>Plus de 20 ans d'expérience de management et de direction dans l'industrie biopharmaceutique.</i></p> <p>Il a été le Président, Directeur Général et Directeur de RXI Pharmaceuticals (maintenant Galena BioPharma), et jusqu'en 2013 le Vice-Président Exécutif et le Directeur des Opérations chez Coronado Biosciences.</p>
	<p><b>Jonae Barnes – Vice-Président Senior chargé des Relations Investisseurs / Relations Publiques</b></p> <p><b>Master Finance</b></p> <p>20 ans d'expérience auprès d'investisseurs stratégiques et en communication corporate dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique</p> <p>Elle a également tenu des rôles senior chez Agenus, une société d'immun-oncologie et chez Vision Medicines, une société d'ophtalmologie. Elle a conseillé des sociétés biotechnologiques privées et publiques dans sa pratique de relations investisseurs</p>
	<p><b>Christophe Abert-Engels, Directeur Médical et Vice-Président Exécutif chargé du développement clinique de phase 3 et des Affaires Médicales</b></p> <p>Docteur en médecine, Docteur en pharmacie, Ph D (France) et MBA (USA)</p> <p>Plus de 25 années d'expérience en sciences de la vie, acquises en université et en entreprise. Il a occupé des postes à responsabilité dans lesquels il a supervisé des programmes ciblant le métabolisme et le diabète, et a dirigé des programmes sur le diabète, les maladies cardiovasculaires, la neurologie, les maladies orphelines et l'oncologie, dans des contextes internationaux et complexes.</p>
	<p><b>Anne Renevot, Directeur Financier</b></p> <p>25 années d'expérience en finance. Avant de rejoindre Poxel, elle était le Directeur financier d'EOS Imaging, où elle a contribué au succès de l'introduction en bourse de la société sur Euronext Paris, qui a permis la levée de 39 millions d'euros. Elle a réalisé des financements significatifs dans le cadre de placements privés, ligne optionnelle en fonds propres et emprunt obligataire. Elle était responsable de la conformité à la réglementation des sociétés cotées, ainsi que de la communication et la planification financières. Elle a également joué un rôle clé dans les acquisitions et les partenariats de la société. Précédemment, Anne Renevot a occupé chez Cartier les fonctions successives de Directeur financier de la division Manufacturing Joaillerie et Contrôleur financier international. Plus tôt dans sa carrière, Anne Renevot a été Manager chez EY Audit et Contrôleur de gestion chez Legris Industries. Anne Renevot est diplômée</p>

	de l'École supérieure de commerce Audencia Nantes et a suivi une spécialisation en finance d'entreprise à l'Université de l'État d'Ohio, à Columbus (Ohio, États-Unis).
--	---

Cette équipe s'est entourée de conseils scientifiques composés d'experts de renoms en diabétologie, en développement clinique et de nouvelles formulations, afin de recueillir leur avis sur les résultats obtenus lors du développement des produits de la Société, ainsi que sur les prochaines étapes de R&D. La composition et le rôle de ces conseils scientifiques sont détaillés en section 11.1 « Recherche et développement » du présent document de référence

### 17.1.3. Organisation des opérations

Cinq directions gèrent les opérations de la Société :



- Direction scientifique** : Composée de 8 personnes, elle définit la stratégie de recherche et de développement non clinique, définit le design des études à réaliser puis organise et pilote la sous-traitance de ces études. Elle s'appuie sur un réseau de sous-traitants et d'équipes académiques pour la réalisation de ces études. Elle développe et entretient continuellement ce réseau afin d'avoir une relation de proximité avec les équipes et une bonne réactivité. La direction scientifique met également tout en œuvre pour assurer un niveau de qualité *ad hoc* pour les études menées (BPL, BPF, BPC...). Elle possède toutes les compétences requises en chimie, fabrication, analytique, packaging, pharmacologie, pharmacocinétique et toxicologie en interne ou par l'intermédiaire de consultants externes. Elle fait également appel à un réseau d'experts internationaux pour challenger sa stratégie et le design de ses études. Elle travaille en étroite collaboration avec la direction médicale pour lui apporter le soutien nécessaire dans le design et la réalisation des études cliniques à visées pharmacocinétiques et/ou mécanistiques, de façon également à assurer une bonne transition de la préclinique à la clinique.
- Direction médicale** : Composée de 18 personnes, elle définit la stratégie de développement clinique en partenariat avec les directions scientifique et business. Elle établit le design des études à réaliser en tenant compte des objectifs et des contraintes tout en s'assurant de la faisabilité. Elle sélectionne les sous-traitants et contrôle toutes leurs activités lors de la réalisation des études cliniques, en s'assurant qu'elles sont menées dans le respect des bonnes pratiques cliniques. Enfin elle analyse en détail les résultats, qui seront ensuite soumis à un comité d'experts internationaux choisi par la Société pour discussion et validation avant toute exploitation extérieure.

La Direction médicale se compose de deux équipes : une équipe assurant le développement de phases I et II, et une équipe assurant le développement de phase III, les activités réglementaires et la préparation de la commercialisation.

- **Direction business** : Composée de 4 personnes, elle s'assure de la valorisation des actifs de la Société auprès de partenaires stratégiques. Elle établit la stratégie de partenariat avec des industriels, sociétés de biotechnologies, équipes académiques et hospitalo-universitaires. Elle s'assure de la bonne marche de ces partenariats en lien avec la stratégie de l'entreprise, que ce soit pour les programmes internes de la Société, et également les opportunités externes visant à renforcer le portefeuille de produits de la Société. Elle est également en charge des relations investisseurs et des relations publiques.
- **Direction administrative et financière** : Composée de 8 personnes, elle gère les opérations comptables, financières, informatiques et juridiques courantes, prévoit et anticipe les besoins de trésorerie en recherchant les ressources adéquates pour la réalisation des projets engagés par la Société, contrôle les coûts et structure les procédures administratives pour limiter au maximum les facteurs de risques financiers détaillés dans la section 4 du présent document de référence.

## 17.2. Participations et stocks options des membres de la direction

Il est renvoyé à la section 15 « Rémunérations et avantages » du présent document de référence.

## 17.3. Participation des salariés dans le capital de la Société

Certains salariés sont titulaires de BSPCE pouvant leur conférer une participation de 1,50 % du capital en cas d'exercice intégral (se référer aux sections 21.1.4.1 « Plan de bons de souscription d'actions » et 21.1.4.2 « Plan de BSPCE » du présent document de référence).

## 17.4. Contrats d'intéressement et de participation

Néant.

## 18.PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

### 18.1. Répartition du capital et des droits de vote

A la date du présent document de référence, et conformément à l'article L. 233-13 du Code de commerce, la structure de l'actionariat et l'identité des actionnaires détenant directement ou indirectement plus du vingtième, du dixième, des trois vingtièmes, du cinquième, du quart, du tiers, de la moitié, des deux tiers, des dix-huit vingtièmes ou des dix-neuf vingtièmes du capital social ou des droits de vote aux assemblées générales est la suivante, à la connaissance de la Société :

Actionnaires	Total actions	Droits de vote	% Capital	% Droits de vote
Thomas Kuhn <sup>(1)</sup>	1 506 740	1 506 740	5,82%	5,83%
Autres fondateurs	1 266 806	1 266 806	4,89%	4,90%
<i>Sous-total Fondateurs (2)</i>	<i>2 773 546</i>	<i>2 773 546</i>	<i>10,72 %</i>	<i>10,73%</i>
FCPR Innobio	2 174 354	2 174 354	8,40%	8,41%
BPIfrance Participations	2 054 758	2 054 758	7,94%	7,95%
<i>sous-total BPIfrance</i>	<i>4 229 112</i>	<i>4 229 112</i>	<i>16,34%</i>	<i>16,36%</i>
Andera Partners	4 162 716	4 162 716	16,08%	16,11%
Roivant Sciences Ltd	1 431 399	1 431 399	5,53%	5,54%
<i>Sous total des actionnaires détenant plus de 5 % du capital (2)</i>	<i>11 329 967</i>	<i>11 329 967</i>	<i>43,78 %</i>	<i>43,84%</i>
DeuteRx	1 290 000	1 290 000	4,98%	4,99%
Public	11 956 104	11 956 104	46,20%	46,26%
Auto-Détention	38 100	N/A	0,15%	N/A
<b>Total</b>	<b>25 880 977</b>	<b>25 842 876</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

(1) Personne physique fondatrice qui est dirigeant mandataire social

(2) Il n'existe aucune action de concert entre ces actionnaires qui sont présentés dans des sous-totaux aux fins de lisibilité uniquement.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun autre actionnaire détenant directement ou indirectement, seul ou de concert plus de 5 % du capital ou des droits de vote, à la date du présent document de référence.

Se référer à la section 21.1.4 « Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription » du présent document de référence pour un détail des conditions de conversion des obligations convertibles, d'exercice des BSA, BSPCE et options de souscription aux Actions Gratuites et à la section 21.1.7.1 « Tableau d'évolution du capital social au cours des deux derniers exercices » pour une présentation détaillée de l'évolution du capital.

## **18.2. Actionnaires significatifs non représentés au Conseil d'administration**

A la date du présent document de référence, les sociétés Roivant Sciences Ltd et DeuteRx LLC sont des actionnaires significatifs non membres du Conseil d'administration de la Société tel qu'indiqué ci-dessus.

## **18.3. Opérations récentes sur le capital de la Société**

Au cours de l'exercice 2018, différentes opérations modifiant le capital sont intervenues :

- Le 13 février 2018, la Société a procédé à une augmentation de capital au profit de la société Roivant Sciences Ltd dans le cadre de la conclusion d'un accord de partenariat (se référer au chapitre 22 « Contrats importants » du présent document de référence). Le prix par action dans le cadre de cette opération était de 8,50 € et 1.431.399 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,02 € ont été créées avec la constatation d'une augmentation de capital d'un montant nominal de 28.627,98 € assortie d'une prime d'émission totale de 12.138.263,52 €. Le capital social de Poxel s'élevant à 491.176,54 € à la suite de cette opération.
- Le 21 mai 2018, un ancien salarié a exercé 400 BSPCE correspondant à 8.000 actions, au prix d'exercice de 2,50 €, représentant une augmentation de capital de 160 € assortie d'une prime d'émission de 19.840 €. Le capital social de Poxel s'élevant à 491.336,54 € à la suite de cette opération.
- Le 3 septembre 2018, la Société a procédé à une augmentation de capital au profit de la société DeuteRx LLC dans le cadre de la conclusion d'un accord stratégique (se référer au chapitre 22 « Contrats importants » du présent document de référence). Le prix par action dans le cadre de cette opération était de 6,91 € et 1.290.000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,02 € ont été créées avec la constatation d'une augmentation de capital d'un montant nominal de 25.800 € assortie d'une prime d'émission totale de 8.888.100 €. Le capital social de Poxel s'élevant à 517.136,54 € à la suite de cette opération.

Depuis la clôture de l'exercice, la Société a procédé à une augmentation de capital au profit des bénéficiaires des Actions Gratuites attribuées par le Conseil d'administration lors de sa réunion du 25 janvier 2018 à la suite de la constatation par le Conseil d'administration lors de sa réunion du 24 janvier 2019 d'une atteinte partielle des critères de performance de certaines Actions Gratuites et la fin de leur période d'acquisition. 24.150 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,02 € ont été créées avec la constatation d'une augmentation de capital d'un montant nominal de 483 €. Le capital social de Poxel s'élevant à 517.619,54 € à la suite de cette opération.

#### 18.4. Opérations sur les titres réalisées par les dirigeants et personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier

Au cours de l'exercice 2018, les dirigeants et personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier ont réalisé les opérations sur les titres suivantes :

- Acquisition par Bpifrance Participations SA (censeur au sein du Conseil d'administration de la Société et personne morale liée à Bpifrance Investissement, censeur au sein du conseil d'administration de la Société) en date du 24 octobre 2018 de 9 221 actions de la Société au prix unitaire de 5,6478 euros ;
- Acquisition par Bpifrance Participations SA (censeur au sein du Conseil d'administration de la Société et personne morale liée à Bpifrance Investissement, censeur au sein du conseil d'administration de la Société) en date du 25 octobre 2018 de 22 735 actions de la Société au prix unitaire de 5,5748 euros ;
- Acquisition par Bpifrance Participations SA (censeur au Conseil d'administration de la Société et personne morale liée à Bpifrance Investissement, censeur au sein du conseil d'administration de la Société) en date du 26 octobre 2018 de 26 900 actions de la Société au prix unitaire de 5,4960 euros ;
- Acquisition par Bpifrance Participations SA (censeur au sein du Conseil d'administration de la Société et personne morale liée à Bpifrance Investissement, censeur au sein du conseil d'administration de la Société) en date du 29 octobre 2018 de 2 631 actions de la Société au prix unitaire de 5,5772 euros ;
- Acquisition par Bpifrance Participations SA (censeur au sein du Conseil d'administration de la Société et personne morale liée à Bpifrance Investissement, censeur au sein du conseil d'administration de la Société) en date du 30 octobre 2018 de 10 000 actions de la Société au prix unitaire de 5,7665 euros ;
- Acquisition par Bpifrance Participations SA (censeur au sein du Conseil d'administration de la Société et personne morale liée à Bpifrance Investissement, censeur au sein du conseil d'administration de la Société) en date du 31 octobre 2018 de 7 000 actions de la Société au prix unitaire de 6,1092 euros ;
- Acquisition par Bpifrance Participations SA (censeur au sein du Conseil d'administration de la Société et personne morale liée à Bpifrance Investissement, censeur au sein du conseil d'administration de la Société) en date du 5 novembre 2018 de 4 205 actions de la Société au prix unitaire de 6,1500 euros ;
- Acquisition par Bpifrance Participations SA (censeur au sein du Conseil d'administration de la Société et personne morale liée à Bpifrance Investissement, censeur au sein du conseil d'administration de la Société) en date du 6 novembre 2018 de 8 395 actions de la Société au prix unitaire de 6,1376 € ;
- Acquisition par Bpifrance Participations SA (censeur au sein du Conseil d'administration de la Société et personne morale liée à Bpifrance Investissement, censeur au sein du conseil

d'administration de la Société) en date du 8 novembre 2018 de 24 697 actions de la Société au prix unitaire de 6,3224 € ;

- Acquisition par Bpifrance Participations SA (censeur au sein du Conseil d'administration de la Société et personne morale liée à Bpifrance Investissement, censeur au sein du conseil d'administration de la Société) en date du 9 novembre 2018 de 8 907 actions de la Société au prix unitaire de 6,2949 € ; et
- Acquisition par Bpifrance Participations SA (censeur au sein du Conseil d'administration de la Société et personne morale liée à Bpifrance Investissement, censeur au sein du conseil d'administration de la Société) en date du 12 novembre 2018 de 40 906 actions de la Société au prix unitaire de 6,4553 €.

#### **18.5. Droits de vote des principaux actionnaires**

A ce jour, les droits de vote de chaque actionnaire sont égaux au nombre d'actions détenues par chacun d'entre eux.

L'assemblée générale réunie le 8 janvier 2015 a décidé de supprimer l'automatisme du droit de vote double telle que prévue par la loi n° 2014-384 du 29 mars 2014 visant à reconquérir l'économie réelle.

#### **18.6. Contrôle de la Société**

A la date du présent document de référence, aucun actionnaire ne détient individuellement le contrôle de la Société, ni un pourcentage susceptible de faire présumer le contrôle de la Société au sens des dispositions de l'article L. 233-3 du Code de commerce.

#### **18.7. Accords pouvant entraîner un changement de contrôle**

Aucun élément particulier des statuts, d'une charte ou d'un règlement de l'émetteur ne pourrait avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.

#### **18.8. Accords entre les actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions aux transferts d'actions et à l'exercice des droits de vote**

Le 9 février 2018, la société Roivant Sciences Ltd s'est engagée irrévocablement auprès de la Société à ne pas céder les actions qu'elle détient dans celle-ci, jusqu'à l'expiration d'une période de six mois, sous réserve de certaines exceptions usuelles. La Société Roivant Sciences Ltd n'est plus tenue par cet engagement depuis le 9 août 2018.

Le 29 août 2018, les actionnaires de la Société DeuteRx se sont engagés irrévocablement auprès de la Société à ne pas céder les actions qu'ils détiennent dans celle-ci, jusqu'à l'expiration d'une période de neuf mois, sous réserve de certaines exceptions usuelles. Un engagement supplémentaire de 12 mois, réduite d'un 1/12 par mois est également applicable à certains actionnaires de la société DeuteRx.

## 18.9. Etat des nantissements d'actions de la Société

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun nantissement sur les titres de la Société.

## 18.10. Franchissements de seuils

Le 14 février 2018, la société Omnes Capital, agissant pour le compte de fonds dont elle assure la gestion, a déclaré avoir franchi en baisse, le 12 février 2018, les seuils de 5% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 989 293 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 4,03% du capital et des droits de vote de la Société.

Le 15 février 2018, la société Roivant Sciences Ltd a déclaré avoir franchi en hausse, le 12 février 2018, les seuils de 5% du capital et des droits de vote de la Société et détenir 1 431 399 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 5,83% du capital et des droits de vote de la Société.

Le 6 août 2018, la société Amundi a déclaré avoir franchi en hausse les seuils de 4 % du capital et des droits de vote de la Société et détenir 991.108 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 4,03 % du capital et des droits de vote de la Société.

Le 6 septembre 2018, l'établissement public à caractère industriel et commercial Bpifrance a déclaré avoir franchi en baisse, le 3 septembre 2018, indirectement, par l'intermédiaire des sociétés Bpifrance Participations SA et Bpifrance Investissement, les seuils de 15% du capital et des droits de vote de la Société et détenir indirectement 3 871 330 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 14,97% du capital et des droits de vote de la Société.

Le 6 septembre 2018, la Caisse des dépôts et consignations a déclaré avoir franchi en baisse, le 3 septembre 2018, indirectement, par l'intermédiaire des sociétés Bpifrance Participations et Bpifrance Investissement, les seuils de 15% du capital et des droits de vote de la société POXEL et détenir indirectement 3 871 330 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 14,97% du capital et des droits de vote de la Société.

Le 29 octobre 2018, l'établissement public à caractère industriel et commercial Bpifrance a déclaré avoir franchi en hausse, le 24 octobre 2018, indirectement, par l'intermédiaire des sociétés Bpifrance Participations SA et Bpifrance Investissement, les seuils de 15% du capital et des droits de vote de la Société et détenir indirectement 3 880 551 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 15,01% du capital et des droits de vote de la Société.

Le 29 octobre 2018, la Caisse des dépôts et consignations a déclaré avoir franchi en hausse, le 24 octobre 2018, indirectement, par l'intermédiaire des sociétés Bpifrance Participations et Bpifrance Investissement, les seuils de 15% du capital et des droits de vote de la Société et détenir indirectement 3 880 551 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 15,01% du capital et des droits de vote de cette société.

Le 8 janvier 2019, Federated Equity Management Company of Pennsylvania et Federated Global Investment Management Corp, agissant pour le compte des fonds dont elles assurent la gestion, ont déclaré avoir franchi en baisse le 4 janvier 2019, le seuil de 2% du capital et des droits de vote de la Société et détenir 442.420 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 1.711 % du capital social de la Société.

## 18.11. Evolution du titre

Les actions de la Société sont cotées sur le marché réglementé Euronext Paris sous le symbole "POXEL.PA" depuis le 6 février 2015.

Le tableau suivant décrit les évolutions du cours de clôture de l'action de la Société sur Euronext Paris au cours de l'exercice 2018 :

PERIODE	HAUT	BAS
1 <sup>er</sup> trimestre 2018.....	€ 7.30	€ 6.06
2 <sup>ème</sup> trimestre 2018.....	€ 7.65	€ 5.90
3 <sup>ème</sup> trimestre 2018.....	€ 7.30	€ 6.61
4 <sup>ème</sup> trimestre 2018.....	€ 6.47	€ 4.96

## 19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

### 19.1. Opérations intra-groupe

Au cours de l'exercice 2018, la Société a réalisé avec sa filiale japonnaise les opérations intragroupe décrites au chapitre 7.3 « Flux financiers du groupe » du présent document de référence.

### 19.2. Conventions significatives conclues avec des apparentés

a) La Société a signé le 12 décembre 2014 un contrat avec Monsieur Khoso Baluch pour indemniser ce dernier des coûts judiciaires et des condamnations qu'il pourrait supporter en cas de mise en cause de sa responsabilité dans le cadre de son mandat d'administrateur de la société. Ce contrat restera en vigueur pendant une durée de 10 ans suivant la cessation des fonctions d'administrateur de Monsieur Khoso Baluch et, le cas échéant, pendant une année à compter de la fin de toute procédure qui serait encore en cours à l'issue de cette période de 10 ans.

b) La Société a conclu un contrat de management avec Thomas Kuhn, Directeur Général de la Société. Ce contrat, préalablement autorisé par le Conseil d'administration réuni le 28 mars 2014, a été conclu en date du 28 mars 2014. Il définit les conditions d'exercice du mandat social de Thomas Kuhn en qualité de Directeur Général de Poxel en prévoyant des limitations de pouvoirs (article 3) et les conditions de la cessation de ses fonctions (article 4), notamment en mettant en place un préavis de 4 mois. Cette convention a été ratifiée par l'assemblée générale des actionnaires de la Société le 16 juin 2015 et figure dans le rapport spécial établi par les commissaires aux comptes de la Société (se référer à la section 19.3 « Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés » du présent document de référence).

Le contrat est conclu pour la durée du mandat de Directeur Général de Thomas Kuhn, sans préjudice du droit de révocation qui est dévolu au Conseil d'administration. Par conséquent, le Conseil d'administration ne se prononcera pas sur le renouvellement de ce contrat aussi longtemps que le mandat social de Thomas Kuhn perdurera. Au titre de ce contrat pour les exercices 2017 et 2018, une somme de respectivement 337.607 euros bruts et 338.184 euros bruts figure dans les charges de l'exercice.

c) La Société a signé le 12 décembre 2014 un contrat avec M. Richard Kender pour indemniser ce dernier des coûts judiciaires et des condamnations qu'il pourrait supporter en cas de mise en cause de sa responsabilité dans le cadre de son mandat d'administrateur de la société. Ce contrat est entré en vigueur lors de la nomination de Monsieur Richard Kender en tant qu'administrateur de la société Poxel le 8 janvier 2015. Ce contrat restera en vigueur pendant une durée de 10 ans suivant la cessation des fonctions d'administrateur de Richard Kender et, le cas échéant, pendant une année à compter de la fin de toute procédure qui serait encore en cours à l'issue de cette période de 10 ans.

d) La Société a signé le 31 mars 2016 un contrat avec Monsieur Pierre Legault pour indemniser ce dernier des coûts judiciaires et des condamnations qu'il pourrait supporter en cas de mise en cause de sa responsabilité dans le cadre de son mandat d'administrateur de la société. Cette convention a été mise en place dans le cadre de la nomination de Monsieur Pierre Legault en qualité d'administrateur le 31 mars 2016. Elle vise à proposer une garantie en contrepartie des fonctions exercées. Ce contrat restera en vigueur pendant une durée de 10 ans suivant la cessation des fonctions d'administrateur de Monsieur Pierre Legault et, le cas échéant, pendant une année à compter de la fin de toute procédure qui serait encore en cours à l'issue de cette période de 10 ans.

e) La Société a signé le 31 mars 2016 un contrat avec Madame Janice Bourque pour indemniser cette dernière des coûts judiciaires et des condamnations qu'elle pourrait supporter en cas de mise en cause de sa responsabilité dans le cadre de son mandat d'administrateur de la Société. Cette convention a été mise en place dans le cadre de la nomination de Madame Janice Bourque en qualité d'administrateur le 31 mars 2016. Elle vise à proposer une garantie en contrepartie des fonctions exercées. Ce contrat restera en vigueur pendant une durée de 10 ans suivant la cessation des fonctions d'administrateur de Madame Janice Bourque et, le cas échéant, pendant une année à compter de la fin de toute procédure qui serait encore en cours à l'issue de cette période de 10 ans.

f) La Société a signé le 16 mai 2016 un contrat avec Madame Pascale Boissel pour indemniser cette dernière des coûts judiciaires et des condamnations qu'elle pourrait supporter en cas de mise en cause de sa responsabilité dans le cadre de son mandat d'administrateur de la Société. Elle vise à proposer une garantie en contrepartie des fonctions exercées. Ce contrat restera en vigueur pendant une durée de 10 ans suivant la cessation des fonctions d'administrateur de Madame Pascale Boissel et, le cas échéant, pendant une année à compter de la fin de toute procédure qui serait encore en cours à l'issue de cette période de 10 ans.

g) La Société a signé le 1<sup>er</sup> août 2017 un contrat avec Madame Kumi Sato pour indemniser cette dernière des coûts judiciaires et des condamnations qu'elle pourrait supporter en cas de mise en cause de sa responsabilité dans le cadre de son mandat d'administrateur de la Société. Elle vise à proposer une garantie en contrepartie des fonctions exercées. Ce contrat restera en vigueur pendant une durée de 10 ans suivant la cessation des fonctions d'administrateur de Madame Kumi Sato et, le cas échéant, pendant une année à compter de la fin de toute procédure qui serait encore en cours à l'issue de cette période de 10 ans.

h) La Société a signé le 1<sup>er</sup> juin 2018 un contrat de prestations de services avec la société Cosmo Public Relations Corporations, société présidée et dirigée par Kumi Sato, membre du Conseil d'administration, aux termes duquel Cosmo Public Relations Corporations s'est engagée à fournir des services de communication à la Société. Les membres du Conseil d'administration n'ont pas formellement autorisé la signature de ce contrat de prestations de services par la Société, bien qu'il ait fait l'objet de discussions entre les membres du Conseil d'administration.

### 19.3. Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

#### **Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018 Rapport spécial des Commissaires aux Comptes sur les conventions et engagements réglementés**

Aux actionnaires,

En notre qualité de Commissaires aux Comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à

rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des Commissaires aux Comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

### **CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS SOUMIS A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE**

#### **Conventions et engagements non autorisés préalablement et conclus au cours de l'exercice écoulé**

En application des articles L. 225-42 et L. 823-12 du code de commerce, nous vous signalons que les conventions et engagements suivants n'ont pas fait l'objet d'une autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Il nous appartient de vous communiquer les circonstances en raison desquelles la procédure d'autorisation n'a pas été suivie.

- Contrat de prestation de services avec Cosmo Public Relations Corporations, société présidée et dirigée par Kumi Sato

Personne concernée : Madame Kumi Sato, administrateur.

Objet : contrat conclu le 1er juin 2018 aux termes duquel Cosmo Public Relations Corporations s'est engagée à fournir des services de communication à la Société.

Rémunération : au titre de ce contrat, une somme de 56 438,27 euros bruts figure dans les charges de l'exercice

Motif : permettre à la Société de bénéficier de services de communication au Japon.

Les membres du Conseil d'administration n'ont pas formellement autorisé la signature de ce contrat de prestations de services par la Société par simple omission, bien qu'il ait fait l'objet de discussions entre les membres du Conseil d'administration.

## **CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS DEJA APPROUVES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE**

### **Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs et dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé**

En application de l'article R. 225-30 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Indemnification agreement de Madame Kumi Sato

Personne concernée : Madame Kumi Sato, administrateur

Objet : contrat signé le 1<sup>er</sup> août 2017 avec Madame Kumi Sato pour indemniser cette dernière des coûts judiciaires et des condamnations qu'elle pourrait supporter en cas de mise en cause de sa responsabilité dans le cadre de son mandat d'administrateur de la société.

Motif : cette convention a été mise en place dans le cadre de la nomination de Madame Kumi Sato en qualité d'administrateur. Elle vise à proposer une garantie en contrepartie des fonctions exercées.

- Indemnification agreement de Madame Janice Bourque

Personne concernée : Madame Janice Bourque, administrateur.

Objet : contrat signé le 31 mars 2016 avec Madame Janice Bourque pour indemniser cette dernière des coûts judiciaires et des condamnations qu'elle pourrait supporter en cas de mise en cause de sa responsabilité dans le cadre de son mandat d'administrateur de la société.

Motif : cette convention a été mise en place dans le cadre de la nomination de Madame Janice Bourque en qualité d'administrateur. Elle vise à proposer une garantie en contrepartie des fonctions exercées.

- Indemnification agreement de Monsieur Pierre Legault

Personne concernée : Monsieur Pierre Legault, administrateur.

Objet : contrat signé le 31 mars 2016 avec Monsieur Pierre Legault pour indemniser ce dernier des coûts judiciaires et des condamnations qu'il pourrait supporter en cas de mise en cause de sa responsabilité dans le cadre de son mandat d'administrateur de la société.

Motif : cette convention a été mise en place dans le cadre de la nomination de Monsieur Pierre Legault en qualité d'administrateur. Elle vise à proposer une garantie en contrepartie des fonctions exercées.

- Indemnification agreement de Monsieur Richard Kender

Personne concernée : Monsieur Richard Kender, administrateur.

Objet : contrat signé le 12 décembre 2014 avec Monsieur Richard Kender pour indemniser ce dernier des coûts judiciaires et des condamnations qu'il pourrait supporter en cas de mise en cause de sa responsabilité dans le cadre de son mandat d'administrateur de la société.

Motif : cette convention a été mise en place dans le cadre de la nomination de Monsieur Richard Kender en qualité d'administrateur. Elle vise à proposer une garantie en contrepartie des fonctions exercées.

- Contrat de management avec Monsieur Thomas Kuhn

Personne concernée : Monsieur Thomas Kuhn, Directeur Général.

Objet : contrat de management avec Monsieur Thomas Kuhn signé le 28 mars 2014 présentant une mission de direction de l'entreprise avec les limitations de pouvoirs qui lui sont applicables et pour une durée équivalente à celle de son mandat social de Directeur Général. Ce contrat prévoit également les modalités de fixation de sa rémunération annuelle brute.

Rémunération : Au titre de ce contrat, une somme de 338 184 euros bruts a été versée à Monsieur Thomas Kuhn.

- Indemnification agreement de Monsieur Mohammed Khoso Baluch

Personne concernée : Monsieur Mohammed Khoso Baluch, administrateur.

Objet : contrat signé le 12 décembre 2014 avec Monsieur Mohammed Khoso Baluch pour indemniser ce dernier des coûts judiciaires et des condamnations qu'il pourrait supporter en cas de mise en cause de sa responsabilité dans le cadre de son mandat d'administrateur de la société.

Motif : cette convention a été mise en place dans le cadre de la nomination de Monsieur Mohammed Khoso Baluch en qualité d'administrateur. Elle vise à proposer une garantie en contrepartie des fonctions exercées.

- Indemnification agreement de Madame Pascale Boissel

Personne concernée : Madame Pascale Boissel, administrateur.

Objet : contrat signé le 16 mai 2016 avec Madame Pascale Boissel pour indemniser cette dernière des coûts judiciaires et des condamnations qu'elle pourrait supporter en cas de mise en cause de sa responsabilité dans le cadre de son mandat d'administrateur de la société.

Motif : cette convention a été mise en place dans le cadre de la nomination de Madame Pascale Boissel en qualité d'administrateur. Elle vise à proposer une garantie en contrepartie des fonctions exercées.

Fait à Lyon et Courbevoie, le 8 avril 2019

Les commissaires aux comptes

PricewaterhouseCoopers Audit

MAZARS

Elisabeth L'hermite

Séverine Hervet

## 20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE

### 20.1. Comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018

#### 20.1.1. Etat de situation financière

POXEL Etat de situation financière	Notes	31/12/2018 K€	31/12/2017 K€
<b>ACTIF</b>			
Immobilisations incorporelles	6	16 577	
Immobilisations corporelles	7	296	143
Autres actifs financiers non courants	8	372	356
Impôts différés actifs	22		
<b>Total actifs non courants</b>		<b>17 246</b>	<b>500</b>
Clients et comptes rattachés	9	14 262	4 902
Autres créances	9	7 271	7 187
Actif d'impôt exigible	22		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	10	66 737	54 163
<b>Total actifs courants</b>		<b>88 270</b>	<b>66 253</b>
<b>Total Actif</b>		<b>105 516</b>	<b>66 752</b>
<b>PASSIF</b>			
<b>Capitaux propres</b>			
Capital	12	517	463
Primes d'émission et d'apport	12	127 996	106 951
Réserve de conversion	12	-5	
Réserves		-86 251	-65 788
Résultat		13 525	-22 298
<b>Total des capitaux propres</b>		<b>55 782</b>	<b>19 327</b>
<b>Passifs non courants</b>			
Engagements envers le personnel	15	279	230
Dettes financières non courantes	14	359	555
<b>Passifs non courants</b>		<b>638</b>	<b>785</b>
<b>Passifs courants</b>			
Dettes financières courantes	14	13 873	936
Provisions	16	18	84
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	17.1	20 742	9 008
Dettes fiscales et sociales	17.2	1 129	899
Passifs sur contrat	17.3	13 334	35 714
<b>Passifs courants</b>		<b>49 096</b>	<b>46 640</b>
<b>Total Passif</b>		<b>105 516</b>	<b>66 752</b>

### 20.1.2. Etat du résultat global

POXEL Etat du résultat global		Notes	31/12/2018 K€	31/12/2017 K€
<b>Chiffre d'affaires</b>		18	<b>74 605</b>	<b>5 290</b>
Frais de recherche et développement				
Frais de recherche et développement		19.1	-58 092	-24 096
Subvention		19.1	3 552	3 122
Frais généraux et administratifs		19.2	-7 527	-6 219
<b>Résultat opérationnel</b>			<b>12 538</b>	<b>-21 902</b>
Charges financières		21	-28	-81
Produits financiers		21	368	64
Gains et pertes de change		21	724	-379
<b>Résultat avant impôts</b>			<b>13 602</b>	<b>-22 298</b>
Charge d'impôts		22	-77	
<b>Résultat net</b>			<b>13 525</b>	<b>-22 298</b>
<b>Résultat par action</b>		<b>Notes</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation			24 833 331	23 033 299
<b>Résultat par action (€/action)</b>		23	<b>0,54</b>	<b>(0,97)</b>
<b>Résultat dilué par action (€/action)</b>		23	<b>0,53</b>	<b>(0,97)</b>

### 20.1.3. Autres éléments du Résultat Global

POXEL - IFRS Etat du Résultat Global		Notes	31/12/2018 K€	31/12/2017 K€
<b>Résultat de l'exercice</b>			<b>13 525</b>	<b>-22 298</b>
Ecart actuariels (non recyclable)		15	5	-70
Ecart de conversion de consolidation (recyclable)			-5	
Effet d'impôts rattachables à ces éléments				
<b>Autres éléments du résultat global (net d'impôts)</b>				<b>-70</b>
<b>Résultat Global</b>			<b>13 525</b>	<b>-22 368</b>

## 20.1.4. Variation des capitaux propres

POXEL Variation des capitaux propres	Capital Nombre d'actions	Capital	Primes liées au capital	Réserves et résultat	Autres éléments du résultat global	Capitaux propres
		K€	K€	K€	K€	K€
<b>Au 31 décembre 2016</b>	<b>22 950 228</b>	<b>459</b>	<b>106 385</b>	<b>-67 463</b>	<b>5</b>	<b>39 385</b>
Résultat net 2017				-22 298		-22 298
Autres éléments du résultat global					-70	-70
<b>Résultat global</b>				<b>-22 298</b>	<b>-70</b>	<b>-22 368</b>
Dividendes						
Emission d'actions (note 9)	177 200	4	542			546
Emission de BSA (note 10)			24			24
Paielements en actions				1 736		1 736
Actions propres				3		3
Frais d'augmentation de capital						
Autres						
<b>Au 31 décembre 2017</b>	<b>23 127 428</b>	<b>463</b>	<b>106 951</b>	<b>-88 021</b>	<b>-65</b>	<b>19 327</b>
Résultat net 2018				13 525		13 525
Autres éléments du résultat global						
<b>Résultat global</b>				<b>13 525</b>		<b>13 525</b>
Dividendes						
Emission d'actions (note 9)	2 729 399	55	21 046			21 101
Emission de BSA (note 10)			41			41
Paielements en actions				1 881		1 881
Actions propres				-52		-52
Frais d'augmentation de capital			-41			-41
Autres						
<b>Au 31 décembre 2018</b>	<b>25 856 827</b>	<b>517</b>	<b>127 996</b>	<b>-72 667</b>	<b>-65</b>	<b>55 782</b>

## 20.1.5. Tableau des flux de trésorerie

POXEL - IFRS Tableau des flux de trésorerie	Notes	31/12/2018 K€	31/12/2017 K€
<b>Flux de trésorerie générés par les activités opérationnelles</b>			
Résultat net des activités poursuivies		13 525	-22 298
<b>Résultat net</b>		13 525	-22 298
(-) Elimination des amortissements des immobilisations incorporelles	6	-2	
(-) Elimination des amortissements des immobilisations corporelles	7	-60	-38
(-) Dotations provisions	15-16	-55	-112
(-) Reprises provisions	16	66	
(-) Charge liée aux paiements fondés sur des actions	13	-1 881	-1 736
(+) Charge d'intérêts			-13
(-) Produit d'intérêts		368	45
(-) Désactualisation dette Kreos			-33
(-) Subvention virée au résultat	14.2	-28	-33
<b>Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôts</b>		15 116	-20 377
(-) Variation du besoin en fonds de roulement		19 860	-28 503
<b>Flux de trésorerie générés par l'exploitation</b>		<b>-4 744</b>	<b>8 126</b>
<b>Flux de trésorerie générés par l'investissement</b>			
Acquisition d'immobilisations incorporelles	6	-7 664	
Acquisition d'immobilisations corporelles	7	-213	-36
(+) Intérêts reçus		337	90
Autres flux d'investissements	8	-68	159
<b>Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement</b>		<b>-7 608</b>	<b>213</b>
<b>Flux de trésorerie liés aux opérations de financement</b>			
Augmentation de capital + prime d'émission net de frais (1)	12	12 172	546
Souscription de BSA	12	41	24
(-) Intérêts payés		5	-20
Dette sur contrat Roivant	14.3	13 646	
Remboursements d'emprunts et d'avances conditionnées	14.2/14.3	-188	-1 046
<b>Flux de trésorerie liés aux opérations de financement</b>		<b>25 676</b>	<b>-496</b>
Incidences des variations des cours de devises			
<b>Augmentation (Diminution de la trésorerie)</b>		<b>13 325</b>	<b>7 843</b>
Trésorerie et équivalent de trésorerie à l'ouverture (y compris concours bancaires courants)		53 412	45 569
Trésorerie et équivalent de trésorerie à la clôture (y compris concours bancaires courants)		66 737	53 412
<b>Augmentation (Diminution de la trésorerie)</b>		<b>13 325</b>	<b>7 843</b>

(1) En 2018, l'augmentation de capital correspond à :

- l'entrée au capital de Roivant (voir note 4.1), avec la création 1 431 399 actions souscrites au prix de 8,5 €
- l'exercice par des salariés de 400 BSPCE donnant le droit de souscrire 8 000 actions au prix de 2,5 € par action.

L'émission de 1,29 millions d'actions dans le cadre de l'accord DeuteRx (voir note 4.1) n'a pas généré de mouvement de trésorerie. Des frais de 41 K€ ont été reconnus en moins de la prime d'émission.

(2) En 2017, l'Augmentation de capital et prime d'émission net de frais (546 015 €) correspond :

- L'exercice par des salariés de 2 200 BSPCE donnant lieu à l'émission de 44 000 actions au prix de 2,5 € par action ;
- L'exercice par des salariés de 2 000 BSPCE donnant lieu à l'émission de 40 000 actions au prix de 3,2 € par action ;
- L'exercice par des salariés de 4 500 BSPCE donnant lieu à l'émission de 90 000 actions au prix de 3,3 € par action ;
- L'exercice par des salariés de 160 BSPCE donnant lieu à l'émission de 3 200 actions au prix de 2,5 € par action.

### 20.1.6. Analyse détaillée de la variation du besoin de fond de roulement (BFR)

Détail de la variation du BFR	31/12/2018	31/12/2017
Clients et comptes rattachés (nets des dépréciations de créances clients)	9 360	4 866
Autres créances	84	3 190
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	-11 734	-461
Dettes fiscales et sociales	-230	-440
Autres créditeurs et dettes diverses	8 733	-35 659
Total des variations	6 214	-28 503

### 20.1.7. Notes aux états financiers IFRS

#### Note 1 : Présentation de l'activité et des évènements majeurs

Les informations ci-après constituent l'Annexe des comptes consolidés IFRS faisant partie intégrante des états financiers présentés pour les exercices clos le 31 décembre 2017 et le 31 décembre 2018. Chacun de ces exercices a une durée de douze mois couvrant la période du 1er janvier au 31 décembre.

#### 1.1 Information relative à la Société et à son activité

Créée en mars 2009 suite à un « spin-off » de Merck Serono, la Société POXEL (Société anonyme de droit français, dont le siège social est située au 259 Avenue Jean Jaurès, 69007 LYON, enregistrée au Registre du commerce et des sociétés de Lyon sous le numéro 510 970 817 RCS de LYON, ci-après dénommée la « Société » ou « le Groupe » en incluant sa filiale) a pour activité le développement de molécules innovantes pour le traitement des maladies du métabolisme, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH).

Hormis l'année de sa création et au cours de cet exercice, la Société a enregistré chaque année des pertes opérationnelles. Ces pertes résultent des frais de recherche et développement internes et externes, notamment liés à la réalisation de nombreux essais précliniques et cliniques principalement dans le cadre du développement de l'Imeglimine. En octobre 2017, la Société a signé un premier contrat de partenariat stratégique avec Sumitomo Dainippon Pharma pour le développement et la commercialisation de l'Imeglimine, candidat médicament pour le traitement du diabète de type 2, au Japon, en Chine et onze autres pays d'Asie. Un second partenariat stratégique a été signé en février 2018 avec Roivant Sciences pour le développement et la commercialisation de l'Imeglimine aux Etats Unis, en Europe et dans d'autres pays non couverts par l'accord avec Sumitomo Dainippon Pharma. Le 30 août 2018 la Société a signé un accord stratégique avec DeuteRx pour l'acquisition d'un candidat médicament innovant en développement clinique pour le traitement de la NASH, ainsi que d'autres programmes pour le traitement de maladies métaboliques.

Le développement futur de la Société dépend de la combinaison de plusieurs facteurs, qui comprennent (i) le succès des opérations de recherche et développement, (ii) la poursuite des accords de partenariat conclus par la Société, (iii) l'obtention des autorisations réglementaires et l'acceptation par le marché des futurs produits qui seront proposés par la Société, (iv) l'obtention des financements

nécessaires et (v) le développement de produits concurrents par d'autres sociétés. Par conséquent, la Société pourrait, à court/moyen terme, se financer par de nouveaux partenariats pour le développement et la commercialisation de ses candidats médicaments et par l'émission de nouveaux instruments de capitaux propres.

## **1.2 Date d'arrêté**

Les états financiers ont été préparés sous la responsabilité de la direction de la Société et ont été approuvés et autorisés à être publiés par le conseil d'administration du 21 mars 2019.

## **Note 2 : Principes de préparation des comptes**

Les états financiers sont présentés en milliers d'euros sauf indication contraire. Des arrondis sont faits pour le calcul de certaines données financières et autres informations contenues dans ces comptes. En conséquence, les chiffres indiqués sous forme de totaux dans certains tableaux peuvent ne pas être la somme exacte des chiffres qui les précèdent.

### **Déclaration de conformité**

La Société POXEL a établi ses comptes, arrêtés par le Conseil d'administration le 21 mars 2019, conformément aux normes et interprétations publiées par l'International Accounting Standards Boards (IASB) et adoptées par l'Union Européenne à la date de préparation des états financiers, et ceci pour toutes les périodes présentées.

Ce référentiel, disponible sur le site de la Commission européenne ([http://ec.europa.eu/internal\\_market/accounting/ias\\_fr.htm](http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm)), intègre les normes comptables internationales (IAS et IFRS), les interprétations du comité permanent d'interprétation (Standing Interpretations Committee – SIC) et du comité d'interprétation des normes d'informations financières internationales (International Financial Interpretations Committee – IFRIC).

Les principes et méthodes comptables et options retenues par la Société sont décrits ci-après. Dans certains cas, les normes IFRS laissent le choix entre l'application d'un traitement de référence ou d'un autre traitement autorisé.

### **Principe de préparation des états financiers**

Les comptes de la Société ont été établis selon le principe du coût historique à l'exception de certaines catégories d'actifs et passifs conformément aux dispositions édictées par les normes IFRS. Les catégories concernées sont mentionnées dans les notes suivantes.

### **Continuité d'exploitation**

L'hypothèse de la continuité d'exploitation a été retenue compte tenu de la capacité financière de la Société (trésorerie disponible) au regard de ses besoins de financement des 12 mois suivants la date de la clôture.

### **Méthodes comptables**

Pour mémoire, la Société a choisi d'appliquer la norme IFRS 15 « Produit des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients » par anticipation au 1<sup>er</sup> janvier 2017. Les principes comptables retenus sont identiques à ceux utilisés pour la préparation des comptes IFRS annuels pour l'exercice clos au 31 décembre 2017, à l'exception de l'application des nouvelles normes, amendements de

normes et interprétations suivants adoptés par l'Union Européenne, d'application obligatoire pour la Société au 1er janvier 2018.

**Normes, amendements de normes et interprétations applicables à partir de l'exercice ouvert au 1<sup>er</sup> janvier 2018**

- *IFRS 9 - Instruments Financiers*
- *IFRS 15 - Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients*
- *Clarifications à IFRS 15*
- *IFRIC 22 - Transactions en monnaies étrangères et contrepartie anticipée*
- *Amendements à IFRS 2 - Classification et évaluation des transactions dont le paiement est fondé sur des actions*
- *Amendements à IFRS 4 - Application d'IFRS 9 avec IFRS 4*
- *Amendements à IAS 40 - Transferts d'immeubles de placement*
- *Amélioration des IFRS (cycle 2014-2016)*

Ces nouveaux textes adoptés par l'Union Européenne n'ont pas eu d'incidence significative sur les états financiers du Groupe.

**Normes, amendements de normes et interprétations non encore adoptés par le Groupe**

***Normes, amendements de normes et interprétations adoptés par l'Union Européenne mais non encore obligatoires pour les comptes annuels 2018***

- *IFRS 16 - Locations*
- *Amendements à IFRS 9 - Clauses de remboursement anticipé prévoyant une compensation négative*
- *IFRIC 23 - Incertitude relative aux traitements fiscaux*

***Normes et interprétations publiées par l'IASB et non encore adoptés par l'Union Européenne au 31 décembre 2018***

- *Amendements à IAS 28 – Intérêts à long terme dans les entreprises associées et coentreprises*
- *Amendements à IAS 19 – Modification, réduction ou liquidation de régime*
- *Amélioration des IFRS (cycle 2015-2017)*

Le Groupe est actuellement en cours d'appréciation des impacts consécutifs à la première application de ces nouveaux textes et n'anticipe pas d'impact significatif sur ses états financiers, à l'exception d'IFRS 16.

La norme IFRS 16 sera d'application obligatoire à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2019.

IFRS 16 supprime la distinction entre contrat de location simple et contrat de location financement. Ainsi, les contrats de location simple feront l'objet d'un retraitement au titre de l'application d'IFRS 16.

La norme prévoit la comptabilisation de tous les contrats de location au bilan des preneurs, avec constatation d'un actif (représentatif du droit d'utilisation de l'actif loué pendant la durée du contrat) et d'une dette (au titre de l'obligation de paiement des loyers). La norme affectera également la présentation du compte de résultat (résultat opérationnel et charges financières) et du tableau des flux de trésorerie (flux liés aux activités opérationnelles et flux liés aux opérations de financement).

Concernant l'estimation de la durée des contrats de location, le Groupe appliquera la recommandation de l'Autorité des Normes Comptables aux baux immobiliers en France.

Concernant les modalités de première application de la norme, la Société a décidé d'opter pour la méthode rétrospective simplifiée. Ainsi, les informations comparatives ne seront pas retraitées et l'impact cumulé de la première application de la norme sera comptabilisé en capitaux propres au 1<sup>er</sup> janvier 2019.

Sur la base des contrats en cours au 31 décembre 2018, la Société estime de manière préliminaire que la dette de loyers futurs, déterminée selon IFRS 16, serait comprise entre 1,3 M€ et 1.8 M€.

### **Utilisation de jugements et d'estimations**

Pour préparer les états financiers conformément aux IFRS, des estimations, des jugements et des hypothèses ont été faits par la Direction de la Société ; elles ont pu affecter les montants présentés au titre des éléments d'actif et de passif, les passifs éventuels à la date d'établissement des états financiers, et les montants présentés au titre des produits et des charges de l'exercice.

Ces estimations sont basées sur l'hypothèse de la continuité d'exploitation et sont établies en fonction des informations disponibles lors de leur établissement. Elles sont évaluées de façon continue sur la base d'une expérience passée ainsi que de divers autres facteurs jugés raisonnables qui constituent le fondement des appréciations de la valeur comptable des éléments d'actif et de passif. Les estimations peuvent être révisées si les circonstances sur lesquelles elles étaient fondées évoluent ou par suite de nouvelles informations. Les résultats réels pourraient différer sensiblement de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes.

Les principales estimations ou jugements significatifs faits par la direction de la Société portent notamment sur les éléments suivants :

- Reconnaissance des revenus (note 18) notamment pour l'estimation du prix de transaction et du choix de la méthode d'allocation du prix de transaction aux obligations de performance ;
- Attribution de bons de souscription d'actions, stock-options, actions gratuites ou de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises aux salariés, dirigeants et aux prestataires extérieurs (note 13) notamment sur les techniques d'évaluation des instruments ;

### **Changement de méthode comptable**

Le Groupe applique depuis le 1er janvier 2018 la norme IFRS 9 « Instruments financiers », qui remplace la norme IAS 39 « Instruments financiers : comptabilisation et évaluation », et traite de la classification et de l'évaluation, ainsi que de la dépréciation et de la comptabilité de couverture des actifs et passifs financiers. L'application des principes de classification et d'évaluation prévus par la norme IFRS 9 n'a pas eu d'impact significatif dans les états financiers du Groupe.

A l'exception du nouveau texte identifié ci-dessus, la Société n'a pas procédé à d'autres changements de méthodes comptables au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

## Note 3 : Règles et méthodes comptables

### 3.1 Périmètre et méthodes de consolidation

Le Groupe applique IFRS 10 - États financiers consolidés, IFRS 11 - Partenariats, IFRS 12 - Informations à fournir sur les intérêts détenus dans d'autres entités.

IFRS 10 présente un modèle de consolidation unique identifiant le contrôle comme critère de consolidation d'une entité. Un investisseur contrôle une entité émettrice s'il a le pouvoir sur l'entité, est exposé ou a droit à des rendements variables en raison de son implication dans l'entité et a la possibilité d'utiliser son pouvoir sur l'entité pour influencer sur le montant du rendement de l'investisseur.

Les filiales sont des entités sur lesquelles le Groupe exerce un contrôle. Elles sont consolidées par intégration globale à compter de la date à laquelle le groupe obtient le contrôle et sont déconsolidées à compter de la date à laquelle le groupe cesse d'exercer le contrôle.

Les soldes et transactions intragroupes sont éliminés.

Les entités suivantes sont intégrées dans le périmètre de consolidation :

Nom	Pays	Méthode de consolidation		% Contrôle		% Intérêt	
		Au 31 décembre		Au 31 décembre		Au 31 décembre	
		2018	2017	2018	2017	2018	2017
POXEL S.A.	France	-	-	-	-	-	-
POXEL JAPAN	Japan	IG	N/A (1)	100%	N/A	100%	N/A

(1) Poxel Japon a été créée en 2018.

- IG: Intégration globale

### 3.2 Monnaie fonctionnelle de présentation

Conformément à IAS 21 - Effets des variations des taux de change - les éléments inclus dans les états financiers de chacune des entités du groupe sont évalués dans la devise de l'environnement économique principal dans lequel l'entité exerce ses activités (la « monnaie fonctionnelle »).

Les états financiers sont établis en euros, qui est la monnaie de présentation et de fonctionnement de la société.

Les états financiers des entités étrangères dont la monnaie fonctionnelle n'est pas l'euro sont convertis en euros comme suit :

- les actifs et les passifs sont convertis au taux de change de clôture à la date de clôture; et

- les produits et les charges sont convertis au taux de change en vigueur à la date de la transaction ou au taux de change moyen de la période si ce taux se rapproche du taux de change en vigueur à la date de la transaction.

Les différences de change résultant de l'application de cette méthode sont comptabilisées dans les capitaux propres consolidés dans la rubrique « Autres éléments du résultat global ».

### **3.3 Monnaies étrangères**

Les transactions en monnaie étrangère sont converties dans la monnaie fonctionnelle de la Société en appliquant le cours de change en vigueur à la date des transactions. Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaie étrangère à la date de clôture sont convertis dans la monnaie fonctionnelle en utilisant le cours de change à cette date.

Les gains et pertes de change résultant de la conversion d'éléments monétaires correspondent à la différence entre le coût amorti libellé dans la monnaie fonctionnelle à l'ouverture de la période, ajusté de l'impact du taux d'intérêt effectif et des paiements sur la période, et le coût amorti libellé dans la monnaie étrangère converti au cours de change à la date de clôture.

Les actifs et passifs non monétaires libellés en monnaie étrangère qui sont évalués à la juste valeur sont convertis dans la monnaie fonctionnelle en utilisant le cours de change de la date à laquelle la juste valeur a été déterminée. Les écarts de change résultant de ces conversions sont comptabilisés en résultat.

Les dettes et les créances libellées en devises sont comptabilisées au cours de la devise lors de la transaction initiale. A la clôture de l'exercice, les rubriques correspondantes à l'actif et au passif sont évaluées au cours de clôture.

### **3.4 Immobilisations incorporelles**

#### **Recherche et développement acquise**

Les paiements effectués pour l'acquisition d'un portefeuille de produits sont comptabilisés en tant qu'« Autres Actifs incorporels » dès lors qu'ils répondent à la définition d'une immobilisation incorporelle, c'est-à-dire dès lors qu'il s'agit d'une ressource contrôlée, dont le Groupe attend des avantages économiques futurs, et qui est identifiable, c'est-à-dire séparable ou résultant de droits contractuels ou légaux.

En application du paragraphe 25 de la norme IAS 38 « *Immobilisations incorporelles* », le premier critère de comptabilisation, relatif à la probabilité des avantages économiques futurs générés par l'immobilisation incorporelle, est présumé atteint pour les travaux de recherche et développement lorsqu'ils sont acquis séparément.

Dans ce cadre, les montants versés à des tiers sous forme de paiement initial ou de paiements d'étapes relatifs à des spécialités pharmaceutiques n'ayant pas encore obtenu d'autorisation de mise sur le marché sont comptabilisés à l'actif. Ces droits sont amortis linéairement, à partir de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, sur leur durée d'utilité. Les droits non amortis (avant AMM) font l'objet de tests de dépréciation selon les modalités définies à la note 3.6.

## **Frais de recherche et développement générés en interne**

Conformément à IAS 38 - Immobilisations incorporelles, les frais de recherche sont comptabilisés dans les états financiers consolidés en charges de la période au cours de laquelle ils sont engagés.

Les frais de développement sont comptabilisés en immobilisations incorporelles uniquement si l'ensemble des critères suivants sont satisfaits :

- faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement ;
- intention de la Société d'achever le projet ;
- capacité de celle-ci à utiliser cet actif incorporel ;
- démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif ;
- disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet ;
- évaluation fiable des dépenses de développement.

Les dépenses ne sont activées qu'à partir de la date à laquelle les conditions d'activation de l'immobilisation incorporelle sont remplies. Les dépenses cessent d'être inscrites à l'actif lorsque l'immobilisation incorporelle est prête à être utilisée. Les coûts de développement portés à l'actif sont amortis sur leur durée d'utilité.

En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et développement, le Groupe estime que les six critères énoncés par IAS 38 n'ont pas été remplis à ce jour et que l'application de ce principe a entraîné la comptabilisation en charges de tous les coûts de développement engagés dans toutes les périodes présentées.

## **Autres immobilisations incorporelles**

Les autres actifs incorporels sont principalement composés de logiciels acquis. Les coûts liés à l'acquisition de licences logicielles sont comptabilisés à l'actif en fonction des coûts engagés pour acquérir et installer le logiciel correspondant. Les logiciels sont amortis selon la méthode de l'amortissement linéaire sur une période de un à trois ans en fonction de la période d'utilisation.

### **3.5 Immobilisations corporelles**

Conformément à la norme IAS 16 - Immobilisations corporelles, les immobilisations corporelles sont comptabilisées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et coûts directement attribuables) ou à leur coût de production par le Groupe, le cas échéant.

Les immobilisations corporelles sont amorties selon la méthode de l'amortissement linéaire sur leur durée d'utilité estimée.

Les durées et modes d'amortissement retenus sont principalement les suivants :

Éléments	Durées d'amortissement
Installations et agencements	5 à 10 ans – Linéaire
Matériel informatique	1 à 3 ans – Linéaire
Mobilier	5 ans – Linéaire

La durée de vie utile des immobilisations corporelles ainsi que les éventuelles valeurs résiduelles sont réexaminées à la fin de chaque exercice et, en cas de changement important, donnent lieu à une révision prospective du tableau d'amortissement.

La charge d'amortissement des immobilisations corporelles est comptabilisée en résultat dans la catégorie des coûts administratifs compte tenu de la nature des immobilisations détenues.

### Contrat de location

Les contrats de location, pour lesquels substantiellement tous les risques et avantages sont conservés par le bailleur, sont classés en contrats de location simple. Les paiements effectués pour ces contrats de location simple, nets de toute mesure incitative, sont constatés en charges au compte de résultat de manière linéaire sur la durée du contrat.

Les biens financés par des contrats de location financement au sens de la norme IAS 17, qui en substance transfèrent à la Société les risques et avantages inhérents à leur propriété, sont comptabilisés à l'actif du bilan. La dette correspondante est inscrite au passif dans les « Dettes financières ».

### 3.6 Valeur recouvrable des actifs non courants

Conformément à IAS 36, les actifs ayant une durée d'utilité indéterminée ne sont pas amortis et sont soumis à un test annuel de dépréciation. Les actifs amortis sont soumis à un test de dépréciation chaque fois qu'il existe un indice interne ou externe montrant qu'un actif a pu perdre de sa valeur.

Le test de dépréciation consiste à comparer la valeur nette comptable de l'actif testé à sa valeur recouvrable. Le test est réalisé au niveau de l'Unité Génératrice de Trésorerie (« UGT ») qui est le plus petit groupe d'actifs qui inclut l'actif et dont l'utilisation continue génère des entrées de trésorerie largement indépendantes de celles générées par d'autres actifs ou groupes d'actifs.

Une perte de valeur est comptabilisée à concurrence de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif. La valeur recouvrable d'un actif correspond à sa juste valeur diminuée des coûts de cession ou sa valeur d'utilité, si celle-ci est supérieure.

Les tests de dépréciation sont réalisés à la clôture de l'exercice pour les actifs non amortis (qu'il existe un indice de perte de valeur ou non), sur la base de flux de trésorerie prévisionnels déterminés par la direction. Les estimations utilisées pour calculer la valeur recouvrable sont sensibles et dépendent d'hypothèses spécifiques à la nature des activités du Groupe en ce qui concerne :

- Les prévisions de coûts de développement, de ventes et de coûts des ventes établies sur la durée de protection des brevets,
- le taux d'actualisation : les taux d'actualisation sont déterminés en partant d'un taux de base calculé pour la société, ajusté le cas échéant d'une prime de risques spécifique.
- Les prévisions de vente à long terme ;
- Les actions de concurrents ;
- Les résultats des activités de R & D (efficacité des composés, résultats des essais cliniques, etc.) ;
- La probabilité d'obtenir une approbation réglementaire ;
- Le montant et le calendrier des coûts prévus pour développer la propriété intellectuelle en produits commercialement viables.

La juste valeur diminuée des coûts de sortie est le montant qui peut être obtenu de la vente d'un actif lors d'une transaction dans des conditions de concurrence normale entre des parties bien informées et consentantes, diminué des coûts de sortie.

La valeur d'utilité est la valeur actualisée des flux de trésorerie futurs estimés attendus de l'utilisation continue d'un actif et de sa sortie à la fin de sa durée d'utilité. La valeur d'utilité est déterminée à partir des flux de trésorerie estimés sur la base des plans ou budgets établis sur la base du plan de développement des actifs et des ventes qui en sont attendues, et actualisés en retenant des taux du marché à long terme après impôt qui reflètent les estimations du marché de la valeur temps de l'argent et les risques spécifiques des actifs.

Au 31 décembre 2018 :

- Le Groupe ne possède aucun actif incorporel à durée de vie indéterminée.
- Comme expliqué à la note 3.4, le groupe a un actif incorporel amortissable en relation avec la R&D acquise, mais dont l'amortissement ne débutera qu'à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Cet actif a fait l'objet d'un test de dépréciation comme indiqué en note 6.
- Aucun actif non courant ne présente d'indice interne ou externe de perte de valeur.

### **3.7 Actifs Financiers**

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018 et conformément à IFRS 9 - Instruments financiers, les actifs financiers du groupe sont classés en deux catégories selon leur nature et l'intention de la direction :

- Actifs financiers à la juste valeur par résultat;
- Actifs financiers au coût amorti.

Tous les achats et ventes normalisés d'actifs financiers sont comptabilisés à la date de règlement.

## **Actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat**

Cette catégorie inclut les valeurs mobilières de placement. Ils représentent les actifs détenus à des fins de transaction, c'est-à-dire les actifs acquis par l'entreprise dans l'objectif de les céder à court terme. Ils sont évalués à leur juste valeur et les variations de juste valeur sont comptabilisées en résultat.

## **Actifs financiers au coût amorti**

Cette catégorie comprend les autres actifs financiers (non courants), les créances clients (courants) et les autres créances et comptes associés (courants). Les autres actifs financiers (non courants) comprennent les avances et dépôts consentis à des tiers ainsi que les dépôts à terme, qui ne sont pas considérés comme des équivalents de trésorerie.

Les actifs financiers au coût amorti comprennent principalement les dépôts et cautionnements, les liquidités soumises à restrictions, les créances clients, les autres créances, les avances conditionnées et les prêts. Ce sont des actifs financiers non dérivés à paiements déterminés ou déterminables qui ne sont pas cotés sur un marché actif. Ils sont initialement comptabilisés à la juste valeur majorée des coûts de transaction directement imputables à l'acquisition ou à l'émission de l'actif financier, à l'exception des créances clients initialement comptabilisées au prix de transaction tel que défini dans IFRS 15.

Après la comptabilisation initiale, ces actifs financiers sont évalués au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif lorsque les deux conditions suivantes sont remplies :

- (a) l'actif financier est détenu dans un modèle d'entreprise dont l'objectif est de détenir des actifs financiers afin de collecter des flux de trésorerie contractuels ; et
- (b) Les conditions contractuelles de l'actif financier donnent lieu, à des dates spécifiées, à des flux de trésorerie constitués uniquement de paiements de principal et d'intérêts sur le principal restant dû.

Les gains et les pertes sont comptabilisés dans l'état du résultat consolidé lorsqu'ils sont décomptabilisés, sous réserve d'une modification des flux de trésorerie contractuels et / ou d'une perte de valeur.

IFRS 9 - Instruments financiers impose à une entité de comptabiliser une provision pour pertes sur créances attendues sur un actif financier au coût amorti à chaque date de clôture. Le montant de la provision pour pertes sur créances attendues est égal à : (i) les pertes sur créances attendues sur 12 mois ou (ii) les pertes sur créances attendues au cours de la vie entière. Ce dernier s'applique si le risque de crédit a augmenté de manière significative depuis la comptabilisation initiale de l'instrument financier. Une dépréciation est comptabilisée, le cas échéant, au cas par cas afin de prendre en compte les difficultés de recouvrement susceptibles de se produire selon les informations disponibles au moment de l'établissement des états financiers.

Les créances contestées sont décomptabilisées lorsque la société ne s'attend pas raisonnablement à recouvrer l'actif financier dans sa totalité ou pour partie. La provision pour perte sur créances existante est alors reprise.

## **Trésorerie, Équivalents de trésorerie et Instruments financiers**

La trésorerie et les dépôts à court terme comptabilisés au bilan comprennent les disponibilités bancaires, les disponibilités en caisse et les dépôts à court terme très liquide ayant des échéances initiales inférieures ou égales à trois mois et qui ne sont pas soumis à un risque de variation de valeur significatif.

Les équivalents de trésorerie sont constitués des valeurs mobilières de placement (OPCVM). Les équivalents de trésorerie sont détenus à des fins de transaction, facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ils sont évalués à la juste valeur et les variations de valeur sont enregistrées en résultat financier.

Pour les besoins du tableau des flux de trésorerie, conformément à IAS 7, la trésorerie nette comprend la trésorerie et les équivalents de trésorerie, nets de découverts bancaires.

### **Juste valeur des instruments financiers**

Les valeurs mobilières de placement qualifiées d'équivalents de trésorerie à la clôture de l'exercice sont comptabilisées en juste valeur par résultat, leur juste valeur étant basée sur leur valeur de marché.

Les emprunts et dettes financières sont comptabilisés au coût amorti, calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif (TIE) ou sur option à la juste valeur par le compte de résultat.

La juste valeur des créances clients et des dettes fournisseurs est assimilée à leur valeur au bilan, compte tenu des échéances très courtes de paiement de ces créances. Il en est de même pour les autres créances et les autres dettes courantes.

La Société a distingué trois catégories d'instruments financiers selon les conséquences qu'ont leurs caractéristiques sur leur mode de valorisation et s'appuie sur cette classification pour exposer certaines des informations demandées par la norme IFRS 7 :

- catégorie de niveau 1 : instruments financiers faisant l'objet de cotations sur un marché actif ;
- catégorie de niveau 2 : instruments financiers dont l'évaluation fait appel à l'utilisation de techniques de valorisation reposant sur des paramètres observables ;
- catégorie de niveau 3 : instruments financiers dont l'évaluation fait appel à l'utilisation de techniques de valorisation reposant pour tout ou partie sur des paramètres inobservables ; un paramètre inobservable étant défini comme un paramètre dont la valeur résulte d'hypothèses ou de corrélations qui ne reposent ni sur des prix de transactions observables sur les marchés, sur le même instrument à la date de valorisation, ni sur les données de marché observables disponibles à la même date.

Les instruments comptabilisés en juste valeur par résultat détenus par la Société sont les équivalents de trésorerie, relevant de la catégorie de niveau 1 et les dépôts à terme, relevant de la catégorie de niveau 2.

### **3.8 Capital**

Le classement en capitaux propres dépend de l'analyse spécifique des caractéristiques de chaque instrument émis. Sur la base de cette analyse, lorsque l'entité qui a émis l'instrument financier n'a pas

d'obligation contractuelle de remettre de la trésorerie ou un autre actif financier au porteur, l'instrument financier est un instrument de capitaux propres. Ainsi, si le détenteur d'un instrument de capitaux propres a droit à une part proportionnelle des dividendes, l'émetteur n'a aucune obligation contractuelle de procéder à cette distribution, car c'est la seule décision des actionnaires à l'assemblée générale annuelle.

Les actions propres détenues sont déduites des capitaux propres.

Les coûts accessoires directement attribuables à l'émission d'actions ou d'options sur actions sont comptabilisés en déduction des capitaux propres. Par ailleurs, en l'absence de précisions de la norme IAS 32, la société a fait le choix de comptabiliser ces coûts en déduction des capitaux propres avant la réalisation de l'opération dans le cas où une clôture annuelle interviendrait entre la date des prestations et l'opération. Dans l'hypothèse où l'opération n'aurait finalement pas lieu, ces coûts seraient alors enregistrés en charges sur l'exercice suivant.

### **3.9 Paiements en actions**

Depuis sa création, la Société a mis en place plusieurs plans de rémunération susceptibles de se dénouer en instruments de capitaux propres sous la forme de « bons de souscription d'actions » (« BSA »), de « bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises » (« BSPCE »), de « stock-options » ou d'actions gratuites attribués à des salariés, dirigeants, consultants et membres du Conseil d'Administration.

En application de la norme IFRS 2, le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est évalué à la juste valeur à la date d'attribution et comptabilisé en charge sur la période au cours de laquelle les droits à bénéficier des instruments de capitaux propres sont acquis, en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres.

La Société a appliqué la norme IFRS 2 à l'ensemble des instruments de capitaux propres octroyés, depuis l'origine de la Société, à des employés, membres du Conseil d'Administration ou à des personnes physiques lui fournissant des services tels que des consultants.

La juste valeur est calculée à l'aide de la formule la plus pertinente en ce qui concerne les conditions et le règlement de chaque plan (voir note 13).

### **3.10 Dettes financières**

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018 et conformément à IFRS 9 - Instruments financiers, les passifs financiers sont évalués au coût amorti ou à la juste valeur par le biais du résultat net. Les passifs financiers à moins d'un an sont présentés en « Dettes financières courantes » dans l'état de la situation financière consolidé.

Les passifs financiers sont classés en passifs financiers comptabilisés au coût amorti ou en passifs financiers comptabilisés à la juste valeur par le compte de résultat.

#### **Passifs financiers comptabilisés au coût amorti**

Les emprunts et autres passifs financiers, tels que les avances conditionnées, sont comptabilisés au coût amorti calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif. La fraction à moins d'un an des dettes financières est présentée en « dettes financières courantes ».

## **Passifs financiers comptabilisés à la juste valeur par le compte de résultat**

Le cas échéant, notamment si l'existence d'un instrument hybride est constatée, un passif financier peut être comptabilisé à la juste valeur par le compte de résultat.

### **Avances conditionnées**

Les fonds reçus de Bpifrance Financement, la banque publique d'investissement française (anciennement Oséo) sous forme d'avances conditionnées, sont comptabilisés en tant que passifs financiers, la Société ayant l'obligation contractuelle de rembourser ces avances conditionnées en trésorerie sur la base d'un échéancier de remboursement. Chaque attribution d'une avance est faite pour aider à financer une étape de développement spécifique. Les détails concernant les avances conditionnées sont fournis à la note 14.2. Les encaissements ou les remboursements d'avances conditionnées sont présentés dans la partie « financement » dans le tableau des flux de trésorerie.

La société reçoit des avances conditionnées sans intérêt pour financer des projets de recherche et développement. La différence entre la valeur actuelle de l'avance au taux du marché (c'est-à-dire le capital remboursé à l'échéance sans intérêt et actualisé au taux du marché) et le montant reçu en trésorerie de Bpifrance Financement constitue une subvention au sens d'IAS 20. Cet avantage est déterminé en appliquant un taux d'actualisation égal au taux d'intérêt du marché.

Le taux d'intérêt implicite résultant de la prise en compte de la totalité des remboursements, majorée des paiements supplémentaires dus en cas de succès commercial décrit à la note 14.2, est utilisé pour déterminer le montant comptabilisé annuellement à titre de charge financière, basé sur des taux observables de sociétés comparables.

En cas de changement dans l'échéancier des remboursements, la Société recalcule la valeur comptable nette de la dette résultant de l'actualisation des nouveaux flux de trésorerie futurs prévus au taux d'intérêt effectif initial. L'ajustement qui en résulte est comptabilisé dans le compte de résultat de la période au cours de laquelle la modification est comptabilisée.

Les subventions sont présentées séparément dans le compte de résultat consolidé. La société a opté pour une classification en déduction des « frais de recherche et développement », car elles correspondent à l'aide à l'innovation et au financement d'activités de recherche conformément à IAS 20.

Dans l'état de la situation financière consolidée, ces avances sont comptabilisées dans les « Passifs financiers » en tant que portion courante ou non courante en fonction de leur échéance. Si la société n'atteint pas un jalon particulier susceptible de déclencher le remboursement de l'avance conditionnée, le passif restant est reconnu en tant que subvention.

### **Subventions**

Les subventions reçues sont des encaissements non remboursables et reconnus en produit lorsqu'il existe une assurance raisonnable que la Société se conformera aux conditions qui leurs sont attachées et qu'elles seront reçues. Les subventions qui constituent des paiements initiaux sont reconnues en produits à concurrence des dépenses engagées dans le cadre du programme de recherche auquel la subvention se rapporte.

## **Crédit d'impôt recherche**

La société bénéficie des dispositions des articles 244c et 49f du code général des impôts relatives au crédit d'impôt recherche français («Crédit d'Impôt Recherche» ou «CIR»). Le CIR est octroyé aux entreprises par les autorités fiscales françaises afin de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui prouvent avoir des dépenses qui répondent aux critères requis (dépenses de recherche situées en France ou, depuis le 1er janvier 2005, dans l'Union européenne ou dans un autre État partie à l'accord sur l'Espace économique européen et ayant conclu un convention fiscale avec la France contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû pour l'exercice au cours duquel les dépenses ont été effectuées et les trois exercices suivants, ou selon le cas, peuvent être remboursé en trésorerie. Les dépenses prises en compte pour le calcul du CIR ne concernent que des dépenses de recherche et développement.

La société bénéficie du CIR depuis sa création et reçoit des remboursements en espèces l'année qui suit la date de son enregistrement en tant que crédit d'impôts dans les états financiers du Groupe, en application des règles fiscales communautaires applicables aux petites et moyennes entreprises.

Le CIR est présenté en «autres produits opérationnels» dans l'état consolidé du résultat net, car il correspond à la définition d'une subvention publique définie dans IAS 20 - Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique.

### **3.11 Engagements sociaux**

Les salariés français de la Société bénéficient des prestations de retraites prévues par la loi en France :

- obtention d'une indemnité de départ à la retraite, versée par la Société, lors de leur départ en retraite (régime à prestations définies) ;
- versement de pensions de retraite par les organismes de Sécurité Sociale, lesquels sont financés par les cotisations des entreprises et des salariés (régime à cotisations définies).

Conformément à la norme IAS 19 - Avantages du personnel, le passif relatif aux régimes à prestations définies est estimé selon la méthode des unités de crédit projetées.

Selon cette méthode, le coût de la prestation de retraite est comptabilisé dans l'état consolidé des résultats afin qu'il soit réparti uniformément sur la durée des services des employés. Les engagements de retraite sont évalués à la valeur actuelle des paiements futurs estimés, actualisée au taux du marché pour les obligations de sociétés de haute qualité, dont la durée correspond à celle estimée pour le versement des indemnités. La différence entre le montant de la provision au début d'une période et à la clôture de celle-ci est comptabilisée en résultat pour la tranche représentant le coût des services rendus et le coût net des intérêts, et par le biais des autres éléments du résultat global pour la partie représentant les gains et pertes actuariels.

Les paiements du Groupe au titre du régime à cotisations définies sont comptabilisés en charges dans l'état consolidé des résultats de la période au cours de laquelle ils deviennent exigibles.

### **3.12 Provisions**

Les provisions correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance et le montant sont incertains, auxquels la Société peut être confrontée dans le cadre de ses activités.

Conformément à IAS 37, une provision est comptabilisée lorsque la Société a une obligation envers un tiers résultant d'un événement passé dont il est probable qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidités peuvent être estimées de manière fiable. Le montant comptabilisé en provision est l'estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation, actualisée si nécessaire à la date de clôture.

### **3.13 Impôts sur les Sociétés**

Les actifs et les passifs d'impôts à payer pour l'exercice et les exercices précédents sont comptabilisés pour le montant qui devrait être recouvré auprès des autorités fiscales ou leur être versé conformément à IAS 12 - Impôt sur le résultat. Les taux d'impôt et les réglementations fiscales utilisés pour déterminer ces montants sont ceux qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

Les impôts différés sont comptabilisés, en utilisant la méthode bilancielle et du report variable, pour toutes les différences temporelles existant à la date de clôture entre la base fiscale des actifs et passifs et leur valeur comptable au bilan, ainsi que sur les déficits reportables. Les différences temporaires principales sont liées aux pertes fiscales reportables.

Un actif d'impôt différé est comptabilisé pour les différences temporelles déductibles, les pertes fiscales inutilisées et les crédits d'impôt inutilisés, dans la mesure où il est probable que des bénéfices imposables seront disponibles et que les différences temporelles déductibles pourront être utilisées au-delà du montant du passif d'impôt différé existant au sein de la même juridiction fiscale et même entité imposable. L'évaluation du montant des actifs d'impôts différés peut obliger la direction à effectuer des estimations concernant la période au cours de laquelle les reports de pertes fiscales doivent être utilisés et le niveau de revenu imposable futur.

### **3.14 Chiffre d'affaires**

Le chiffre d'affaires de la Société provient de la vente de licences et de prestations de service de recherche et développement. Le chiffre d'affaires est présenté net de la taxe sur la valeur ajoutée et des remises.

- Vente de licences

Les licences accordées par la Société correspondent à des droits d'utilisation. Par conséquent, le revenu au titre de ces licences est reconnu immédiatement à compter de la date à partir de laquelle le client peut commencer à utiliser la licence. La contrepartie reçue peut être fixe ou variable. Une contrepartie variable n'est comptabilisée que s'il est hautement probable qu'un renversement significatif ne se produira pas.

Lorsque la rémunération d'une licence se fait sous la forme de royalties, fondées sur les ventes futures réalisées par le client, la société applique l'exception prévue par la norme IFRS 15 à la règle générale d'évaluation des paiements variables. Les royalties sont ainsi constatées en chiffre d'affaires lorsque les ventes du client ont lieu.

- Prestations de service

La Société fournit des prestations de service de recherche et développement à des clients. Ces services sont réalisés dans le cadre de l'obtention d'une future Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Le

chiffre d'affaires au titre de ces prestations est reconnu à l'avancement, le client bénéficiant du service au fur et à mesure que la société réalise les travaux. L'avancement est mesuré par les coûts.

- Accords de collaboration

La Société peut conclure des accords de collaboration qui prévoient à la fois la vente d'une licence et des services de recherche et développement. Pour ces contrats, la Société estime le montant auquel elle a droit en échange des éléments promis aux clients. Le montant qui est hautement probable (avances non remboursables, paiements garantis et estimation des frais de recherche et développement encourus) est alloué aux différents éléments du contrat au prorata de leurs prix de ventes spécifiques.

Lorsque le prix de vente spécifique d'une licence est hautement variable ou incertain, la société applique la méthode résiduelle pour l'évaluer. Cette méthode consiste à déterminer le prix de vente spécifique par différence entre le prix global du contrat et la somme des prix de vente spécifiques (observables ou estimables) des autres biens et services promis au contrat.

Les contrats peuvent prévoir des paiements d'étape dont la perception dépend de la réalisation de certains objectifs de développement, réglementaires ou commerciaux. Les paiements d'étape sont comptabilisés au moment où il est hautement probable que les critères sont remplis et le risque d'annulation des revenus constatés est faible.

### **3.15 Résultat financier**

Le résultat financier inclut l'ensemble :

- des variations de juste valeur des dettes comptabilisées en juste valeur par le résultat ;
- des charges liées au financement de la Société ;
- des produits liés aux intérêts perçus ;
- les gains ou pertes de change.

### **3.16 Résultat par action**

Conformément à IAS 33, Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat attribuable aux porteurs d'actions de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période.

Le résultat dilué par action est déterminé en ajustant le résultat attribuable aux porteurs d'actions ordinaires et le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives.

Si la prise en compte pour le calcul du résultat dilué par action des instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, options de souscriptions d'actions) ne génère pas d'effet dilutif, ces instruments ne sont pas pris en compte.

## **Note 4 : Evènements marquants**

### **4.1 : Evènements marquants de l'exercice 2018**

### **Contrat de licence signé avec DeuteRx**

La Société a annoncé le 30 août 2018 la signature d'un accord stratégique avec DeuteRx pour l'acquisition du DRX-065, un candidat médicament innovant en développement clinique pour le traitement de la NASH, ainsi que d'autres programmes pour le traitement de maladies métaboliques. La Société acquiert ainsi la propriété exclusive mondiale du DRX-065 (R-pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium), un programme en développement clinique pour le traitement de la NASH. Elle a acquis également d'autres programmes, dont des candidats médicaments deutérés pour le traitement de maladies métaboliques rares et de spécialité.

Cet accord s'est traduit par un versement initial de 6,8 M€ (8 M\$) et l'émission au profit de DeuteRx de 1,29 million d'actions ordinaires nouvelles de Poxel à un cours de 6,91 € par action, représentant 4,99 % du capital de Poxel.

Une immobilisation incorporelle de 16 572 K€ a été comptabilisée au 31 décembre 2018 au titre de ce contrat.

### **Accord de licence signé avec Roivant Sciences GmbH**

Le 9 février 2018, la Société a conclu avec Roivant Sciences GmbH (« Roivant ») un contrat exclusif portant sur le développement et la commercialisation de l'Imeglimine, candidat médicament par voie orale développé par la Société pour le traitement du diabète de type 2, aux États-Unis, en Europe et dans les autres pays non couverts par le partenariat existant en Asie de l'Est et du Sud-Est entre la Société et Sumitomo Dainippon Pharma.

L'accord comporte un versement initial de 35 millions de dollars (environ 28 millions d'euros) au profit de la Société. Des paiements liés à l'atteinte d'objectifs de développement réglementaire et de ventes, pouvant atteindre au maximum 600 millions de dollars (environ 486 millions d'euros), sont également prévus. Le contrat comprend le règlement de redevances à deux chiffres assises sur les ventes nettes réalisées par Roivant et dont le pourcentage est croissant selon le niveau de ventes.

Roivant prendra en charge les coûts de développement et de commercialisation de l'Imeglimine, et la Société participera au financement du programme de développement à hauteur de 25 millions de dollars (environ 20 millions d'euros) au titre d'un engagement inconditionnel, à payer sur deux ans à compter de la date de signature du contrat de licence.

Par ailleurs, Roivant a investi 15 millions de dollars (environ 12 millions d'euros) au capital de Poxel, par souscription de 1 431 399 actions ordinaires nouvelles de la Société à un cours de 8,50 euros par action.

Le traitement comptable de ce contrat est présenté en note 18.

### **Augmentations de capital**

Plusieurs augmentations de capital sont intervenues sur l'exercice 2018 :

- Dans le cadre du contrat signé en février 2018 présenté ci-dessus, la société a émis 1 431 399 actions ordinaires nouvelles au profit de Roivant Sciences, à un cours de 8,50 euros par action, soit une augmentation de capital de 29 K€ assortie d'une prime d'émission de 12 138 K€.

- le 21 mai 2018, un salarié a exercé 400 BSPCE donnant le droit de souscrire 8 000 actions ordinaires à un prix de 2,5 €, représentant une augmentation de capital de 0,2 K€ assortie d'une prime d'émission de 20 K€.
- En août 2018, dans le cadre du contrat signé avec DeuteRx (voir plus haut), la Société a émis 1,29 million d'actions ordinaires nouvelles de Poxel à un cours de 6,91 € par action.

Le capital social s'élève en conséquence à 517 136,84 € au 31 décembre 2018, divisé en 25 856 827 actions de 0,02 € de valeur nominale.

### **Création d'une filiale au Japon**

En mars 2018, la Société a créé une filiale au Japon (« POXEL JAPAN KK»), domiciliée à Tokyo. Cette filiale est détenue à 100% par POXEL SA. Son capital s'élève à 20 millions de yens.

### **4.2 : Evènements postérieurs à la clôture**

Néant

### **Note 5 : Informations sectorielles**

Le Groupe opère sur un seul segment : le développement de molécules innovantes pour le traitement des maladies métaboliques, en particulier le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH).

La Société Poxel SA détient une filiale au Japon depuis 2018, qui n'a pas d'activité significative à la clôture. Ainsi, l'essentiel des actifs et du résultat opérationnel présentés sont localisés en France. La performance du Groupe est appréciée actuellement au niveau consolidé.

En 2018, les revenus du Groupe se répartissent entre deux clients : Sumitomo Dainippon Pharma à hauteur de 89% et Roivant Science GMBH à hauteur de 11%.

En 2017, Sumitomo Dainippon Pharma représente près de 100% des revenus du Groupe.

### **Note 6 : Immobilisations incorporelles**

<b>VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES (Montants en K€)</b>	<b>Logiciels</b>	<b>Portefeuille de produits</b>	<b>Total</b>
<b>Etat de la situation financière au 31 décembre 2016</b>	<b>2</b>		<b>2</b>
Capitalisation/acquisition de frais de développement			
Acquisition			
Mise au rebut			
Transfert			
<b>Etat de la situation financière au 31 décembre 2017</b>	<b>2</b>		<b>2</b>
Capitalisation/acquisition de frais de développement			
Acquisition	6	16 572	16 578
Mise au rebut			
Transfert			
<b>Etat de la situation financière au 31 décembre 2018</b>	<b>9</b>	<b>16 572</b>	<b>16 580</b>

#### AMORTISSEMENTS

<b>Etat de la situation financière au 31 décembre 2016</b>	<b>2</b>		<b>2</b>
Augmentation			
Diminution			
<b>Etat de la situation financière au 31 décembre 2017</b>	<b>2</b>		<b>2</b>
Augmentation	2		2
Diminution			
<b>Etat de la situation financière au 31 décembre 2018</b>	<b>4</b>		<b>4</b>

#### VALEURS NETTES COMPTABLES

<b>Au 31 décembre 2017</b>			
<b>Au 31 décembre 2018</b>	<b>5</b>	<b>16 572</b>	<b>16 577</b>

En 2018, dans le cadre du contrat signé avec DeuteRx (voir note 4.1) la Société a acquis un candidat médicament innovant en développement clinique pour le traitement de la NASH (le DRX-065), ainsi que d'autres programmes pour le traitement de maladies métaboliques pour un montant non remboursable de 15 780 K€ dont 8 914 K€ versés en actions et 8 millions de dollars (6 866K€) versés en trésorerie, ainsi que des paiements variables complémentaires (voir note 25.5). Cette acquisition est comptabilisée en actif incorporel pour un montant de 16 572 K€, qui inclut 791 K€ de frais d'acquisition.

La mise en œuvre des tests de dépréciation décrits en note 3.6 n'a conduit à constater aucune dépréciation sur les exercices présentés. Dans le cadre des tests de sensibilité, la société n'a pas identifié de variation des hypothèses clés susceptible de conduire à constater une dépréciation, la valeur actualisée des flux liés au projet activé étant très supérieure à la valeur comptable des actifs liés au projet. Les principales hypothèses retenues sont :

- Un taux d'actualisation s'élevant à 11% ;
- Une projection de flux de 15 années

L'amortissement des immobilisations incorporelles relatives à la licence démarrera lors de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

En raison des risques et incertitudes liés au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis pour aucun des projets de développement en cours. Par conséquent, la totalité des coûts générés en interne encourus par la Société est comptabilisée en charges.

## Note 7 : Immobilisations corporelles

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES (Montants en K€)	Installation & Agencements	Matériel informatique	Mobilier	Total
<b>Etat de la situation financière au 31 décembre 2016</b>	<b>111</b>	<b>62</b>	<b>46</b>	<b>220</b>
Acquisition		31	5	36
Mise au rebut		-1		-1
Transfert				
<b>Etat de la situation financière au 31 décembre 2017</b>	<b>111</b>	<b>92</b>	<b>51</b>	<b>254</b>
Acquisition	128	33	52	213
Mise au rebut				
Transfert				
<b>Etat de la situation financière au 31 décembre 2018</b>	<b>239</b>	<b>125</b>	<b>103</b>	<b>467</b>

### AMORTISSEMENTS

<b>Etat de la situation financière au 31 décembre 2016</b>	<b>14</b>	<b>35</b>	<b>25</b>	<b>74</b>
Augmentation	12	19	6	38
Diminution		-1		-1
<b>Etat de la situation financière au 31 décembre 2017</b>	<b>27</b>	<b>53</b>	<b>31</b>	<b>111</b>
Augmentation	20	27	12	60
Diminution				
<b>Etat de la situation financière au 31 décembre 2018</b>	<b>47</b>	<b>81</b>	<b>43</b>	<b>170</b>

### VALEURS NETTES COMPTABLES

<b>Au 31 décembre 2017</b>	<b>84</b>	<b>38</b>	<b>21</b>	<b>143</b>
<b>Au 31 décembre 2018</b>	<b>192</b>	<b>44</b>	<b>60</b>	<b>296</b>

La Société ne détient aucun contrat de location financement.

Il n'y a pas eu de constatation de pertes de valeur en application de la norme IAS 36.

## Note 8 : Autres actifs financiers non courants

AUTRES ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS (Montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Part trésorerie du contrat de liquidité	78	130
Dépôts relatifs aux locations simples	93	67
Autres dépôts	201	159
<b>Total</b>	<b>372</b>	<b>356</b>

Les actifs financiers non courants sont constitués de dépôts de garantie versés dans le cadre :

- de la partie trésorerie du contrat de liquidité (78 K€ en 2018 contre 130 K€ en 2017) souscrit auprès d'Oddo Corporate Finance ;
- de cautions concernant les contrats de location simple des locaux pour les exercices clos le 31 décembre 2017 et 2018 ;
- de dépôts relatifs aux contrats de portage salarial.

## Note 9 : Clients et Autres Créances

Les créances clients (14 262 K€ en 2018 contre 4 902 K€ en 2017) correspondent, à hauteur de 14 216 K€ en 2018 et 4 877K€ en 2017 à la refacturation à Sumitomo Dainippon Pharma de frais de recherche engagés dans le cadre du programme TIMES de phase 3 de l'Imeglimine au Japon, dont le montant est comptabilisé selon l'avancement des coûts du programme.

Les autres créances se décomposent de la manière suivante :

<b>AUTRES CREANCES (Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
Crédit d'impôt recherche	3 539	3 122
Taxe sur la valeur ajoutée	937	2 006
Fournisseurs débiteurs	1 219	1 318
Charges constatées d'avance	1 081	552
Autre créance fiscale	382	
Avoir à recevoir	81	178
Autres	32	9
<b>Total autres créances</b>	<b>7 271</b>	<b>7 187</b>

### Crédit d'impôt recherche (« CIR »)

La Société bénéficie des dispositions des articles 244 quater B et 49 septies F du Code Général des Impôts relatives au crédit d'impôt recherche. Conformément aux principes décrits en Note 3.10, le crédit d'impôt recherche est comptabilisé en moins des charges de recherche au cours de l'année à laquelle se rattachent les dépenses de recherche éligibles. Il est présenté en subvention au niveau de la catégorie des « Frais de recherche et développement ».

En l'absence de résultat imposable, et d'impôt sur les Sociétés au moins égal au montant de la créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche (« CIR »), le montant non imputé sur la dette d'IS est remboursable l'année suivant celle de sa constatation lorsque la société a le statut de PME au sens européen.

### Taxe sur la valeur ajoutée

Les créances de TVA concernent principalement de la TVA déductible ainsi que des demandes de remboursement de TVA.

### Fournisseurs débiteurs

En 2017 et 2018, les fournisseurs débiteurs correspondent, à hauteur de 1,3 M€, à des avances payées aux sous-traitants dans le cadre de l'étude de phase 3 de l'Imeglimine, refacturées à Sumitomo Dainippon Pharma et dont la contrepartie se trouve en avances reçues pour le même montant (cf. note 17.2).

### Autres créances fiscales

Les autres créances fiscales correspondent à un paiement réalisé par la Société suite à une notification fiscale contestée par la Société. L'analyse menée par la Société et ses conseils permet de considérer

comme raisonnable son droit à récupérer les sommes versées. Ainsi, aucune provision n'a été comptabilisée à ce titre.

## Note 10 : Trésorerie et équivalents de trésorerie

Le poste trésorerie et équivalents de trésorerie s'analyse comme suit :

TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE (Montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Comptes bancaires	7 292	4 120
Dépôts à terme	59 445	50 044
<b>Total trésorerie et équivalents de trésorerie</b>	<b>66 737</b>	<b>54 163</b>

La trésorerie et équivalents de trésorerie nette des dettes financières (voir note 14) s'élève à 52 506 milliers d'euros au 31 décembre 2018 et à 52 672 milliers d'euros au 31 décembre 2017.

## Note 11 : Actifs et passifs financiers

Les actifs et passifs de la Société sont évalués de la manière suivante pour chaque année :

(Montants en K€)	31/12/2018		Valeur - état de situation financière selon IFRS 9		
	Valeur Etat de Situation financière	Juste Valeur (3)	Juste-valeur par le compte de résultat	Prêts et créances (2)	Dettes au coût amorti (1)
Actifs financiers non courants	372	372		372	
Clients et comptes rattachés	14 262	14 262		14 262	
Autres créances	6 334	6 334		6 334	
Trésorerie et équivalents de trésorerie	66 737	66 737	66 737		
<b>Total actifs</b>	<b>87 705</b>	<b>87 705</b>	<b>66 737</b>	<b>20 968</b>	
Dettes financières courantes	13 873	13 873			13 873
Dettes financières non courantes	359	359			359
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	20 742	20 742			20 742
<b>Total passifs</b>	<b>34 973</b>	<b>34 973</b>			<b>34 973</b>

(Montants en K€)	31/12/2017		Valeur - état de situation financière selon IFRS 9		
	Valeur Etat de Situation financière	Juste Valeur (3)	Juste-valeur par le compte de résultat	Prêts et créances (2)	Dettes au coût amorti (1)
Actifs financiers non courants	356	356		356	
Clients et comptes rattachés	4 902	4 902		4 902	
Autres créances	5 180	5 180		5 180	
Trésorerie et équivalents de trésorerie	54 163	54 163	50 044	4 120	
<b>Total actifs</b>	<b>64 602</b>	<b>64 602</b>	<b>50 044</b>	<b>14 559</b>	
Dettes financières courantes	936	936			936
Dettes financières non courantes	555	555			555
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	9 008	9 008			9 008
<b>Total passifs</b>	<b>10 499</b>	<b>10 499</b>			<b>10 499</b>

(1) La valeur comptable des dettes au coût amorti a été considérée comme une estimation raisonnable de la juste valeur.

(2) La juste valeur des prêts et créances correspond à la valeur présentée dans le bilan (valeur à la date de transaction, faisant l'objet d'un test d'impairment à chaque clôture).

(3) La juste valeur des actifs financiers comptabilisés à la juste valeur par le compte de résultat (tels que les Sicav) est déterminée sur la base du niveau 1 d'évaluation de la juste valeur et correspond à une valeur de marché.

## Note 12 : Capital

### Capital émis

Le capital au 31 décembre 2018 s'élève à 517 136,84 €, divisé en 25 856 827 actions ordinaires de 0,02 € de valeur nominale chacune, entièrement libérées, après prise en compte des différentes augmentations de capital intervenues en 2018 et rappelées ci-dessous.

Ce nombre s'entend hors Bons de Souscription d'Actions (« BSA »), stock-options, actions gratuites et Bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises (« BSPCE ») octroyés à certaines personnes physiques, salariées ou non de la Société et non encore exercés.

<b>COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
Capital (en euros)	517 137	462 549
Nombre d'actions	25 856 827	23 127 428
dont Actions ordinaires	25 856 827	23 127 428
dont Actions de préférences	0	0
Valeur nominale (en euros)	0,02 €	0,02 €

Au cours de l'exercice 2018, différentes opérations modifiant le capital sont intervenues, présentées dans la note 4.1.

### Tableau d'évolution du capital social

Date	Nature des opérations	Nombre d'actions composant le capital	Mouvement sur le capital en K€	Prime d'émission en K€
<b>Au 31 décembre 2016</b>		<b>22 950 228</b>	<b>459</b>	<b>106 385</b>
Janvier 2017	Exercice BSPCE salarié	44 000	1	109
Mai 2017	Exercice BSPCE salarié	40 000	1	127
Oct 2017	Exercice BSA	90 000	2	298
Nov 2017	Exercice BSPCE salarié	3 200		8
	Souscriptions de BSA/BSPCE			24
<b>Au 31 décembre 2017</b>		<b>23 127 428</b>	<b>463</b>	<b>106 951</b>
Février 2018	Augmentation de capital Roivant	1 431 399	29	12 138
Mai 2018	Exercice BSPCE salarié	8 000		20
Août 2018	Augmentation de capital DeuteRx	1 290 000	26	8 888
	Frais d'augmentation de capital			-41
	Souscriptions de BSA/BSPCE			41
<b>Au 31 décembre 2018</b>		<b>25 856 827</b>	<b>517</b>	<b>127 996</b>

### Distribution de dividendes

La Société n'a procédé à aucune distribution de dividendes au cours des exercices clos aux 31 décembre 2017 et 2018.

Le résultat des exercices antérieurs a été affecté en totalité en réserve.

## Note 13 : Bons de souscription d'actions, bons de souscription d'actions de parts de créateurs d'entreprise, stock-options et actions gratuites

### Bons de souscription d'actions (« BSA »)

Le tableau ci-dessous récapitule les données relatives aux plans d'options émis ainsi que les hypothèses retenues pour la valorisation selon IFRS2 :

Date d'attribution	Type	Nombre de bons émis	Nombre d'options caducs	Nombre d'options exercées	Nombre d'options en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre*	Hypothèses retenues - calcul de la juste valeur selon IFRS 2							
							Juste valeur du sous-jacent *	Juste valeur du bon*	Maturité	Prix d'exercice en €*	Durée d'exercice	Volatilité	Taux sans risques	Valorisation totale IFRS2 (Black&Scholes)
CA du 5 juillet 2010	BSA administrateurs	4 500	0	4 500	0	0	3,33 €	1,50 €	5 ans	3,33 €	10 ans	45%	3,5%	135 125 €
<b>Au 31 décembre 2010</b>		<b>4 500</b>	<b>0</b>	<b>4 500</b>	<b>0</b>	<b>0</b>								
<b>Au 31 décembre 2011</b>		<b>4 500</b>	<b>0</b>	<b>4 500</b>	<b>0</b>	<b>0</b>								
<b>Au 31 décembre 2012</b>		<b>4 500</b>	<b>0</b>	<b>4 500</b>	<b>0</b>	<b>0</b>								
CA du 20 février 2013	BSA 31/10/2012	2 500	0	0	2 500	50 000	4,23 €	2,04 €	5 ans	4,00 €	10 ans	52%	2,2%	71 843 €
<b>Au 31 décembre 2013</b>		<b>7 000</b>	<b>0</b>	<b>4 500</b>	<b>2 500</b>	<b>50 000</b>								
CA du 12 mars 2014	BSA 31/10/2012	2 500	0	0	2 500	50 000	8,00 €	5,16 €	4,5 ans	4,00 €	10 ans	55%	1,8%	227 848 €
<b>Au 31 décembre 2014</b>		<b>9 500</b>	<b>0</b>	<b>4 500</b>	<b>5 000</b>	<b>100 000</b>								
CA du 8 janvier 2015	BSA 25-07-2014	42 500	0	0	42 500	42 500	8,20 €	5,16 €	6 ans	4,00 €	10 ans	57%	0,0%	219 468 €
CA du 29 avril 2015	BSA 16-06-2015	42 500	0	0	42 500	42 500	13,57 €	6,77 €	6 ans	9,37 €	10 ans	57%	0,0%	287 591 €
CA du 7 mai 2015	BSA 16-06-2015	240 000	0	0	240 000	240 000	13,57 €	6,46 €	6 ans	9,62 €	10 ans	57%	0,1%	1 550 959 €
<b>Au 31 décembre 2015</b>		<b>334 500</b>	<b>0</b>	<b>4 500</b>	<b>330 000</b>	<b>425 000</b>								
CA du 29 janvier 2016	BSA 29-01-2016	42 500	0	0	42 500	42 500	9,07 €	2,84 €	6 ans	9,05 €	10 ans	53%	0,2%	120 779 €
CA du 29 janvier 2016	BSA 29-01-2016	42 500	0	0	42 500	42 500	9,07 €	2,84 €	6 ans	9,05 €	10 ans	53%	0,2%	120 779 €
CA du 31 mars 2016	BSA 29-01-2016	42 500	0	0	42 500	42 500	12,23 €	5,19 €	6 ans	9,26 €	10 ans	53%	0,0%	220 461 €
<b>Au 31 décembre 2016</b>		<b>462 000</b>	<b>0</b>	<b>4 500</b>	<b>457 500</b>	<b>552 500</b>								
CA du 27 janvier 2017	BSA 27-01-2017	62 500	0	0	62 500	62 500	6,76 €	2,66 €	5,5 ans	7,17 €	10 ans	53%	0,0%	166 369 €
CA du 30 juin 2017	BSA 30-06-2017	25 000	0	0	25 000	25 000	6,61 €	2,64 €	5,5 ans	6,90 €	10 ans	53%	0,0%	66 064 €
<b>Au 31 décembre 2017</b>		<b>549 500</b>	<b>0</b>	<b>4 500</b>	<b>545 000</b>	<b>640 000</b>								
CA du 25 janvier 2018	BSA 2018	90 000	0	0	90 000	90 000	6,74 €	2,84 €	5,5 ans	6,60 €	10 ans	53%	0,1%	255 625 €
<b>Au 31 décembre 2018</b>		<b>639 500</b>	<b>0</b>	<b>4 500</b>	<b>635 000</b>	<b>730 000</b>								

Les bons émis avant la division du nominal par 20, effective en mars 2014 sont convertibles en 20 actions ordinaires. Par conséquent, la juste valeur du sous-jacent, la juste valeur du bon et le prix d'exercice ont été ajustés afin d'en tenir compte.

Le prix d'exercice pour les attributions intervenues après l'introduction en bourse est basé sur la moyenne du cours de l'action au cours des 20 jours de bourse précédent l'attribution.

Les droits à exercices pour chacun des plans s'acquiert selon les modalités suivantes :

- les droits à exercice pour les « BSA Administrateurs » sont acquis annuellement par tiers à chaque date d'anniversaire de l'attribution.
- Les droits à exercice pour les « BSA 31/10/2012 » sont acquis immédiatement à la date d'attribution par l'Assemblée Générale.
- Les droits à exercice pour les « BSA 25/07/2014 » sont acquis annuellement par tiers à chaque date d'anniversaire de l'attribution.
- Les droits à exercice pour les BSA émis en 2016 sont acquis un an après la date d'attribution.
- En 2017, les droits à exercice pour les BSA sont acquis intégralement à la première date d'anniversaire de l'attribution.
- Les droits à exercice pour les BSA émis en janvier 2018 sont acquis intégralement à la première date d'anniversaire de l'attribution.

L'exercice des bons émis n'est pas soumis à une condition de performance. En revanche, il est soumis à une condition de présence.

Ces plans sont qualifiés « d'equity settled ». La Société n'a pas d'engagement de rachat de ces instruments auprès des salariés en cas de départ ou en cas de non survenance d'un évènement particulier.

## Stock-options

Le tableau ci-dessous récapitule les données relatives aux plans d'options émis ainsi que les hypothèses retenues pour la valorisation selon IFRS2 :

Date d'attribution	Type	Nombre de bons émis	Nombre d'options caducs	Nombre d'options exercées	Nombre d'options en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre	Hypothèses retenues - calcul de la juste valeur selon IFRS 2							
							Juste valeur du sous-jacent	Juste valeur du bon	Maturité	Prix d'exercice en €	Durée d'exercice	Volatilité	Taux sans risques	Valorisation totale IFRS2 (Black&Scholes) en K€
CA du 31 mars 2016	Stock Options	80 000	0	0	80 000	80 000	12,55 €	5,88 €	5,5 ans	12,55 €	10 ans	53%	0,0%	471
CA du 23 novembre 2016	Stock Options	150 000	0	0	150 000	150 000	6,47 €	3,15 €	6 ans	6,47 €	10 ans	53%	0,0%	472
<b>Au 31 décembre 2016</b>		<b>230 000</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>230 000</b>	<b>230 000</b>								
CA du 27 janvier 2017	Stock Options	12 500	0	0	12 500	12 500	6,76 €	3,15 €	5,5 ans	6,76 €	10 ans	53%	0,0%	39
CA du 27 janvier 2017	Stock Options	185 000	0	0	185 000	185 000	6,76 €	3,27 €	6 ans	6,76 €	10 ans	53%	0,0%	605
CA du 30 juin 2017	Stock Options	97 500	5 000	0	92 500	92 500	6,61 €	3,20 €	6 ans	6,61 €	10 ans	53%	0,0%	312
<b>Au 31 décembre 2017</b>		<b>525 000</b>	<b>5 000</b>	<b>0</b>	<b>520 000</b>	<b>520 000</b>								
CA du 25 janvier 2018	Stock Options	215 000	7 500	0	207 500	207 500	6,74 €	3,27 €	6 ans	6,79 €	10 ans	53%	0,2%	679
CA du 27 septembre 2018	Stock Options 2018-2	130 000	0	0	130 000	130 000	6,82 €	3,31 €	6 ans	6,82 €	10 ans	53%	0,1%	430
<b>Au 31 décembre 2018</b>		<b>870 000</b>	<b>12 500</b>	<b>0</b>	<b>857 500</b>	<b>857 500</b>								

Les droits à exercice pour les stock-options sont acquis :

- annuellement par tiers pour les stock-options attribuées en 2016 ;
- pour les stock-options attribuées en 2017 :
  - o un an après la date d'attribution pour les 12 500 stock-options attribuées par le conseil d'administration du 27 janvier ;
  - o annuellement par tiers pour les 185 000 stock-options attribuées par le conseil d'administration du 27 janvier ;
  - o annuellement par tiers pour les 97 500 stock-options attribuées par le conseil d'administration du 30 juin
- annuellement par tiers pour les stock-options attribuées en 2018.

L'exercice des bons émis n'est pas soumis à une condition de performance. En revanche, il est soumis à une condition de présence.

Ces plans sont qualifiés « d'equity settled ». La Société n'a pas d'engagement de rachat de ces instruments auprès des salariés en cas de départ ou en cas de non survenance d'un évènement particulier.

## Bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (« BSPCE »)

Le tableau ci-dessous récapitule les données relatives aux plans d'options émis ainsi que les hypothèses retenues pour la valorisation selon IFRS2 :

Date d'attribution	Type	Nombre de bons émis	Nombre d'options caducs	Nombre d'options exercées	Nombre d'options en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre*	Hypothèses retenues - calcul de la juste valeur selon IFRS 2							
							Juste valeur du sous-jacent *	Juste valeur du bon*	Maturité	Prix d'exercice en €*	Durée d'exercice	Volatilité	Taux sans risques	Valorisation totale IFRS2 (Black&Scholes) en K€
CA du 20 juin 2010	BCE 10-06-2010-1	5 000	2 750	560	1 690	33 800	3,33 €	1,77 €	5 ans	2,50 €	10 ans	45%	3,5%	177
CA du 17 décembre 2010	BCE 10-06-2010-2	3 000	0	3 000	0	0	3,33 €	1,72 €	4,5 ans	2,50 €	10 ans	45%	3,7%	103
<b>Au 31 décembre 2010</b>		<b>8 000</b>	<b>2 750</b>	<b>3 560</b>	<b>1 690</b>	<b>33 800</b>								
CA du 20 septembre 2011	BCE 10-06-2010-2	1 500	0	0	1 500	30 000								
<b>Au 31 décembre 2011</b>		<b>9 500</b>	<b>2 750</b>	<b>3 560</b>	<b>3 190</b>	<b>63 800</b>								
<b>Au 31 décembre 2012</b>		<b>9 500</b>	<b>2 750</b>	<b>3 560</b>	<b>3 190</b>	<b>63 800</b>								
<b>Au 31 décembre 2013</b>		<b>9 500</b>	<b>2 750</b>	<b>3 560</b>	<b>3 190</b>	<b>63 800</b>								
CA du 12 mars 2014	BCE 31-10-2012	5 000	0	2 300	2 700	54 000	8,00 €	5,58 €	4,5 ans	3,20 €	10 ans	55%	1,80%	558
<b>Au 31 décembre 2014</b>		<b>14 500</b>	<b>2 750</b>	<b>5 860</b>	<b>5 890</b>	<b>117 800</b>								
<b>Au 31 décembre 2015</b>		<b>14 500</b>	<b>2 750</b>	<b>5 860</b>	<b>5 890</b>	<b>117 800</b>								
CA du 29 juillet 2016	BSPCE 29-07-2016	45 000	45 000	0	0	0	7,53 €	3,30 €	5,5 ans	8,45 €	10 ans	53%	0,00%	99
<b>Au 31 décembre 2016</b>		<b>59 500</b>	<b>47 750</b>	<b>5 860</b>	<b>5 890</b>	<b>117 800</b>								
CA du 31 mars 2017	BSPCE 31-03-2017	100 000	0	0	100 000	100 000	6,76 €	2,63 €	6 ans	5,91 €	10 ans	53%	0,00%	263
CA du 30 juin 2017	BSPCE 2017-2	177 500	15 000	0	162 500	162 500	6,61 €	3,04 €	6 ans	7,26 €	10 ans	53%	0,00%	532
CA du 21 septembre 2017	BSPCE 2017-3	15 000	0	0	15 000	15 000	5,76 €	2,72 €	6 ans	6,01 €	10 ans	53%	0,0%	41
<b>Au 31 décembre 2017 et 2018</b>		<b>352 000</b>	<b>62 750</b>	<b>5 860</b>	<b>283 390</b>	<b>395 300</b>								

\* Après division du nominal par 20

Les bons émis avant la division du nominal par 20, effective en mars 2014 sont convertibles en 20 actions ordinaires. Par conséquent, la juste valeur du sous-jacent, la juste valeur du bon et le prix d'exercice ont été ajustés afin d'en tenir compte.

Le prix d'exercice pour les attributions intervenues après l'introduction en bourse est basé sur la moyenne du cours de l'action au cours des 20 jours de bourse précédant l'attribution.

Les droits à exercice pour l'ensemble des BSPCE sont acquis annuellement par tiers à chaque date d'anniversaire de l'attribution.

L'exercice des bons n'est pas soumis à une condition de performance. En revanche, il est soumis à une condition de présence.

Ces plans sont qualifiés « d'equity settled ». La société n'a pas d'engagement de rachat de ces instruments auprès des salariés en cas de départ ou en cas de non survenance d'un évènement particulier.

### Modalités d'évaluation des BSA, Stock-option et BSPCE

La juste valeur des options a été déterminée à l'aide du modèle d'évaluation Black & Scholes. Les modalités d'évaluation retenues pour estimer la juste valeur des options sont précisées ci-après :

- Pour les attributions intervenues avant l'introduction en bourse, le prix de l'action utilisé est égal au prix de souscription des investisseurs ou par référence à des valorisations internes ; pour les attributions intervenues après l'introduction en bourse, le prix de l'action utilisé est égal au cours de l'action à la date d'attribution ;
- le taux sans risque est déterminé à partir de la durée de vie moyenne des instruments ;
- la volatilité a été déterminée sur la base d'un échantillon de Sociétés cotées du secteur des biotechnologies, à la date de souscription des instruments et sur une période équivalente à la durée de vie de l'option.

## Actions gratuites de performance

Date d'attribution	Type	Nombre d'AGA émises	Nombre d'AGA caduques	Nombre d'AGA attribuées définitivement	Nombre d'AGA en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre
CA du 25 janvier 2018	Actions gratuites	126 500	5 750	0	120 750	120 750
<b>Au 31 décembre 2018</b>		<b>126 500</b>	<b>5 750</b>	<b>0</b>	<b>120 750</b>	<b>120 750</b>

Le conseil d'administration du 25 janvier 2018 a attribué 126 500 actions gratuites de performance à des salariés.

L'attribution définitive des actions gratuites est définie et réalisée annuellement, par tiers à chaque date d'anniversaire de l'attribution. Chaque tranche annuelle est soumise à une condition de présence ainsi qu'à trois conditions de performance, chacune d'entre elles conditionnant l'obtention d'un tiers de la tranche annuelle :

- deux conditions de performance annuelles non liées à des conditions de marché, de telle sorte que le nombre total d'actions livrées dépendra du niveau d'atteinte des conditions pour les années 2018, 2019 et 2020. Pour chacune de ces conditions, la probabilité d'atteindre l'objectif a fait l'objet d'une estimation par le management. La charge comptabilisée à ce titre au 31 décembre 2018 a été établie en fonction du nombre d'actions gratuites de performance que la Société s'attend à attribuer. Ce chiffre a été défini sur la base de l'estimation du management.
- une condition de performance annuelle liée à des conditions de marché et reflétée dans l'évaluation de la juste valeur.

La juste valeur des options soumises à la condition liée au marché a été déterminée à l'aide du modèle Monte Carlo. Les modalités d'évaluation retenues pour estimer la juste valeur des actions gratuites de performance sont précisées ci-après :

- le prix de l'action utilisé est égal au cours de l'action à la date d'attribution ;
- le taux sans risque est déterminé à partir de la durée de vie moyenne des instruments ;
- la volatilité a été déterminée sur la base d'un échantillon de Sociétés cotées du secteur des biotechnologies, à la date de souscription des instruments et sur une période équivalente à la durée de vie de l'option.

Ces plans sont qualifiés « d'equity settled ». La société n'a pas d'engagement de rachat de ces instruments auprès des salariés en cas de départ ou en cas de non survenance d'un évènement particulier.

## Détail de la charge comptabilisée selon la norme IFRS 2 au titre des exercices 2017 et 2018 :

Type	Date d'Octroi	Nombre d'options en circulation	Coût IFRS 2 du plan	Charge cumulée au 01/01/2017	Charge 2017	Charge cumulée au 31/12/2017	Charge 2018	Charge cumulée au 31/12/2018
BSA administrateurs	CA du 5 juillet 2010	0	135	135		135		135
BSA 31/10/2012	CA du 20 février 2013	2 500	72	72		72		72
BSA 31/10/2012	CA du 12 mars 2014	2 500	228	228		228		228
BSA 25-07-2014	CA du 8 janvier 2015	42 500	219	203	17	219		219
BSA 16-06-2015	CA du 29 avril 2015	42 500	288	219	54	273	15	288
BSA 16-06-2015	CA du 7 mai 2015	240 000	1 551	1 432	118	1 551		1 551
BSA 29-01-2016	CA du 29 janvier 2016	42 500	121	68	37	105	15	120
BSA 29-01-2016	CA du 29 janvier 2016	42 500	121	68	37	105	15	120
BSA 29-01-2016	CA du 31 mars 2016	42 500	220	102	79	181	33	214
BSA 27-01-2017	CA du 27 janvier 2017	62 500	166		154	154	12	166
BSA 30-06-2017	CA du 30 juin 2017	25 000	66		33	33	33	66
BSA 2018	CA du 25 janvier 2018	90 000	256				236	236
<b>Total - BSA</b>		<b>635 000</b>	<b>3 443</b>	<b>2 527</b>	<b>529</b>	<b>3 056</b>	<b>359</b>	<b>3 415</b>

Type	Date d'Octroi	Nombre d'options en circulation	Coût IFRS 2 du plan	Charge cumulée au 01/01/2017	Charge 2017	Charge cumulée au 31/12/2017	Charge 2018	Charge cumulée au 31/12/2018
BCE 10-06-2010-1	CA du 20 juin 2010	1 690	177	177		177		177
BCE 10-06-2010-2	CA du 17 décembre 2010	0	103	103		103		103
BCE 10-06-2010-2	CA du 20 septembre 2011	1 500	60	60		60		60
BCE 31-10-2012	CA du 12 mars 2014	2 700	558	558		558		558
BSPCE 29-07-2016	CA du 29 juillet 2016	0	99	80	54	134	-35	99
BSPCE 31-03-2017	CA du 31 mars 2017	100 000	263		122	122	94	216
BSPCE 2017-2	CA du 30 juin 2017	162 500	532		161	161	233	393
BSPCE 2017-3	CA du 21 septembre 2017	15 000	41		7	7	21	28
<b>Total - BSPCE</b>		<b>283 390</b>	<b>1 832</b>	<b>978</b>	<b>343</b>	<b>1 321</b>	<b>313</b>	<b>1 634</b>

Type	Date d'Octroi	Nombre d'options en circulation	Coût IFRS 2 du plan	Charge cumulée au 01/01/2017	Charge 2017	Charge cumulée au 31/12/2017	Charge 2018	Charge cumulée au 31/12/2018
Stock Options	CA du 31 mars 2016	80 000	471	334	117	451	19	471
Stock Options	CA du 23 novembre 2016	150 000	472	29	273	302	123	425
Stock Options	CA du 27 janvier 2017	12 500	39		36	36	3	39
Stock Options	CA du 27 janvier 2017	185 000	605		342	342	183	525
Stock Options	CA du 30 juin 2017	92 500	312		96	96	138	234
Stock Options	CA du 25 janvier 2018	207 500	679				383	383
Stock Options 2018-2	CA du 27 septembre 2018	130 000	430				68	68
<b>Total - Stock Options</b>		<b>857 500</b>	<b>3 008</b>	<b>363</b>	<b>865</b>	<b>1 228</b>	<b>918</b>	<b>2 146</b>

Type	Date d'Octroi	Nombre d'AGA en circulation	Coût IFRS 2 du plan	Charge cumulée au 01/01/2017	Charge 2017	Charge cumulée au 31/12/2017	Charge 2018	Charge cumulée au 31/12/2018
Actions gratuites	CA du 25 janvier 2018	120 750	474				291	291
<b>Total - Actions gratuites</b>		<b>120 750</b>	<b>474</b>				<b>291</b>	<b>291</b>

	Nombre d'instruments en circulation	Coût IFRS 2 du plan	Charge cumulée à l'ouverture	Charge 2017	Charge cumulée au 31/12/2017	Charge 2018	Charge cumulée au 31/12/2018
<b>Total général</b>	<b>1 941 640</b>	<b>8 757</b>	<b>3 869</b>	<b>1 736</b>	<b>5 605</b>	<b>1 881</b>	<b>7 487</b>

La charge totale liée aux BSA, Stock-options, AGA et BSPCE s'élève 1 881 K€ (dont 686 K€ en frais de recherche et développement et 1 195K€ en frais généraux et administratifs) pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 et 1 736 K€ (dont 546 K€ en frais de recherche et développement et 1 190K€ en frais généraux et administratifs) pour l'exercice clos le 31 décembre 2017.

## Note 14 : Emprunts et dettes financières

DETTES FINANCIERES COURANTES ET NON COURANTES (Montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Avances remboursables	359	555
<b>Dettes financières non courantes</b>	<b>359</b>	<b>555</b>

Avance remboursable	218	181
Concours bancaires courants		751
Contrat Roivant	13 646	
Agios	8	4
<b>Dettes financières courantes</b>	<b>13 873</b>	<b>936</b>

<b>Total dettes financières</b>	<b>14 231</b>	<b>1 491</b>
---------------------------------	---------------	--------------

### Ventilation des dettes financières par échéance

Les échéances des dettes financières s'analysent comme suit au cours des exercices présentés :

DETTES FINANCIERES COURANTES ET NON COURANTES (Montants en K€)	31/12/2018			
	Montant brut	Part à moins d'un an	De 1 à 5 ans	Supérieur à 5 ans
Avances remboursables	577	218	359	
Contrat Roivant	13 646	13 646		
Agios	8	8		
<b>Total dettes financières</b>	<b>14 231</b>	<b>13 873</b>	<b>359</b>	

DETTES FINANCIERES COURANTES ET NON COURANTES (Montants en K€)	31/12/2017			
	Montant brut	Part à moins d'un an	De 1 à 5 ans	Supérieur à 5 ans
Avances remboursables	736	181	555	
Agios	4	4		
Concours bancaires courants	751	751		
<b>Total dettes financières</b>	<b>1 491</b>	<b>936</b>	<b>555</b>	

#### 14.1 Dettes auprès d'établissements de crédit

La Société n'a pas souscrit d'emprunt bancaire sur les exercices 2017 et 2018. Elle a eu recours à un découvert bancaire fin 2017, pour un montant de 751 K€, remboursé en janvier 2018.

#### 14.2 Avances remboursables

Le tableau ci-dessous présente l'évolution des avances remboursables :

	PXL770	Imeglimine (Nouvelle Formulation)	Total
<b>Au 31 décembre 2016</b>	<b>111</b>	<b>733</b>	<b>845</b>
(+) Encaissement			
(-) Remboursement	-73	-69	-142
Subventions			
Charges financières	5	28	33
<b>Au 31 décembre 2017</b>	<b>43</b>	<b>692</b>	<b>736</b>
(+) Encaissement			
(-) Remboursement	-45	-143	-188
Subventions			
Charges financières	2	27	28
<b>Au 31 décembre 2018</b>		<b>577</b>	<b>577</b>

#### Ventilation des avances remboursables par date d'échéance

	PXL770	Imeglimine (Nouvelle Formulation)	Total
<b>Au 31 décembre 2018</b>		<b>577</b>	<b>577</b>
Part à moins d'un an		218	218
Part d'un an à 5 ans		359	359
Part à plus de 5 ans			

	PXL770	Imeglimine (Nouvelle Formulation)	Total
<b>Au 31 décembre 2017</b>	<b>43</b>	<b>692</b>	<b>736</b>
Part à moins d'un an	43	137	181
Part d'un an à 5 ans		555	555
Part à plus de 5 ans			

#### Avance remboursable Bpifrance Financement / FEDER – PXL770

Le 31 août 2011, la Société a obtenu de la part de Bpifrance Financement une aide sur fonds FEDER, remboursable et ne portant pas intérêt, d'un montant maximum de 250 K€ dans le cadre du « développement et sélection d'un nouveau médicament activateur AMPK pour traitement du diabète ».

Suite au succès technique du projet, le remboursement de cette aide à l'innovation a été réalisée selon un échéancier qui a débuté en 2013 et qui s'est achevé au cours de l'exercice 2018.

#### Avance remboursable Bpifrance Financement Innovation – Imeglimine (New Formulation)

En octobre 2011, la Société a obtenu de la part de Bpifrance Financement une aide à l'innovation remboursable de 950 K€ ne portant pas intérêt pour la « mise au point d'une nouvelle formulation d'Imeglimine pour le traitement du diabète ».

Les versements de Bpifrance Financement sont échelonnés entre la signature du contrat et la fin du projet, les principales étapes étant :

- premier versement de 700 K€ le 16 janvier 2012 ;
- le solde, limité à 150 K€, le 2 septembre 2016.

Suite au succès technique du projet, le remboursement de cette aide à l'innovation a débuté selon les modalités suivantes :

- 12 K€ pour les deux derniers trimestres 2016 ;
- 12 K€ pour les deux premiers trimestres 2017 et 23 K€ pour les 2 trimestres suivants ;
- 22 K€ pour les deux premiers trimestres 2018 et 49 K€ pour les 2 trimestres suivants ;
- 49 K€ pour les deux premiers trimestres 2019 et 71 K€ pour les 2 trimestres suivants ;
- 71 K€ pour les deux premiers trimestres 2020 et 83 K€ pour les 2 trimestres suivants ;
- le solde en 2021.

La juste valeur de cette avance a été déterminée sur la base d'un taux d'intérêt de marché estimé de 3,84% par an. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée au taux de marché est reconnue en produit comme une subvention perçue de l'État.

### **14.3 Obligation de participation au financement du programme de développement de Roivant**

Dans le cadre du contrat Roivant Sciences, la Société a reçu un versement initial de 35 millions de dollars et s'est par ailleurs engagée à contribuer au financement du développement de l'Imeglimine aux Etats Unis et en Europe à hauteur de 25 millions de dollars. La part du versement initial ayant pour contrepartie l'obligation de participation au financement du programme de développement de Roivant a été traitée comme une dette. Le solde restant à payer à la clôture, s'élevant à 13 646 milliers d'euros, est intégralement classé en dettes financières courantes.

Ce contrat prévoit que, jusqu'au paiement complet par la Société de son obligation de participer au financement du programme de développement de Roivant, et dans l'hypothèse où la trésorerie immédiatement disponible de la Société, minorée des décaissements prévus sous 30 jours, serait inférieure à 3 fois le montant de cette obligation résiduelle, ceci pendant au moins 10 jours consécutifs, alors, la Société serait tenue d'établir une lettre de crédit irrévocable auprès d'une banque de premier rang au bénéfice de Roivant, pour le montant résiduel de cette obligation calculé à cette date. Roivant pourra remettre cette lettre de crédit à l'encaissement si la Société est défaillante dans le remboursement de son obligation, ou en cas de rupture du contrat à l'initiative de Roivant et dans certaines conditions. Si la Société ne peut obtenir de Lettre de Crédit, ou si celle-ci est annulée, alors, les sommes dues à Roivant par la Société à cette date seront immédiatement exigibles.

A la date de clôture, la Société respecte les termes du contrat sur la base de ses soldes de trésorerie disponible qui s'élèvent à 66 737 milliers d'euros.

## **Note 15 : Engagements envers le personnel**

### **15.1 Régime à prestations définies**

Les engagements envers le personnel sont constitués de la provision pour indemnités de fin de carrière, évaluée sur la base des dispositions prévues par la convention collective applicable, à savoir la convention collective de l'industrie pharmaceutique.

Ces engagements ne sont pas couverts par des actifs de régime.

Cet engagement concerne uniquement les salariés relevant du droit français. Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

<b>HYPOTHESES ACTUARIELLES</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
Age de départ à la retraite	Départ volontaire à 65/67 ans	
Conventions collectives	Industrie pharmaceutique	
Taux d'actualisation (IBOXX Corporates AA )	1,83%	1,68%
Table de mortalité	INSEE 2017	INSEE 2017
Taux de revalorisation des salaires	2%	2%
Taux de turn-over	Faible	Faible
Taux de charges sociales	50%	50%

La provision pour engagement de retraite a évolué de la façon suivante :

<b>ENGAGEMENTS ENVERS LE PERSONNEL (Montants en K€)</b>	<b>Indemnités de départ en retraite</b>
<b>Au 31 décembre 2016</b>	<b>131</b>
Coûts des services passés	24
Coûts financiers	5
Ecart actuariels	70
<b>Au 31 décembre 2017</b>	<b>230</b>
Coûts des services passés	51
Coûts financiers	4
Ecart actuariels	-5
<b>Au 31 décembre 2018</b>	<b>279</b>

## 15.2 Régime à cotisations définies

Les paiements du Groupe au titre du régime à cotisations définies sont comptabilisés en charges dans l'état consolidé des résultats de la période au cours de laquelle ils deviennent exigibles. Ils se sont élevés à respectivement 197 K€ et 252 K€ au titre des exercices 2017 et 2018.

## Note 16 : Provisions

La Société peut être impliquée dans des procédures judiciaires, administratives ou réglementaires dans le cours normal de son activité. Une provision est enregistrée par la Société dès lors qu'il existe une probabilité suffisante que de tels litiges entraîneront des coûts à la charge de la Société.

En 2017, la Société avait constitué une provision de 83 K€ au titre des risques sociaux et fiscaux. En 2018, cette provision a fait l'objet d'une reprise d'un montant de 65K€ correspondant à une rectification de l'administration fiscale non contestée par la Société.

Aucune provision complémentaire n'a été jugée nécessaire pour l'exercice clos le 31 décembre 2018.

## Note 17 : Fournisseurs et autres passifs courants

### 17.1. Fournisseurs et comptes rattachés

Aucune actualisation n'a été pratiquée sur les fournisseurs et comptes rattachés dans la mesure où les montants ne représentaient pas d'échéance supérieure à 1 an à la fin de chaque exercice concerné.

<b>DETTES FOURNISSEURS ET COMPTES RATTACHES (Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
Dettes fournisseurs	8 651	3 249
Factures non parvenues	12 091	5 758
<b>Total dettes fournisseurs et comptes rattachés</b>	<b>20 742</b>	<b>9 008</b>

L'augmentation des dettes fournisseurs et comptes rattachés est essentiellement due à la progression des coûts engagés dans le programme TIMES de phase 3 pour l'Imeglimine en Japon en 2018.

### 17.2 Dettes fiscales et sociales

Les dettes fiscales et sociales s'analysent comme suit :

<b>DETTES FISCALES ET SOCIALES (Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
Personnel et comptes rattachés	510	465
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	394	390
Autres impôts, taxes et versements assimilés	225	44
<b>Total dettes fiscales et sociales</b>	<b>1 129</b>	<b>899</b>

### 17.3 Passifs sur contrat

Les passifs sur contrat s'analysent comment suit :

<b>PASSIFS SUR CONTRAT (Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
Produit différé - Paiement initial contrat Sumitomo	12 077	34 301
Acomptes reçus	1 257	1 317
Autres		95
<b>Total passifs sur contrat</b>	<b>13 334</b>	<b>35 714</b>

Les produits différés concernent le paiement initial reçu au titre du contrat Sumitomo Dainippon Pharma, qui est reconnu à l'avancement des coûts du programme TIMES de phase 3 pour l'Imeglimine au Japon (voir note 18).

Les acomptes reçus correspondent à la refacturation à Sumitomo Dainippon Pharma des avances versées par la Société à un CRO dans le cadre du programme TIMES de phase 3 pour l'Imeglimine au Japon.

## Note 18 : Chiffre d'affaires

<b>CHIFFRE D'AFFAIRES (Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
Contrat Sumitomo	66 412	5 290
Contrat Roivant	8 192	
<b>Total chiffre d'affaires</b>	<b>74 604</b>	<b>5 290</b>

En 2018, le chiffre d'affaires reflète le contrat signé avec Sumitomo Dainippon Pharma en octobre 2017 et le contrat signé avec Roivant Sciences GmbH en février 2018 (voir événements marquants de l'exercice en note 4.1).

Au 31 décembre 2017, le chiffre d'affaires reconnu est lié au contrat Sumitomo.

### Traitement comptable du contrat Roivant Sciences GmbH :

Le 9 février 2018, la Société a conclu avec Roivant Sciences GmbH (« Roivant ») un contrat exclusif portant sur le développement et la commercialisation de l'Imeglimine, candidat médicament par voie orale développé par la Société pour le traitement du diabète de type 2, aux États-Unis, en Europe et dans les autres pays non couverts par le partenariat existant en Asie de l'Est et du Sud-Est entre la Société et Sumitomo Dainippon Pharma (voir note 4.1).

Ce contrat s'analyse comme une cession de licence exclusive pour l'Imeglimine à Roivant. Aucune autre obligation de performance n'a été identifiée.

Le prix du contrat à la date de transaction a été évalué à 10 millions de dollars. Ce prix se compose d'un paiement fixe non remboursable d'un montant de 35 millions de dollars, déduction faite d'un montant de 25 millions de dollars consenti par la Société sous la forme d'un engagement ferme à participer au financement du programme de développement de Roivant.

Ce montant a été reconnu en chiffre d'affaires en totalité à la date d'octroi de la licence pour une valeur nette de 10 millions de dollars.

La part du versement initial ayant pour contrepartie l'obligation de participation au financement du programme de développement de Roivant a été traitée comme une dette. Le solde restant à payer à la clôture, s'élevant à 13 646 milliers d'euros, est intégralement classé en dettes financières courantes (voir note 14.3). L'accord de licence prévoit également le versement par Roivant de paiements d'étapes conditionnels de développement, réglementaires et commerciales ainsi que des redevances assises sur les ventes d'Imeglimine sur les territoires concédés. Ces paiements entrent dans la catégorie des contreparties variables rémunérant la cession de licence par la Société à Roivant.

- Les paiements d'étape basés sur des jalons de développement et réglementaires n'étant pas considérés comme hautement probable au 31 décembre 2018, aucun chiffre d'affaires n'a été constaté à ce titre en 2018. Ces paiements seront considérés comme hautement probable lorsque le développement de l'Imeglimine sera suffisamment avancé pour atteindre les jalons techniques et réglementaires définis.
- Les paiements d'étape basés sur un niveau de ventes ainsi que les redevances assises sur les ventes d'Imeglimine bénéficient de l'exception prévue par la norme IFRS 15 relatives aux royalties sur licence de propriété intellectuelle. Les paiements et redevances seront reconnus

en chiffre d'affaires au fur et à mesure qu'ils sont exigibles, en fonction des ventes réalisées par Roivant.

#### **Traitement comptable du contrat Sumitomo :**

En octobre 2017, la Société a signé un contrat de partenariat avec la Société Sumitomo, aux termes duquel les deux sociétés co-développeront l'Imeglimine pour le traitement du diabète de type 2 au Japon. Sumitomo Dainippon Pharma financera les coûts de phase 3 et de commercialisation.

Ce contrat prévoit que :

- la Société bénéficie d'un paiement initial de 36 031 K€, qui rémunère la licence et les droits exclusifs accordés à Sumitomo Dainippon Pharma ainsi que le co-développement. Il a été encaissé en décembre 2017 et est non remboursable ;
- la Société bénéficie du remboursement des frais de développement externes engagés dans le cadre de la phase 3 et dans les conditions prévues au contrat.

La société analyse la licence concédée et le co-développement pour le Japon comme deux obligations de performance distinctes :

- L'obligation de performance est satisfaite immédiatement pour la licence, s'agissant d'une licence statique.
- L'obligation de performance est satisfaite en continu pour le co-développement. La nature des services liés au co-développement correspond à des travaux de recherche. Au 31 décembre 2018, le montant des obligations de performance restant à exécuter s'élève à 36 190 K€ (contre 104 882 K€ au 31 décembre 2017).

Le prix du contrat est composé des paiements fixes et des contreparties variables considérés comme hautement probable c'est-à-dire le paiement initial et les remboursements des coûts directs attendus estimés à chaque clôture. Le revenu correspondant intègre donc le paiement initial et les remboursements.

Le prix de transaction a été alloué aux deux obligations de performance suivant la méthode résiduelle car le prix de la licence est hautement variable et incertain. Le prix spécifique de l'obligation de co-développement a été établi sur la base des coûts estimés pour la satisfaction de l'obligation de performance majorée d'une marge en ligne avec les pratiques de marché. Cela a conduit à allouer la totalité du prix de transaction à l'obligation de performance de co-développement. Cette allocation traduit l'économie du contrat puisque les paiements hautement probables visent à assurer une marge raisonnable sur les travaux de recherche et développement, la licence étant essentiellement rémunérée via les montants futurs non hautement probables à la clôture.

Le revenu alloué au service de recherche et de développement est reconnu à l'avancement sur la base de l'estimation des coûts directs, internes et externes, pour toute la phase de co-développement, méthode qui représente le mieux l'avancement des travaux. La société s'attend à réaliser une marge positive sur ce contrat.

Le contrat prévoit également des paiements d'étapes réglementaires et commerciales.

Ces paiements d'étape entrent dans la catégorie des contreparties variables.

Leur versement n'est pas hautement probable au 31 décembre 2018. Par conséquent, ils ne sont pas comptabilisés à cette date.

Le contrat prévoit également le versement de redevances assises sur les ventes d'Imeglimine sur les territoires concédés. Aucune vente n'a été réalisée par Sumitomo dans le cadre de la licence accordée par Poxel, par conséquent aucun montant n'a été comptabilisé à cette date

## Note 19 Détails des charges et produits par fonction

### 19.1 Recherche et Développement

<b>RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
Sous-traitance, études et recherches	52 195	18 951
Charges de personnel	3 617	3 273
Paiement fondés sur des actions	686	546
Déplacements, Missions et Réceptions	589	459
Honoraires propriété intellectuelle	256	340
Rémunérations Interm. Honoraires	661	481
Autres charges	88	46
<b>Frais de Recherche et Développement</b>	<b>58 092</b>	<b>24 096</b>
Crédit d'impôt recherche	3 552	3 122
<b>Subventions</b>	<b>3 552</b>	<b>3 122</b>

Les dépenses de recherche et développement reflètent principalement les études sur les projets Imeglimine et PXL770. La Société fait réaliser ses études au travers de son réseau de prestataires de service sous-traitants. La rémunération de ces contrats constitue l'essentiel de ses charges d'exploitation en matière de recherche.

L'essentiel de l'augmentation des coûts de sous-traitance est lié au programme TIMES au titre duquel des dépenses de 46 M€ ont été exposées en 2018 et dont l'essentiel des coûts n'est pas admissible au crédit d'impôt recherche. Ce montant comprend également la redevance à reverser à Merck Serono dans le cadre de la signature du contrat avec Roivant Sciences GmbH (voir note 25.2).

L'évolution des charges de personnel est principalement liée au renforcement des équipes de recherche clinique.

L'évolution des honoraires liés aux activités de R&D s'explique principalement par l'accompagnement de DeuteRx dans l'intégration du nouveau candidat médicament DRX-065.

## 19.2 Frais généraux et administratifs

<b>FRAIS GENERAUX ET ADMINISTRATIFS (Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
Rémunérations Interm. Honoraires	2 388	2 103
Charges de personnel	1 845	1 579
Païement fondés sur des actions	1 195	1 190
Déplacements, Missions et Réceptions	688	445
Autres charges	1 410	902
<b>Frais Généraux et Administratifs</b>	<b>7 527</b>	<b>6 219</b>

En 2018, l'évolution des honoraires s'explique principalement par la réalisation d'études de marché. Tel que détaillé en Note 6, les honoraires directement liés à l'acquisition du portefeuille de produits en développement auprès de la société DeuteRx ont été comptabilisés, selon leur destination, à l'actif ou en déduction de la prime d'émission pour la quote-part directement liée à l'augmentation de capital.

L'évolution des charges de personnel et de voyages est liée au renforcement de l'équipe administrative.

L'augmentation des autres charges est principalement corrélée à l'évolution du personnel : location de locaux et équipements supplémentaires, charges d'entretien et d'assurance associées (+0,3M€), acquisition de nouvelles licences pour logiciels (+0,1M€), augmentation de CFE (+0,1M€).

Le CICE n'est pas significatif.

### Note 20 : Effectifs

Les effectifs moyens du Groupe au cours des deux derniers exercices sont les suivants :

<b>EFFECTIFS</b>	<b>Exercice 2018</b>	<b>Exercice 2017</b>
Cadres	32	24
Non Cadres	1	1
<b>Total effectifs</b>	<b>33</b>	<b>25</b>

L'effectif moyen intègre en 2017 le personnel en portage dans les bureaux de Tokyo et Boston, respectivement au nombre de 3 et 4

Suite à la création de la filiale japonaise, le personnel en portage intégré dans l'effectif moyen 2018 ne concerne plus que les bureaux de Boston, au nombre de 5 personnes.

## Note 21 : Produits et charges financiers, nets

<b>PRODUITS ET (CHARGES) FINANCIERS (Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
Intérêts Kreos		-47
Autres charges financières	-28	-34
Produits financiers	368	64
(Pertes) et gains de change	724	-379
<b>Total produits et (charges financiers)</b>	<b>1 064</b>	<b>-396</b>

Le résultat financier aux 31 décembre 2017 et 2018 est principalement composé :

- des gains et pertes de change, en lien avec l'évolution des cours du Yen et du Dollar ;
- des produits des placements financiers ;
- des autres charges financières, qui correspondent à l'effet de la désactualisation des avances remboursables.

La dette Kreos a été intégralement remboursée en 2017.

## Note 22 : Impôts sur les bénéfiques

Le montant des déficits fiscaux indéfiniment reportables dont dispose la Société s'établit au 31 décembre 2018 à 105 991 K€.

En 2018, la Société a imputé 1 508 K€ de déficits reportables antérieurs sur les revenus générés par les contrats de partenariats signés au cours de l'exercice, et qui constituent des revenus non récurrents.

Le taux d'impôt applicable à la Société pour son bénéfice hors plus-value long terme est le taux en vigueur en France, soit 33,33%. Le taux voté au titre des exercices futurs s'élève à 31% en 2019, 28% en 2020, 26,5% en 2021 et 25% à compter de 2022.

Le taux d'impôt applicable à la Société pour ses plus-values long terme liées à la propriété intellectuelle est le taux en vigueur en France, soit 15% en 2017 et 2018.

La Société estime qu'à ce jour, la probabilité de réaliser des bénéfices imposables ne permet pas de reconnaître à l'actif tout ou partie du solde de ses déficits reportables

En application des principes décrits en Note 3.13, aucun impôt différé actif n'est comptabilisé dans les comptes de la Société au-delà des impôts différés passifs.

## Rapprochement entre impôt théorique et impôt effectif

Preuve d'impôt	31/12/2018	31/12/2017
Résultat net	13 525	-22 298
Impôt consolidé	-77	
<b>Résultat avant impôt</b>	<b>13 602</b>	<b>-22 298</b>
Taux courant d'imposition en France	33,33%	33,33%
<b>Impôt théorique au taux courant en France</b>	<b>4 534</b>	<b>-7 433</b>
Différences permanentes	-1 258	-922
Paiement en actions	627	579
Déficits antérieurs utilisés	-503	
Déficit fiscal non activé et fiscalité différée non comptabilisée	-3 324	7 776
<b>Charge/produit d'impôt du groupe</b>	<b>77</b>	
<i>Taux effectif d'impôt</i>	<i>0,6%</i>	<i>0,0%</i>

Les différences permanentes incluent l'impact du crédit impôt recherche (produit opérationnel non imposable fiscalement).

## Nature des impôts différés

NATURE DES IMPOTS DIFFERES (Montants en euros)	31/12/2018	31/12/2017
Autres décalages temporaires	93	77
Décalages temporaires liés au contrat Sumitomo	1 589	2 802
Déficits reportables	35 330	35 833
<b>Total des éléments ayant une nature d'impôts différés actif</b>	<b>37 013</b>	<b>38 711</b>
Décalages temporaires sur contrats	2 137	
Décalages temporaires sur avances remboursables	13	22
Autres décalages temporaires	21	
<b>Total des éléments ayant une nature d'impôts différés passif</b>	<b>2 171</b>	<b>22</b>
<b>Total net des éléments ayant une nature d'impôts différés</b>	<b>34 841</b>	<b>38 689</b>
Impôts différés non reconnus	-34 841	-38 689
<b>Total net des impôts différés</b>		

Impôts différés 2018 présentés sur la base d'un taux à 25% (taux applicable à partir de 2022).

## Note 23 : Résultat par action

RESULTAT PAR ACTION	31/12/2018	31/12/2017
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	24 833 331	23 033 299
Résultat net de l'exercice (en K€)	13 525	-22 298
<b>Résultat de base par action (€/action)</b>	<b>0,54</b>	<b>(0,97)</b>
<b>Résultat dilué par action (€/action)</b>	<b>0,53</b>	<b>(0,97)</b>

## Résultat de base

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

## Résultat dilué

Le résultat dilué par action est calculé sur la même base de résultat net en prenant en compte dans le nombre moyen d'actions en circulation la conversion de l'ensemble des instruments potentiellement dilutifs comprenant des bons de souscription d'actions (226 336 actions), bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (232 800 actions), stock-options (247 500 actions) et actions gratuites (24 150 actions).

En 2017, l'ensemble des instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, BSPCE et stock-options) sont considérés comme non dilutifs car ils induisent une réduction de la perte par action. Ainsi la perte diluée par action est identique à la perte de base par action.

## Note 24 : Parties liées

Aucun avantage postérieur à l'emploi n'est octroyé aux membres du conseil d'administration.

Les rémunérations versées aux dirigeants (président et membres du conseil d'administration) s'analysent de la façon suivante (en euros) :

Rémunération des mandataires sociaux	31/12/2018	31/12/2017
Rémunérations fixes dues	331	191
Rémunérations variables dues	123	46
Avantages en nature	9	6
Charges patronales	120	96
Jetons de présence	333	362
Paiement fondés sur des actions	693	745
Honoraires de conseils		
<b>TOTAL</b>	<b>1 610</b>	<b>1 446</b>

Les modalités d'allocation des parts variables sont établies en fonction d'objectifs qualitatifs et quantitatifs assis à 100% sur le respect d'objectifs au niveau de la Société communs à l'ensemble des salariés.

Les modalités d'évaluation de l'avantage relatif à des paiements fondés sur des actions sont présentées en note 13.

## Note 25 : Engagements hors bilan

### 25.1 Baux commerciaux

#### Locations immobilières

En 2015, dans le cadre de son activité, la Société a déménagé son siège social et a conclu un contrat de location immobilière à Lyon à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2015, sous la forme d'un bail commercial. D'une durée de neuf années entières et consécutives, soit jusqu'au 30 juin 2024, la Société conserve la possibilité de donner congé tous les trois ans uniquement.

En novembre 2017, la Société a conclu un bail commercial lui permettant d'étendre la surface des bureaux de son siège social, entré en vigueur le 1<sup>er</sup> avril 2018. D'une durée de neuf années entières et consécutives, soit jusqu'au 31 mars 2027, la Société conserve la possibilité de donner congé tous les trois ans uniquement.

Le Groupe a également conclu un bail de sous-location pour un bureau à Paris, d'une durée de 12 mois renouvelable annuellement, à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2013.

Au Japon, la société a conclu un bail pour ses bureaux au Japon à compter du 15 janvier 2018, pour un engagement de 2 ans.

En décembre 2018, la société a conclu un contrat de location de ses bureaux aux États-Unis pour une période de cinq ans.

### Charges et engagements

Le tableau ci-dessous présente les engagements de la Société au 31 décembre 2018 :

Engagements financiers	Engagement jusqu'à la prochaine période de renouvellement				Total
	A 1 an au plus (hors indexation)	De 1 à 3 ans (hors indexation)	De 3 à 5 ans (hors indexation)	> 5 ans	
Locations	353	559	130		1 042

### 25.2 Obligations au titre du contrat signé avec Merck Serono lors de la création de la société

La Société a conclu avec Merck Serono un contrat de cession et de licence en date du 19 mars 2009 amendé en dates du 30 juillet 2009, du 22 juin 2010, du 23 mai 2014 puis du 28 novembre 2014 (le « Contrat MS »), qui s'inscrit dans le cadre du « spin-off » des activités de recherche et développement de Merck Serono dans le domaine cardio-métabolique.

Aux termes du Contrat MS, Merck Serono a cédé certains brevets et concédé en licence d'autres brevets et du savoir-faire à la Société pour la recherche et développement, ainsi que la commercialisation de produits pharmaceutiques. Cette licence est exclusive pour une liste de 25 molécules, par programme, sélectionnées par la Société.

En contrepartie des droits qui lui ont été concédés dans le cadre du Contrat MS, la Société doit verser à Merck Serono :

- des redevances sur les ventes nettes de produits couverts par les brevets cédés ou concédés en licence par Merck Serono à un taux à un chiffre dans le haut de la fourchette (« high single digit ») pour l'Imeglimine, et à un taux à un chiffre dans le bas de la fourchette (« low single digit ») pour les autres projets ;

- un pourcentage des revenus issus de tout accord de partenariat relatif aux candidats médicaments couverts par les brevets cédés ou concédés en licence, à un taux à deux chiffres dans le bas de la fourchette (« low double digit »). Pour d'autres produits, si la Société conclut un accord de partenariat, elle serait redevable d'un pourcentage des revenus de partenariat pour les produits couverts par les brevets cédés ou concédés de Merck Serono, dont le taux est fonction du produit et de son stade de développement au moment du partenariat.

Dans le cadre de l'application de ce contrat à l'accord partenarial signé avec Roivant en février 2018, la société et Merck Serono ont une interprétation différente de la base de calcul des revenus de Poxel devant être soumis à redevances. La société considère, avec ses conseils, que son interprétation est justifiée par des arguments juridiques étayés et que la probabilité d'une sortie de ressources au-delà du montant comptabilisé est faible. Par conséquent cette divergence, appliquée aux paiements déjà reçus de Roivant au 31 décembre 2018 (cf. note 4.1), n'a pas fait l'objet d'une provision mais constitue un passif éventuel pour la société.

### **25.3 Obligation au titre du contrat DeuteRx**

La Société a conclu avec DeuteRx un contrat d'acquisition en date du 29 août 2018 portant sur le DRX-065, un candidat médicament en développement clinique pour le traitement de la stéatohépatite non-alcoolique (NASH), un portefeuille d'autres candidats médicaments deutérés pour le traitement de maladies métaboliques rares et de spécialité, et l'ensemble des droits de propriété industrielle et intellectuelle de DeuteRx y afférents.

Cet accord prévoit, pour l'ensemble du portefeuille produits, l'émission maximale de 4 millions de titres de la Société au bénéfice de DeuteRx, et des paiements liés à l'atteinte d'objectifs de développement, réglementaires et de ventes d'un montant maximum de 545 millions de US\$, dont une partie pourra être réalisée par émission de titres de la Société. Il prévoit également le versement de royalties à un chiffre bas de fourchette sur les ventes. Le premier paiement d'étape correspond à la décision de la Société d'initier le programme de phase 3 de développement clinique des candidats médicaments sur lesquels porte cet accord, et sera réalisé exclusivement par émission de titres de la Société.

### **25.4 Obligations au titre d'autres contrats**

Dans le cadre de ses activités, la Société fait régulièrement appel à des sous-traitants et conclut des accords de recherche et de partenariat avec diverses organisations, ou CRO, qui effectuent des essais précliniques cliniques et des études en relation avec les candidats médicaments, principalement Imeglimine et dans une moindre mesure, PXL 770. Le coût des services rendus par les CROs est comptabilisé comme une charge d'exploitation lorsqu'ils sont engagés, ou, selon leur nature, à hauteur de leur réalisation à la date d'arrêté des comptes.

### **Note 26 : Gestion et évaluation des risques financiers**

Les principaux actifs financiers détenus par la Société sont la trésorerie et équivalents de trésorerie, détenue dans l'objectif de financer l'activité et le développement de la Société et les créances clients dans le cadre des contrats de partenariat. Celle-ci peut se trouver exposée à différentes natures de risques financiers : risque de marché, risque de crédit et risque de liquidité. Le cas échéant, la Société met en œuvre des moyens simples et proportionnés à sa taille pour minimiser les effets potentiellement défavorables de ces risques sur la performance financière. La politique de la Société est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation.

### **Risque de taux d'intérêt**

La société n'a pas d'exposition significative au risque de taux d'intérêt, dans la mesure où :

- les disponibilités incluent des comptes à terme ;
- les avances remboursables ne sont pas sujettes au risque de taux ;
- aucune dette à taux variable n'a été souscrite.

### **Risque de crédit**

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et des institutions financières. La Société fait appel pour ses placements de trésorerie à des institutions financières de premier plan et ne supporte donc pas de risque de crédit significatif sur sa trésorerie.

### **Risque de change**

La Société est exposée au risque de change compte tenu du volume de transactions qu'elle réalise en Yen dans le cadre du contrat signé avec Sumitomo Dainippon Pharma. Pour autant, elle couvre ce risque en application du principe prévu au contrat selon lequel la Société refacture Sumitomo dans la même devise que celle dans laquelle elle a été facturée au titre de ses achats.

La Société est également exposée au risque de change du fait de la dette de 13.6 millions d'euros envers Roivant libellée en dollars. Pour autant elle couvre en majeure partie ce risque en ayant souscrit à des comptes à terme de devises pour un montant de 11.4 millions d'euros au 31 décembre 2018.

La Société n'a pas adopté, à ce stade, d'autre mécanisme récurrent de couverture visant à protéger son activité contre les fluctuations du cours des devises. Ponctuellement, la Société peut néanmoins souscrire à des comptes à terme de devise afin de couvrir un engagement en devise comme évoqué ci-dessus.

A l'avenir, avec le développement de son activité qui pourrait l'exposer au risque de change de manière plus importante, la Société envisagera de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

### **Risque sur actions**

La Société ne détient pas de participations ou de titres de placement négociables sur un marché réglementé.

### **Risque de liquidité**

La Société n'est pas exposée à court terme au risque de liquidité, compte tenu du fait que la trésorerie disponible au 31 décembre 2018, qui s'élève à 66 737 K€, est suffisante pour financer le développement de la Société au cours des douze prochains mois.

## Note 27 : Honoraires des commissaires aux comptes

	Exercice 2018			Exercice 2017		
	PwC	Mazars	Total	PwC	Mazars	Total
Commissariat aux comptes	60	60	120	39	39	78
Services Autres que la Certification des Comptes	12	12	24	23	19	42
<i>Requis par les textes</i>	12	12	24	23	19	42
<i>Autres SACC</i>	0	0	0	0	0	0
<b>Total des honoraires</b>	<b>72</b>	<b>72</b>	<b>144</b>	<b>62</b>	<b>58</b>	<b>120</b>

### 20.2. Vérification des informations financières historiques annuelles

#### Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

A l'assemblée générale

##### **Poxel**

Immeuble Le Sunway  
259 avenue Jean Jaurès  
69007 Lyon

##### **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 Poxel 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<sup>er</sup> 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 le point exposé dans la note 2 « Principes de préparation des comptes » de l'annexe des comptes consolidés concernant les impacts liés à l'application de la norme IFRS 9 « Instruments financiers ».

## **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.

## **Reconnaissance du revenu des contrats de collaborations, licences et services**

*(Note 4.1 « Événements marquants », notes 3.14 et 18 « Chiffres d'affaires »)*

### *Risque identifié*

Poxel génère des revenus provenant de contrats de collaboration et de licences pour ses candidats médicaments et ses propres technologies avec des sociétés biopharmaceutiques et pharmaceutiques pour un montant total de 74,6 millions d'euros au 31 décembre 2018.

Ces contrats prévoient différents types de paiements : paiements initiaux, paiements à la réalisation d'objectifs cliniques et réglementaires, paiements dans le cadre de prestations de service de recherche et développement, paiements basés sur des objectifs de ventes ainsi que des redevances dont les montants sont déterminés à partir des ventes de produits commercialisés.

Le mode de comptabilisation des produits correspondants dépend notamment de la nature des services fournis par Poxel et sa filiale à ses partenaires. Une mauvaise interprétation des contrats signés avec les partenaires est de nature à entraîner une comptabilisation inadéquate des produits correspondants au regard de la norme IFRS 15. Les contrats peuvent prévoir des services pour lesquels le revenu est à reconnaître à l'avancement sur la base des coûts engagés. Dans ce cas, la direction doit réaliser des estimations de coûts à terminaison et suivre les coûts engagés pour ces services.

La reconnaissance des revenus est un élément clé de l'audit en raison de la diversité des clauses contractuelles qui conditionnent le traitement comptable et des estimations nécessaires pour déterminer le revenu à reconnaître.

### *Notre réponse*

Nous avons pris connaissance des contrats de licence et de partenariat signés avec Sumitomo Dainippon Pharma et Roivant Sciences GmbH et avons réalisé une analyse de ces éléments notamment les obligations des parties prenantes, les services à réaliser et les éléments de rémunération.

Nous avons obtenu les analyses et estimations réalisées par la direction pour déterminer le montant des revenus liés à ces contrats.

Nous avons apprécié la pertinence des méthodes utilisées et la cohérence des évaluations réalisées par la direction pour déterminer les services inclus dans les contrats, le prix de transaction, l'allocation du prix de transaction aux différents services réalisés par Poxel et la reconnaissance du revenu des contrats.

Nous avons examiné, avec l'aide de nos spécialistes, la conformité à la norme IFRS 15 telle qu'adoptée par l'Union européenne des traitements comptables retenus par la société.

Pour le revenu reconnu à l'avancement, nous avons corroboré, par sondage, les hypothèses et données retenues par la direction pour déterminer les coûts à terminaison avec les justificatifs internes et externes (incluant les contrats avec les sous-traitants) et les justificatifs des coûts engagés.

Enfin, nous avons vérifié qu'une information appropriée était donnée dans l'annexe aux comptes consolidés.

### **Traitement comptable et valorisation du portefeuille de produits acquis auprès de DeuteRx**

*(Note 4.1 « Événements marquants », notes 3.4 et 6 « Immobilisations incorporelles », note 25.3 « Obligations au titre du contrat DeuteRx »)*

#### *Risque identifié*

En août 2018, Poxel a acquis, via un accord stratégique auprès de la société DeuteRx, le candidat-médicament DRX-065 en développement clinique pour le traitement de la stéatohépatite non-alcoolique (« NASH ») ainsi que d'autres programmes dont des candidats médicaments deutérés pour le traitement de maladies métaboliques rares et de spécialité.

Poxel a versé à DeuteRx un paiement initial composé d'un montant de 6,9 millions d'euros (8 millions d'USD) et de 1,29 million d'actions ordinaires nouvelles de Poxel à un cours de 6,91 € par action, représentant 4,99% du capital (soit 8,9 millions d'euros au moment de la transaction). Comme indiqué dans la note 25.3, cet accord prévoit également :

- Des paiements par Poxel à DeuteRx liés à l'atteinte de certains objectifs cliniques et réglementaires et à des objectifs de ventes des produits (en numéraire ou en actions de Poxel, selon les cas)
- Le versement de royalties sur les ventes.

Cette transaction apparaît significative et non récurrente pour Poxel, cela a conduit la société à s'interroger sur le traitement comptable approprié pour cette transaction.

Au 31 décembre 2018, Poxel a comptabilisé une immobilisation incorporelle pour 16,6 millions d'euros correspondant au paiement initial de 15,8 millions d'euros et à 0,8 million d'euros de frais d'acquisition.

Nous avons considéré comme un élément clé de l'audit le traitement comptable de cet accord car cette transaction apparaît matérielle et non récurrente pour la société.

#### *Notre réponse*

Nous avons obtenu le contrat signé avec DeuteRx et procédé à une analyse de celui-ci notamment en examinant les modalités de paiement et de transfert de la propriété intellectuelle.

Avec l'aide de nos spécialistes, nous avons examiné la conformité du traitement comptable aux normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union européenne.

Enfin, nous avons vérifié qu'une information appropriée était donnée dans l'annexe aux comptes consolidés.

### **Comptabilisation et évaluation des redevances versées dans le cadre du contrat de cession et de licence signé avec Merck Serono**

*(Notes 19 « Détail des charges et produits par fonction » et 25.2 « Obligations au titre du contrat signé avec Merck Serono lors de la création de la société »)*

#### *Risque identifié*

Poxel a conclu avec Merck Serono un contrat de cession et de licence en date du 19 mars 2009 amendé en dates du 30 juillet 2009, du 22 juin 2010, du 23 mai 2014 puis du 28 novembre 2014. Ce contrat prévoit, notamment, que la société doit verser à Merck Serono, sous forme de redevance, un pourcentage des revenus issus de tout accord de partenariat relatif aux candidats médicaments couverts par les brevets cédés ou concédés en licence dont l'Imeglimine fait partie.

Comme mentionné dans la note 4.1 des annexes aux comptes consolidés, la Société a conclu, en février 2018, avec Roivant Sciences GmbH un contrat exclusif portant sur le développement et la commercialisation de l'Imeglimine, aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays.

Un pourcentage du revenu afférent à ce contrat doit faire l'objet d'un versement à Merck Serono sous forme de redevances. Comme indiqué dans la note 25.2, Merck Serono a une interprétation différente de la base de calcul des redevances à verser.

Nous avons considéré la comptabilisation et l'évaluation de ces redevances comme un point clé de l'audit, l'estimation de la charge comptabilisée à ce titre dans les comptes requérant l'exercice du jugement de la direction notamment pour déterminer la base de calcul des redevances.

#### *Notre réponse*

Nous avons pris connaissance du contrat et de ses avenants signés avec Merck Serono et du contrat signé avec Roivant.

Nous avons consulté les échanges d'arguments entre Poxel et Merck Serono. Nous avons demandé une confirmation externe aux conseils de Poxel et analysé la réponse à cette demande dans le cadre de cette divergence d'interprétation. Nous avons examiné le bien fondé des arguments avancés par Poxel et ses conseils pour déterminer les éléments à intégrer ou à exclure de la base de calcul des redevances.

Nous avons apprécié la pertinence des modalités de calcul de ces redevances sur la base de l'analyse conduite par la Direction et ses conseils.

Enfin, nous avons vérifié qu'une information appropriée était donnée dans l'annexe aux comptes consolidés.

#### **Vérifications spécifiques**

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion du conseil d'administration.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

#### **Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires**

#### ***Désignation des commissaires aux comptes***

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Poxel par votre assemblée générale du 29 janvier 2016 pour le cabinet Mazars et du 31 janvier 2014 pour le cabinet PricewaterhouseCoopers Audit.

Au 31 décembre 2018, le cabinet PricewaterhouseCoopers Audit était dans la cinquième année de sa mission sans interruption et le cabinet Mazars dans la quatrième année étant précisé que le cabinet Mazars Lyon, membre du réseau Mazars également, a exercé les fonctions de commissaire aux comptes de la société Poxel de 2009 à 2014. Les réseaux de PricewaterhouseCoopers Audit et Mazars sont dans la quatrième année de leur mission sans interruption depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

### **Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés**

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

### **Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés**

#### *Objectif et démarche d'audit*

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit.

En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;
- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

#### *Rapport au comité d'audit*

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit, figurent les risques d'anomalies significatives que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L.822-10 à L.822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Fait à Lyon et Courbevoie, le 8 avril 2019

Les commissaires aux comptes

PricewaterhouseCoopers Audit

MAZARS

Elisabeth L'hermite

Séverine Hervet

### 20.3. Tableau des résultats des 5 derniers exercices de la Société

Montants en K€	31 déc 2014	31 déc 2015	31 déc 2016	31 déc 2017	31 déc 2018
<b>CAPITAL EN FIN D'EXERCICE</b>					
Capital social	250	390	459	463	517
Nombre des actions ordinaires existantes	12 508 156	19 482 394	22 950 228	23 127 428	25 856 827
<b>OPERATIONS ET RESULTATS</b>					
Chiffre d'affaires hors taxes	0	60	70	8 579	74 599
Résultat avant impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(8 405,64)	(17 261,45)	(26 079,70)	(15 052,97)	9 558,07
Impôts sur les bénéfices	(1 977,12)	(1 918,07)	(3 042,90)	(3 122,19)	(3 475,69)
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(6 440,86)	(15 366,36)	(23 068,82)	(12 054,41)	11 400,32
<b>RESULTAT PAR ACTION</b>					
Résultat avant impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(0,67)	(0,89)	(1,14)	(0,65)	0,37
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(0,51)	(0,79)	(1,01)	(0,52)	0,44
<b>PERSONNEL</b>					
Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice	11	15	17	20	27
Montant de la masse salariale de l'exercice	1 123	1 147	1 658	2 090	2 421
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice	284	365	538	937	1 164

#### **20.4. Date des dernières informations financières**

La date des dernières informations financières est le 31 décembre 2018.

#### **20.5. Politique de distribution des dividendes**

**20.5.1.** Dividendes et réserves distribuées par la Société au cours des deux derniers exercices

Néant

**20.5.2.** Politique de distribution

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividendes à court terme eu égard au stade de développement de la Société.

#### **20.6. Proposition d'affectation du résultat de l'exercice 2018**

Il est proposé affecter le résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2018 en totalité au compte de Report à nouveau.

#### **20.7. Dépenses non déductibles fiscalement**

Conformément aux dispositions de l'article 223 quater du Code Général des Impôts, nous vous signalons que les comptes de l'exercice écoulé prennent en charge une somme de 7 372 euros, correspondant à des dépenses non déductibles fiscalement visées à l'article 39-4 du Code Général des Impôts et que l'impôt correspondant s'élève à 0 euro.

#### **20.8. Procédures judiciaires et d'arbitrage**

Il n'existe pas, à la date du présent document de référence, pour une période couvrant les douze derniers mois, de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage qui pourrait avoir ou a eu récemment des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société.

## 20.9. Information sur les délais de paiement des fournisseurs

Factures reçues et émises non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu (tableau prévu au I de l'article D. 441-4)												
	Article D. 441 I.-1° : Factures <i>reçues</i> non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu						Article D. 441 I.-2° : Factures <i>émises</i> non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu					
	0 jour <i>(indicatif)</i>	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)	0 jour <i>(indicatif)</i>	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)
<b>(A) Tranches de retard de paiement</b>												
Nombre de factures concernées	119					25	6					0
Montant total des factures concernées h.t.	4 941 354	3 821 685	6 140	0	123 020	3 950 845	8 598 648	0	0	0	0	0
Pourcentage du montant total des achats h.t. de l'exercice	8,73%	6,75%	0,01%	0,00%	0,22%	6,98%						
Pourcentage du chiffre d'affaires h.t. de l'exercice							20,92%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
<b>(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées</b>												
Nombre de factures exclues												
Montant total des factures exclues												
<b>(C) Délais de paiement de référence utilisés (contractuel ou délai légal - article L. 441-6 ou article L. 443,1 du code de commerce)</b>												
Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement	<input checked="" type="checkbox"/> Délais contractuels : 45 jours						<input checked="" type="checkbox"/> Délais contractuels : 30 jours					

## 20.10. Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Il n'y a pas eu, à la connaissance de la Société, de changement significatif de la situation financière ou commerciale de la Société depuis le 31 décembre 2018.

## 20.11. Honoraires des commissaires aux comptes

	Exercice 2018			Exercice 2017		
	PwC	Mazars	Total	PwC	Mazars	Total
Commissariat aux comptes	60	60	120	39	39	78
Services Autres que la Certification des Comptes	12	12	24	23	19	42
<i>Requis par les textes</i>	12	12	24	23	19	42
<i>Autres SACC</i>	0	0	0	0	0	0
<b>Total des honoraires</b>	<b>72</b>	<b>72</b>	<b>144</b>	<b>62</b>	<b>58</b>	<b>120</b>

## 21.INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

### 21.1.1. Montant du capital social

A la date du présent document de référence, le capital social s'élève à 517.619,54 €, divisé en 25.880.977 actions de 0,02 € de valeur nominale chacune, entièrement libérées.

A la date d'ouverture de l'exercice clos le 31 décembre 2018, le capital s'élevait à 460.684,56€, divisé en 23.034.228 actions de 0,02 € de valeur nominale chacune, entièrement libérées.

### 21.1.2. Titres non représentatifs du capital

Néant

### 21.1.3. Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société ou pour son compte

L'assemblée générale de la Société réunie le 21 juin 2018 a autorisé, pour une durée de dix-huit mois à compter de l'assemblée, le Conseil d'administration à mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce et conformément au Règlement général de l'AMF dans les conditions décrites ci-dessous :

**Nombre maximum d'actions pouvant être achetées** : 10 % du nombre total d'actions composant son capital social à la date du rachat des actions. Lorsque les actions sont acquises dans le but de favoriser l'animation et la liquidité des titres, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10 % prévue ci-dessus correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation.

#### Objectifs des rachats d'actions :

- favoriser l'animation et la liquidité des titres de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité à conclure avec un prestataire de services d'investissement indépendant, conforme à la charte de déontologie de l'AMAFI en date du 8 mars 2011 reconnue par la décision en date du 21 mars 2011 de l'AMF ; et/ou
- permettre d'honorer des obligations liées à des programmes d'options sur actions, d'attribution d'Actions Gratuites, d'épargne salariale ou autres allocations d'actions aux salariés de la Société ou d'une entreprise associée, en ce compris (i) la mise en œuvre de tout plan d'options d'achat d'actions de la Société dans le cadre des dispositions des articles L. 225-177 et suivants du Code de commerce, (ii) l'attribution d'actions aux salariés au titre de leur participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise et de la mise en œuvre de tout plan d'épargne d'entreprise dans les conditions prévues par la loi, notamment les articles L. 3332-1 à L. 3332-8 et suivants du Code du travail, ou (iii) l'attribution gratuite d'actions dans le cadre des dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de commerce ; et/ou
- remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital par remboursement, conversion, échange, présentation d'un bon ou de tout autre manière, dans le respect de la réglementation en vigueur ; et/ou
- acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de fusion, de scission, d'apport ou de croissance externe ; et/ou
- l'annulation de tout ou partie des titres ainsi rachetés.

**Prix d'achat maximum** : 20 € (hors frais d'acquisition), sous réserve d'ajustements destinés à prendre en compte l'incidence de nouvelles opérations sur le capital de la Société, notamment 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.

**Montant maximum des fonds pouvant être affectés au rachat** : 10.000.000 €

Il est précisé que le nombre d'actions acquises par la Société 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 ne peut excéder 5 % de son capital.

Les actions ainsi rachetées pourront être annulées.

Il est précisé que la mise en place du programme de rachat d'actions et sa mise en œuvre feront l'objet de communications conformément aux dispositions légales et réglementaires.

Par ailleurs, sur le fondement de la résolution de l'assemblée générale du 15 avril 2014, la Société a conclu un contrat de liquidité le 16 mars 2015 avec la Banque Oddo et Cie. Un montant de 250.000 € a été initialement alloué à ce contrat de liquidité.

Au 31 décembre 2018, 38.100 actions figuraient au compte de liquidité pour un solde en espèce restant de 78.080,26 €.

#### 21.1.4. Valeurs mobilières convertibles, échangeable ou assorties de bons de souscription

A la date du présent document de référence, les titres donnant accès au capital sont les suivants :

##### 21.1.4.1. Plan de Bons de Souscription d'Actions

	BSA 23.06.2010 <sup>1</sup>	BSA 31.10.2012 <sup>2</sup>		BSA 25.07. 2014 <sup>3</sup>	BSA 16.06.2015 <sup>5</sup>		BSA 29.01.2016			BSA 30.06.2017		BSA 21.06.2018
Date de l'assemblée	23/06/2010	31/10/2012		25/07/2014	16/06/2015		29/01/2016			30/06/2017		21/06/2018
Date d'attribution par le Conseil d'administration	05/07/2010	20/02/2013	12/03/2014	08/01/2015	29/04/2015	07/05/2015	29/01/2016	31/03/2016	27/01/2017	30/06/2017	25/01/2018	24/01/2019
Nombre total de BSA autorisés	6.200	5.000		(4)	(4)		(4)			(4)		(6)
Nombre total de BSA attribués	4.500	2.500	2.500	42.500	42.500	240.000	85.000	42.500	62.500	25.000	90.000	120.000
Bénéficiaires dirigeants ou mandataires sociaux :												
- Thierry Hércend	4.500	1.000	1.875						12.500		15.000	20.000

	BSA 23.06.2 010 <sup>1</sup>	BSA 31.10.2012 <sup>2</sup>		BSA 25.07. 2014 <sup>3</sup>	BSA 16.06.2015 <sup>5</sup>		BSA 29.01.2016			BSA 30.06.2017		BSA 21.06.2018
- Khoso Baluch (8)		1.500	625						12.500		15.000	20.000
- Richard Kender (8)				42.500					12.500		15.000	20.000
- Pascale Boissel (8)					42.500				12.500		15.000	20.000
- Janice Bourque (8)							42.500		12.500		15.000	20.000
- Pierre Legault							42.500	42.500				
- Kumi Sato (8)										25.000	15.000	20.000
Autres bénéficiaires						240.000						
Point de départ de l'exercice des BSA	23/06/ 2011	20/02/ 2013	12/03/ 2014	25/07/ 2015	16/06/ 2016	07/05/2015	29/01/ 2017	31/03/ 2017	27/01/ 2018	30/06/2018	25/01/2019	24/01/2020
Date d'expiration des BSA	23/06/ 2020	31/10/2022		25/07/ 2024	16/06/2025		29/01/ 2026	31/03/ 2026	27/01/ 2027	30/06/2027	25/01/2028	24/01/2029
Prix de souscription des BSA	0 €	12 €		0,63 €	1,41 €	1,45 €	1,60 €	1,63 €	0,38 €	0,36 €	0,35 €	2,66 € (7)
Prix d'exercice d'un BSA	66,67 €	80,00 €		4,00 €	9,37 €	9,62 €	9,05 €	9,26 €	7,17 €	6,90€	6,60 €	5,20 € (7)
Nombre d'actions souscrites	4.500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSA annulés ou caducs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nombre total de BSA restants	0	2.500	2.500	42.500	42.500	240.000	85.000	42.500	62.500	25.000	90.000	120.000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	0	50.000	50.000	42.500	42.500	240.000	85.000	42.500	62.500	25.000	90.000	120.000

<sup>1</sup>. Chaque BSA 23.06.2010 donne le droit de souscrire en numéraire à vingt (20) actions nouvelles au prix de 3,3335 €.

<sup>2</sup>. Chaque BSA 31.10.2012 donne le droit de souscrire en numéraire à vingt (20) actions nouvelles au prix de 4,00€.

<sup>3</sup>. Chaque BSA 25.07.2014 donne le droit de souscrire en numéraire à une (1) action ordinaire nouvelle au prix de 4,00 €.

<sup>4</sup> Le nombre total de BSA autorisés avait été fixé par l'assemblée générale des actionnaires en pourcentage du capital dans le cadre d'une délégation devenue caduque en raison du vote d'une résolution identique lors de l'assemblée générale des actionnaires du 21 juin 2018 (voir note 9).

<sup>5</sup>. Les BSA 16.06.2015 ont été émis sous condition suspensive du vote par l'assemblée des actionnaires du 16 juin 2015 d'une délégation de compétence au profit du Conseil d'administration. Cette délégation de compétence a été donnée par l'assemblée des actionnaires dans sa 18<sup>ème</sup> résolution.

<sup>6</sup>. En vertu de la délégation votée par l'assemblée générale des actionnaires du 21 juin 2018 dans sa 5<sup>ème</sup> résolution, le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme en vertu de la délégation relative aux Bons de Souscription d'Actions sera (i) de 15.000 euros et (ii) ne pourra excéder, avec les titres susceptibles d'être émis par exercice des Bons de Souscription de parts de créateurs d'entreprises, des Options de Souscription d'Actions et des Actions Gratuites pouvant être attribuées, 5 % du capital social sur une base pleinement diluée constaté à la date de la décision d'attribution des bons ; étant précisé que les montants maximums visés au (i) et (ii) ci-dessus seront augmentés des titres émis afin de préserver les droits de porteurs de valeurs mobilières donnant accès à terme au capital conformément aux dispositions du Code de commerce.

<sup>7</sup>. Le prix de souscription et le prix d'exercice des BSA 21.06.2018 résultent de travaux de valorisation d'un expert indépendant.

<sup>8</sup>. L'attribution des BSA aux administrateurs indépendants ne remet pas en cause leur caractère d'indépendance.

#### 21.1.4.2. Plan de BSPCE

	BSPCE 10.06.2010 1	BSPCE 10.06.2010-2 <sup>1</sup>		BSPCE 31.10.2012 2	BSPCE 2016 <sup>3</sup>	BSPCE 2017		
						2017-01	2017-02	2017-03
Date de l'assemblée	10/06/2010	10/06/2010		31/10/2012	29/01/2016	30/06/2017		
Date d'attribution par le Conseil d'administration	N/A	17/12/2010	20/09/2011	12/03/2014	29/07/2016 <sup>3</sup>	31/03 2017	30/06 2017	21/09 2017
Nombre total de BSPCE autorisés	5.000	5.200		5.000	(4)	(5)		
Nombre total de BSPCE attribués	5.000	3.000	1.500	5.000	45.000	100.000	177.500	15.000
Dont bénéficiaires dirigeants ou mandataires sociaux : - Thomas Kuhn							50.000	
Point de départ de l'exercice progressif des BSPCE	10/06/2011	10/06/2011	10/06/2012	12/03/2014	29/07/2016	31/03 2018	30/06 2018	21/09 2018
Date d'expiration des BSPCE	10/06/2020	10/06/2020		31/10/2022	29/07/2026	31/03 2027	30/06 2027	21/09 2027
Prix de l'exercice des BSPCE	2,50€	2,50€		3,20€	8,45€	5,91€	7,26€	6,01€

	BSPCE 10.06.2010 1	BSPCE 10.06.2010-2 <sup>1</sup>		BSPCE 31.10.2012 2	BSPCE 2016 <sup>3</sup>	BSPCE 2017		
						2017-01	2017-02	2017-03
Nombre d'actions souscrites	3.200	60.000	0	46.000	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE annulés ou caducs	2.750	0	0	0	45.000	0	15.000	0
Nombre total de BSPCE exercés	560	3.000	0	2.300	0	0	0	0
Nombre total de BSPCE restants	1 690	0	1.500	2.700	0	100.000	162.500	15.000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	33 800	0	30.000	54.000	0	277.500		

<sup>1</sup>. Chaque BSPCE 10.06.2010 donne droit à la souscription de vingt (20) actions ordinaires au prix de 2,50 €. Les BSPCE 10.06.2010 peuvent être exercés, sous la condition d'être salarié ou dirigeant soumis au régime fiscal des salariés à la date d'exercice, à raison d'un tiers tous les ans à compter du 10 juin 2011.

<sup>2</sup>. Chaque BSPCE 31.10.2012 donne droit à la souscription de vingt (20) actions ordinaires au prix de 3,20 €. Les BSPCE 31.10.2012 peuvent être exercés à tout moment, sous la condition d'être salarié ou dirigeant soumis au régime fiscal des salariés à la date d'exercice.

<sup>3</sup>. Chaque BSPCE 2016 donne droit à la souscription d'une (1) action ordinaire au prix de 8,45 €. Les BSPCE 2016 peuvent être exercés, sous la condition d'être salarié ou dirigeant soumis au régime fiscal des salariés à la date d'exercice, à compter de leur souscription à raison d'un tiers tous les ans à compter de la signature des Termes et Conditions des BSPCE 2016.

<sup>4</sup> Le nombre total de BSPCE autorisés avait été fixé par l'assemblée générale des actionnaires en pourcentage du capital dans le cadre d'une délégation devenue caduque en raison du vote d'une résolution identique lors de l'assemblée générale des actionnaires du 30 juin 2017 (voir note 5).

<sup>5</sup>. Le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme en vertu de la délégation et des délégations relatives à l'émission des Bons de Souscription de Parts de Créateurs d'Entreprises, des Options de Souscription d'Actions et des Actions Gratuites, sera (i) de 15.000 euros et (ii) ne pourra excéder, avec les titres susceptibles d'être émis par exercice des Bons de Souscription d'Actions, des Options de Souscription d'Actions et des Actions Gratuites pouvant être attribuées, 7,5 % du capital social sur une base pleinement diluée constaté à la date de la décision d'attribution des bons ; étant précisé que les montants maximums visés au (i) et (ii) ci-dessus seront augmentés des titres émis afin de préserver les droits de porteurs de valeurs mobilières donnant accès à terme au capital conformément aux dispositions du Code de commerce.

### 21.1.4.3. Plan d'Options de Souscription d'Actions

	SO 29.01.2016			SO 30.06.2017		SO 21.06.2018	
Date de l'assemblée	29/01/2016			30/06/2017		21/06/2018	
Date d'attribution par le Conseil d'administration	31/03/2016	23/11/2016	27/01/2017	30/06/2017	25/01/2018	27/09/2018	24/01/2019
Nombre total de SO autorisés	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(2)
Nombre total de SO attribuées	80.000	150.000	197.500	97.500	215.000	130.000	40.000
Dont bénéficiaires dirigeants ou mandataires sociaux : - Pierre Legault	0	150.000	12.500	0	30.000	0	40.000
Point de départ de l'exercice progressif des SO	31/03/2016	23/11/2017	27/01/2018	30/06/2018	25/01/2019	27/09/2019	24/01/2020
Date d'expiration des SO	31/03/2026	23/11/2026	27/01/2027	30/06/2027	30/06/2027	27/09/2028	24/01/2029
Prix d'exercice d'un SO	12,55€	6,47€	6,76€	6,61€	6,79 €	6,82 €	5,16 €
Nombre d'actions souscrites	0	0	0	0	0	0	0
Nombre total de SO annulées ou caduques	0	0	0	5.000	7.500	0	0
Nombre total de SO restants	80.000	150.000	197.500	92.500	207.500	130.000	40.000
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	80.000	150.000	197.500	92.500	207.500	130.000	40.000

<sup>1</sup> Le nombre total de SO autorisés avait été fixé par l'assemblée générale des actionnaires en pourcentage du capital dans le cadre d'une délégation devenue caduque en raison du vote d'une résolution identique lors de l'assemblée générale des actionnaires du 21 juin 2018 (voir note 2).

<sup>2</sup> Le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme en vertu de la délégation relative aux options sera (i) de 15.000 euros et (ii) ne pourra excéder, avec les titres susceptibles d'être émis par exercice des Bons de Souscription de Parts de Créateurs d'Entreprises, des Bons de Souscription d'Actions et des Actions Gratuites pouvant être attribuées, 5 % du capital social sur une base pleinement diluée constaté à la date de la décision d'attribution des options ; étant précisé que les montants maximums visés au (i) et (ii) ci-dessus seront augmentés des titres émis afin de préserver les droits de porteurs de valeurs mobilières donnant accès à terme au capital conformément aux dispositions du Code de commerce.

#### 21.1.4.4. Plan d'Actions Gratuites

	AGA 30.06.2017	AGA 21.06.2018
Date de l'assemblée	30/06/2017	21/06/2018
Date d'attribution par le Conseil d'administration	25/01/2018	24/01/2019
Nombre total d'Actions Gratuites autorisées	(1)	(2)
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	126.500	240.000
Dont bénéficiaires dirigeants ou mandataires sociaux : - Thomas Kuhn	33.300	40.000
Date d'acquisition des actions	(3)	(4)
Date de fin de période de conservation	(3)	(4)
Nombre d'actions acquises	24.150	0
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques	21.840	0
Nombre d'actions dont la période d'acquisition et de conservation est terminée	0	0
Actions potentielles à la date du présent rapport	80.490	240.000

<sup>1</sup> Le nombre total d'AGA autorisées avait été fixé par l'assemblée générale des actionnaires en pourcentage du capital dans le cadre d'une délégation devenue caduque en raison du vote d'une résolution identique lors de l'assemblée générale des actionnaires du 21 juin 2018 (voir note 2).

<sup>2</sup> Le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme en vertu de la délégation relative aux Actions Gratuites sera de (i) 15.000 euros, (ii) ne pourra excéder 10 % du nombre d'actions composant le capital social à la date de la décision d'attribution des Actions Gratuites et (iii) ne pourra excéder, avec les titres susceptibles d'être émis par exercice des Bons de Souscription de Parts de Créateurs d'Entreprises, des Bons de Souscription d'Actions et des Options de Souscription d'Actions pouvant être attribuées, 5 % du capital social sur une base pleinement diluée constaté à la date de la décision d'attribution

*des options ; étant précisé que les montants maximums visés au (i) et (ii) ci-dessus seront augmentés des titres émis afin de préserver les droits de porteurs de valeurs mobilières donnant accès à terme au capital conformément aux dispositions du Code de commerce.*

*<sup>3</sup> Les AGA 30.06.2017 sont soumises à une condition de présence des bénéficiaires à la date d'acquisition et à des conditions de performance appréciées par le Conseil d'administration selon un plan triennal.*

*Le premier tiers des AGA 30.06.2017 pour lequel les conditions de performance ont été appréciées par le Conseil d'administration le 24 janvier 2019 sera soumis à une période de conservation additionnelle d'un an.*

*Le deuxième tiers des AGA 30.06.2017 pour lequel les conditions de performance seront appréciées par le Conseil d'administration lors de sa première réunion en 2020 ne sera pas soumis à une période de conservation additionnelle.*

*Le troisième tiers des AGA 30.06.2017 pour lequel les conditions de performance seront appréciées par le Conseil d'administration lors de sa première réunion en 2021 ne sera pas soumis à une période de conservation additionnelle.*

*<sup>4</sup> Les AGA 21.06.2018 sont soumises à une condition de présence des bénéficiaires à la date d'acquisition et à des conditions de performance appréciées par le Conseil d'administration selon un plan triennal.*

*Le premier tiers des AGA 21.06.2018 pour lequel les conditions de performance seront appréciées par le Conseil d'administration lors de sa première réunion en 2021 ne sera pas soumis à une période de conservation additionnelle (période d'acquisition de deux ans).*

*Le deuxième tiers des AGA 21.06.2018 pour lequel les conditions de performance seront appréciées par le Conseil d'administration lors de sa première réunion en 2021 ne sera pas soumis à une période de conservation additionnelle.*

*Le troisième tiers des AGA 21.06.2018 pour lequel les conditions de performance seront appréciées par le Conseil d'administration lors de sa première réunion en 2022 ne sera pas soumis à une période de conservation additionnelle.*

#### **21.1.4.5. Synthèse des instruments dilutifs**

Le tableau ci-dessous présente la synthèse des instruments dilutifs à la date du présent document de référence :

	<b>BSA</b>	<b>BSPCE</b>	<b>SO</b>	<b>AGA</b>
Nombre total des BSA/BSPCE/SO/AGA attribués	759.500	352.000	910.000	366.500
Nombre potentiel total d'actions pouvant être souscrites ou achetées sur la base des BSA/BSPCE/SO/AGA attribués	940.000*	627.500*	910.000	366.500
Nombre total de BSA/BSPCE/SO/AGA annulés ou caducs	0	62.750	12.500	21.860
Nombre total de BSA/BSPCE/SO/AGA exercés ou souscrites	4.500	5.860	0	24.150
Nombre total de BSA/BSPCE/SO/AGA restants	755.000	283.390	897.500	320.490
Nombre total d'actions pouvant être souscrites sur la base des BSA/BSPCE/SO/AGA restants	850.000*	395.300*	897.500	320.490

\* Après prise en compte du ratio de conversion de 20 actions pour 1 BSPCE décidé par le Conseil d'administration de la Société, le 28 mars 2014.

La dilution totale susceptible de résulter de l'exercice de l'intégralité des instruments financiers donnant accès au capital soit de l'exercice de la totalité des BSA/BSPCE, SO et AGA donnant droit à 2.463.290 actions de la Société correspond à une dilution potentielle de 8.69 % sur une base pleinement diluée, soit 28.344.267 actions au total.

#### 21.1.5. Droits d'acquisition et/ou obligations attachés au capital émis mais non libéré et engagement d'augmentation du capital

Sont synthétisées dans le tableau ci-après les délégations en cours de validité accordées par l'Assemblée Générale des actionnaires dans le domaine des augmentations de capital et l'utilisation faite de ces délégations au cours de l'exercice écoulé.

<b>Date de l'assemblée générale des actionnaires</b>	<b>Objet de la délégation</b>	<b>Durée de validité</b>	<b>Plafond (en valeur nominale lorsqu'il est exprimé en euros)</b>	<b>Date et modalités d'utilisation par le conseil d'administration</b>
21 juin 2018	Autorisation à donner au Conseil en vue de l'achat par la Société de ses propres actions (10 <sup>ème</sup> résolution)	18 mois	10 % du nombre total d'actions composant le capital social à la date de rachat par la Société	N/A
21 juin 2018	Autorisation à donner au Conseil à l'effet de procéder à une réduction	18 mois	10 % du nombre total d'actions	N/A

Date de l'assemblée générale des actionnaires	Objet de la délégation	Durée de validité	Plafond (en valeur nominale lorsqu'il est exprimé en euros)	Date et modalités d'utilisation par le conseil d'administration
	de capital social par annulation des actions auto-détenues (11 <sup>ème</sup> résolution)		composant le capital social par période de 24 mois	
21 juin 2018	Délégation de compétence au Conseil d'administration à l'effet de procéder à une augmentation de capital par émission d'actions, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créance et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital, avec maintien du droit préférentiel de souscription (12 <sup>ème</sup> résolution)	26 mois	190.000 € <sup>1</sup> ,  270.147 € <sup>4</sup> ,  et 100.000.000 € <sup>5</sup>	N/A
21 juin 2018	Délégation de compétence au Conseil d'administration à l'effet de procéder à une augmentation de capital par émission d'actions, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créance et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription par voie d'offre au public et faculté de conférer un droit de priorité (13 <sup>ème</sup> résolution) <sup>6</sup>	26 mois	200.000 € <sup>1</sup> , 270.147 € <sup>4</sup> , et 100.000.000 € <sup>5</sup>	N/A
21 juin 2018	Délégation de compétence au Conseil d'administration à l'effet d'augmenter le capital par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres (14 <sup>ème</sup> résolution)	26 mois	148.000 € <sup>1 et 4</sup>	N/A
21 juin 2018	Délégation de compétence au Conseil d'administration à l'effet de procéder à une augmentation de capital par émission d'actions, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créance et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes (définie comme :  (1) des personnes physiques ou morales ou OPCVM, français ou étrangers investissant, à titre	18 mois	200.000 € <sup>1</sup> , 270.147 € <sup>4</sup> , et 100.000.000 € <sup>5</sup>	<b>CA du 29 août 2018</b>  Utilisation de la délégation pour procéder à une augmentation de capital de 1.290.000 actions d'un montant nominal de 25.800 € au profit d'une personne dénommée.

Date de l'assemblée générale des actionnaires	Objet de la délégation	Durée de validité	Plafond (en valeur nominale lorsqu'il est exprimé en euros)	Date et modalités d'utilisation par le conseil d'administration
	<p>principal, ou ayant investi plus d'un million d'euros au cours des 24 mois précédant l'augmentation de capital considérée, (a) dans le secteur pharmaceutique ou (b) dans des valeurs de croissance cotées sur un marché réglementé ou un système multilatéral de négociation (type Euronext Growth) considérées comme des «PME communautaires » au sens de l'annexe I au Règlement (CE) n° 651/2014 de la Commission Européenne du 17 juin 2014 ; et/ou</p> <p>(2) un ou plusieurs partenaires stratégiques de la société, situé(s) en France ou à l'étranger, ayant conclu ou devant conclure un ou plusieurs contrats de partenariat (développement, co-développement, distribution, fabrication, etc.) ou commerciaux avec la société (ou une filiale) et/ou aux sociétés qu'ils contrôlent, qui les contrôlent ou qui sont contrôlés par la ou les mêmes personnes, directement ou indirectement, au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce ; et/ou</p> <p>(3) tout établissement de crédit ou prestataire de services d'investissement disposant d'un agrément pour fournir le service d'investissement mentionné au 6° de l'article L. 321-1 du Code monétaire et financier, agissant dans le cadre d'un programme d'augmentation de capital par exercice d'options ou d'une opération assimilée )</p> <p>(15<sup>ème</sup> résolution)<sup>2</sup></p>			
21 juin 2018	Délégation de compétence au Conseil d'administration à l'effet de procéder à une augmentation de capital, dans la limite de 20% du capital social par an, par émission d'actions, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créance et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription par voie d'offre à des investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L. 411-2	26 mois	<p>148.000 €<sup>1</sup>, 270.147 €<sup>4</sup>, et 100.000.000 €<sup>5</sup></p> <p>dans la limite de 20% du capital social par an, apprécié au jour de la décision du CA faisant usage de la délégation</p>	N/A

Date de l'assemblée générale des actionnaires	Objet de la délégation	Durée de validité	Plafond (en valeur nominale lorsqu'il est exprimé en euros)	Date et modalités d'utilisation par le conseil d'administration
	du Code monétaire et financier (placement privé) (16 <sup>ème</sup> résolution) <sup>6</sup>			
21 juin 2018	Autorisation à conférer conformément aux articles L. 225-136 1° alinéa 2 et R. 225-119 du Code de commerce au Conseil d'administration à l'effet de fixer le prix d'émission des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créance et/ou des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription dans le cadre de la délégation de compétence, objet des 13 <sup>ème</sup> et 16 <sup>ème</sup> résolutions (17 <sup>ème</sup> résolution)	26 mois	10 % du capital par an apprécié au jour de la décision du CA faisant usage de la délégation	N/A
21 juin 2018	Délégation de compétence au Conseil d'administration à l'effet d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription (18 <sup>ème</sup> résolution)	26 mois	15 % de l'émission initiale 270.147 € <sup>4</sup>	N/A
21 juin 2018	Délégation au Conseil d'administration en vue d'émettre des valeurs mobilières emportant augmentation de capital en rémunération d'apports en nature (19 <sup>ème</sup> résolution)	26 mois	10 % du capital de la Société existant à la date de l'opération, 270.147 € <sup>4</sup> et 18.000.000 € pour les titres de créance susceptibles d'être émis en vertu de cette délégation	N/A
21 juin 2018	Délégation au Conseil d'administration en vue d'émettre des actions et des valeurs mobilières emportant augmentation de capital en cas d'offre publique d'échange initiée par la société (20 <sup>ème</sup> résolution)	26 mois	196.000 € <sup>1</sup> 270.147 € <sup>4</sup> et 100.000.000 € <sup>5</sup>	N/A
21 juin 2018	Fixation des limitations globales du montant des émissions effectuées en vertu des délégations conférées (21 <sup>ème</sup> résolution)	--	270.147 € <sup>4</sup> et 100.000.000 € <sup>5</sup>	N/A

Date de l'assemblée générale des actionnaires	Objet de la délégation	Durée de validité	Plafond (en valeur nominale lorsqu'il est exprimé en euros)	Date et modalités d'utilisation par le conseil d'administration
21 juin 2018	<p>Autorisation au Conseil d'administration à l'effet de consentir des options de souscription et/ou d'achat d'actions (les « Options ») avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes (définie comme :</p> <p>des salariés et/ou des mandataires sociaux (ou certains d'entre eux) de la Société ou des sociétés ou groupements qui lui sont liés dans les conditions définies au 1° de l'article L. 225-180 du Code de commerce)</p> <p>(22<sup>ème</sup> résolution)<sup>2</sup></p>	38 mois	<p>15.000 €<sup>1</sup></p> <p>et</p> <p>5 % du capital sur une base pleinement diluée, constaté à la date de la décision d'attribution</p>	<p><b>CA du 27 septembre 2018</b></p> <p>Utilisation de la délégation pour l'attribution de 130.000 Options pour souscrire à une augmentation de capital potentielle de 2.600 € réservée à certains salariés</p>
21 juin 2018	<p>Délégation de compétence au Conseil d'administration à l'effet d'émettre et d'attribuer des bons de souscription d'actions ordinaires (les « Bons ») avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes (définie comme :</p> <p>(i) toute personne physique ou morale, partenaires stratégiques de la Société, industriels ou commerciaux du secteur pharmaceutique, personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société ou à l'une de ses filiales ;</p> <p>(ii) des actionnaires, dirigeants ou salariés de ces personnes dans le cas des personnes morales ;</p> <p>(iii) des dirigeants, mandataires sociaux ou salariés de la Société ou de ses filiales)</p> <p>(23<sup>ème</sup> résolution)<sup>3</sup></p>	18 mois	<p>15.000 €<sup>1</sup></p> <p>et</p> <p>5 % du capital sur une base pleinement diluée, constaté à la date de la décision d'attribution</p>	N/A
21 juin 2018	<p>Autorisation au Conseil d'administration à l'effet de procéder à l'attribution gratuite d'actions (les « AGA »), existantes ou à émettre avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes (définie comme :</p> <p>des salariés, ou certaines catégories d'entre eux de la Société et/ou des entités qui lui sont liées directement ou indirectement au</p>	38 mois	<p>15.000 €<sup>1</sup></p> <p>et</p> <p>5 % du capital social sur une base pleinement diluée constaté à la date de la décision d'attribution</p>	N/A

Date de l'assemblée générale des actionnaires	Objet de la délégation	Durée de validité	Plafond (en valeur nominale lorsqu'il est exprimé en euros)	Date et modalités d'utilisation par le conseil d'administration
	sens de l'article L. 225-197-2 du Code de commerce, ainsi que les mandataires sociaux des sociétés ou entités susvisées, déterminés par le Conseil d'administration selon les dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de commerce, ou certains d'entre eux, et qui remplissent, en outre, les conditions et, le cas échéant, les critères d'attribution qui auront été fixés par le Conseil d'administration) (24 <sup>ème</sup> résolution)			
21 juin 2018	Fixation des limitations globales du montant des émissions effectuées en vertu des autorisations de consentir des options et des actions gratuits et des délégations à l'effet d'émettre des bons (25 <sup>ème</sup> résolution)	-	5 % du capital social sur une base pleinement diluée constaté à la date de la décision d'attribution	N/A
21 juin 2018	Délégation au Conseil d'administration à l'effet de procéder à une augmentation de capital par émission d'actions ou de titres donnant accès au capital, réservés aux adhérents d'un plan d'épargne d'entreprise avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de ces derniers (26 <sup>ème</sup> résolution)	18 mois	4.900 € <sup>1</sup>	N/A

<sup>1</sup>. Plafond nominal maximal de la résolution concernée.

<sup>2</sup>. Le prix d'émission des valeurs mobilières émises en vertu de cette délégation sera fixé par le Conseil d'administration en fonction d'une méthode multicritères sans que le prix de souscription des actions ne puisse être inférieur à 80 % de la moyenne pondérée des cours des vingt (20) dernières séances de bourse précédant le jour de la fixation du prix d'émission et que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société lors de cette émission, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières ne puisse être inférieur à 80 % de la moyenne pondérée des cours des vingt (20) dernières séances de bourse précédant le jour de la fixation du prix d'émission.

<sup>3</sup>. Le prix de souscription ou d'achat des actions issues des Options sera déterminé par le Conseil d'administration au jour où les Options seront consenties ainsi qu'il suit :

- s'agissant d'Options de Souscription d'Actions nouvelles, le prix ne pourra être inférieur à 95 % de la moyenne pondérée par les volumes des cours des vingt (20) séances de bourse précédant le jour où l'Option est consentie ;
- s'agissant d'Options de Souscription d'Actions existantes, le prix ne pourra être inférieur à 95 % de la moyenne des cours des vingt (20) dernières séances de bourse précédant le jour où l'Option est consentie, ni au 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

Le prix de souscription d'une action ordinaire sur exercice d'un Bon sera déterminé par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des Bons de la même manière : aussi longtemps que les actions de la Société seront admises aux négociations sur un marché réglementé, prix au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours des vingt (20) séances de bourse précédant le jour de la décision du Conseil d'attribuer les Bons, telle que le cas échéant diminuée d'une décote maximale de 5 %.

<sup>4</sup>. Plafond nominal global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en application des 12<sup>ème</sup> à 16<sup>ème</sup> et 19<sup>ème</sup> et 20<sup>ème</sup> résolutions (cf. 21<sup>ème</sup> résolution).

5. Plafond nominal global des titres de créances susceptibles d'être émis en application des 12<sup>ème</sup> à 16<sup>ème</sup> et 19<sup>ème</sup> et 20<sup>ème</sup> résolutions (cf. 21<sup>ème</sup> résolution).

6. Le prix d'émission des valeurs mobilières susceptibles d'être émises en vertu de cette délégation sera déterminé par le Conseil d'administration selon les modalités suivantes : la somme revenant ou devant revenir à la Société pour chacune des actions qui sera émise ou créée par souscription, conversion, échange, remboursement, exercice de bons ou autres, devra être au moins égale à un montant déterminé conformément à la réglementation applicable au jour de l'émission (à ce jour la moyenne pondérée par les volumes des cours des trois dernières séances de bourse précédant sa fixation, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 5 %, conformément à l'article R. 225-119 du Code de commerce) sous réserve de l'exception visée à la 17<sup>ème</sup> résolution, qui autorise le Conseil d'administration à fixer le prix d'émission des valeurs mobilières émises aux termes des délégations objets des 13<sup>ème</sup> et 16<sup>ème</sup> résolutions et dans la limite de 10 % du capital par an apprécié au jour de la décision du Conseil d'administration, tel qu'il serait ajusté en fonction d'opérations pouvant l'affecter postérieurement à la décision du Conseil d'administration, au prix qu'il déterminera en fonction d'une méthode multicritères sans que le prix de souscription des actions ne puisse être inférieur à 80 % de la moyenne pondérée des cours des cinq (5) dernières séances de bourse précédant le jour de la fixation du prix d'émission et que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société lors de cette émission, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières ne puisse être inférieur à 80 % de la moyenne pondérée des cours des cinq (5) dernières séances de bourse précédant le jour de la fixation du prix d'émission.

#### **21.1.6. Informations relatives au capital des sociétés du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option**

A 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.

## 21.1.7. Evolution du capital social

### 21.1.7.1. Tableau d'évolution du capital social au cours des trois derniers exercices

Date de constatation	Nature des opérations	Mouvement sur le capital en €	Prime d'émission en €	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale en €	Capital social en €
	<b>Au 31 décembre 2015</b>	<b>389 648</b>	<b>81 923 706</b>	<b>11 036 872</b>	<b>19 482 394</b>	<b>0,02</b>	<b>389 648</b>
<b>Mars 2016</b>	Exercice 45 834 BSA, février 2016	917	182 415	45 834	19 528 228		390 565
<b>Mars 2016</b>	Exercice 150 BSPCE, février 2016	60	9 540	3 000	19 531 228		390 625
<b>Juillet 2016</b>	Exercice 950 BSPCE, juillet 2016	380	49 220	19 000	19 550 228		391 005
<b>Juillet 2016</b>	Augmentation de capital (avec suppression du DPS au profit d'une catégorie de personnes, juillet 2016)	68 000	26 452 000	3 400 000	22 950 228		459 005
	<b>Au 31 décembre 2016</b>	<b>459 005</b>	<b>108 616 881</b>	<b>14 504 706</b>	<b>22 950 228</b>	<b>0,02</b>	<b>459 005</b>
<b>Juin 2017</b>	Exercice 2 200 BSPCE, janvier 2017	880	109 120	44 000	22 994 228		459 885
<b>Juin 2017</b>	Exercice 2 000 BSPCE, mai 2017	800	127 200	40 000	23 034 228		460 685
<b>Janvier 2018</b>	Exercice de 4 500 BSA, octobre 2017	1 800	298 215	90 000	23 124 228		462 485
<b>Janvier 2018</b>	Exercice de 160 BSPCE, novembre 2017	64	7 936	3 200	23 127 428		462 549
	<b>Au 31 décembre 2017</b>	<b>462 549</b>	<b>109 159 352</b>	<b>14 681 906</b>	<b>23 127 428</b>	<b>0,02</b>	<b>462 549</b>
<b>Février 2018</b>	Augmentation de capital (avec suppression du DPS au profit d'une catégorie de personnes, février 2018)	28 628	12 138 264	1 431 399	24 558 827		491 177
<b>Juin 2018</b>	Exercice de 400 BSPCE	160	19 840	8 000	24 566 827		491 337
<b>Septembre 2018</b>	Augmentation de capital (avec suppression du DPS au profit d'une personne dénommée, septembre 2018)	25 800	8 888 100	1 290 000	<b>25 856 827</b>		517 137
	<b>Au 31 décembre 2018</b>	<b>517 137</b>	<b>130 231 356</b>	<b>17 411 305</b>	<b>25 856 827</b>	<b>0,02</b>	<b>517 137</b>

### 21.1.7.2. Répartition du capital au cours des trois derniers exercices

Actionnaires	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
Thomas Kuhn	6,54 %	6,49 %	5,80 %
Autres managers et salariés	5,42 %	4,36%	4,88%
<i>Total Management et salariés</i>	<i>11,96 %</i>	<i>10,85 %</i>	<i>10,68 %</i>
BPIfrance Investissement (FCPR Innobio)	10,81 %	9,40 %	8,41 %
BPIfrance Participations	7,39 %	7,34 %	7,20 %
<i>Sous-total BPI</i>	<i>18,21 %</i>	<i>16,74 %</i>	<i>15,61%</i>
Andera Partners	19,18 %	18,85 %	16,84 %
Roivant Sciences Ltd	0 %	0 %	5,54 %
Fonds OMNES CAPITAL	7,09 %	6,74 %	(1)
JP Morgan Asset Management (UK) Limited	7,20 %	4,85 %	(1)
Merck Serono	4,74 %	0 %	0 %
DeuteRx	0 %	0 %	4,99 %
Public	31,63 %	41,9 %	46,20 %
Auto detention	0,073 %	0,11 %	0,15 %
<b>Total</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

(1) Les informations relatives à la détention exacte de capital et des droits de vote par le Fonds OMNES Capital et JP Morgan Asset Management ne sont pas connues de la Société à la date du présent document de référence dans la mesure où ils détiennent moins de 5 % du capital social ou des droits de vote sur la base des déclarations de franchise de seuils légaux reçus par la Société et l'AMF.

#### 21.1.8. Eléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique

Les éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique sont exposés et expliqués conformément aux dispositions de l'article L. 225-37-5 du Code de commerce.

##### 21.1.8.1. Structure du capital de la Société

La structure du capital de la Société est décrite au chapitre 21 « Informations complémentaires » du présent document de référence.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun autre actionnaire détenant directement ou indirectement, seul ou de concert plus de 5 % du capital ou des droits de vote, à la date du présent rapport.

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

Sans objet.

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

A la date du présent document de référence, aucun actionnaire ne détient individuellement le contrôle de la Société, ni un pourcentage susceptible de faire présumer le contrôle de la Société au sens des dispositions de l'article L. 233-3 du Code de commerce.

**21.1.8.4. Liste des détenteurs de tous titres comportant des droits de contrôle spéciaux et description de ceux-ci**

La Société n'a pas connaissance de l'existence de droits de contrôle spéciaux.

**21.1.8.5. Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier**

La Société n'a pas mis en place de système d'actionariat du personnel susceptible de contenir des mécanismes de contrôle lorsque les droits de contrôle ne sont pas exercés par le personnel.

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

Sans objet.

**21.1.8.7. Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du Conseil d'administration ainsi qu'à la modification des statuts**

Les règles applicables en cette matière sont statutaires et sont conformes à la loi et à la réglementation en vigueur.

#### **21.1.8.8. Pouvoirs du Conseil d'administration, en particulier en ce qui concerne l'émission ou le rachat d'actions**

Les renseignements sur les délégations de compétence figurent en section 21.1.5 « Droits d'acquisition et/ou obligations attachés au capital émis mais non libéré et engagement d'augmentation du capital » du présent document de référence.

#### **21.1.9. Accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société**

La Société a conclu certains accords qui comportent des stipulations relatives au changement de contrôle de la Société.

Certains termes et conditions des valeurs mobilières donnant accès au capital comportent également des stipulations tenant à une accélération de la période d'indisponibilité en cas de changement de contrôle de la Société (se référer à la section 21.1.4 « Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription » du présent document de référence).

## **21.2. Acte constitutif et statuts**

### **21.2.1. Objet social (article 2 des statuts de la Société)**

La Société a pour objet, tant en France qu'à l'étranger :

- La recherche et développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour l'homme, la fabrication par sous-traitance et la commercialisation sous toutes ses formes de spécialités pharmaceutiques préalablement testées dans le cadre d'études précliniques et cliniques, ainsi que toutes activités en matière de recherche appliquée et de développement médical, de dépôt et d'acquisition de tous brevets, marques et droits relevant de la propriété industrielle ;
- Le conseil et la réalisation d'études de marchés et d'études relatives à la réglementation pharmaceutique et au développement pharmaceutique et clinique ;
- La participation de la Société, par tous moyens, directement ou indirectement, dans toutes opérations pouvant se rattacher à son objet par voie de création de sociétés nouvelles, d'apport, de souscription ou d'achats de titres ou droits sociaux, de fusion ou autrement, de création, d'acquisition, de location, de prise en location-gérance de tous fonds de commerce ou établissements ; la prise, l'acquisition, l'exploitation ou la cession de tous procédés et brevets concernant ces activités.

Et généralement, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, civiles, mobilières ou immobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'objet social ou à tout objet similaire ou connexe.

### **21.2.2. Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction**

#### **21.2.2.1. Conseil d'administration (articles 12 à 14 des statuts de la Société)**

##### *21.2.2.1.1. Nomination des membres du Conseil d'administration*

La Société est administrée par un Conseil d'administration composé de 3 à 18 membres, personnes physiques ou morales, sous réserve de la dérogation prévue par la loi en cas de fusion.

Toute personne morale doit, lors de sa nomination, désigner une personne physique en qualité de représentant permanent au Conseil d'administration. La durée du mandat du représentant permanent est la même que celle de l'administrateur personne morale qu'il représente. Lorsque la personne morale révoque son représentant permanent, elle doit aussitôt pourvoir à son remplacement. Les mêmes dispositions s'appliquent en cas de décès ou démission du représentant permanent.

Les personnes âgées de plus de 70 ans ne peuvent être Administrateurs. Lorsqu'elles dépassent cet âge en cours de mandat portant ainsi à plus du tiers des Administrateurs le nombre d'Administrateurs âgés de plus de 70 ans, alors l'administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire d'office.

Les Administrateurs peuvent être actionnaires ou non de la Société.

En cours de vie sociale, les Administrateurs sont nommés sur décision de l'assemblée générale ordinaire. La durée des fonctions des Administrateurs est de trois (3) années ; elles prennent fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

En cas de vacance par décès ou démission d'un ou plusieurs sièges d'Administrateurs, le Conseil d'administration pourra, entre deux décisions collectives d'associés, procéder à des nominations à titre provisoire par cooptation. Ces nominations sont alors soumises à la ratification de la plus prochaine assemblée générale ordinaire. L'administrateur nommé en remplacement exerce ses fonctions pour le temps restant à courir du mandat de son prédécesseur.

Les Administrateurs sont rééligibles. Ils peuvent être révoqués à tout moment par décision de l'assemblée générale ordinaire.

#### *21.2.2.1.2. Délibération du Conseil d'administration*

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au minimum quatre fois par an, sur la convocation de son Président. Le Directeur général à tout moment, ou le tiers des Administrateurs si le conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, peuvent demander au Président de convoquer le Conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé.

Les convocations sont faites par écrit (télécopie, lettre simple, e-mail) au moins cinq jours ouvrés avant la réunion du Conseil d'administration sur première convocation ou deux jours ouvrés avant la réunion du Conseil d'administration sur seconde convocation. En cas d'urgence ou si l'ensemble des Administrateurs l'acceptent, les délais de convocation ci-dessus peuvent être raccourcis.

La réunion a lieu au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation. Dans les limites prévues par la loi, le Conseil d'administration peut se réunir et délibérer par tous moyens dont notamment vidéo, télex, télécopie, téléconférence, visioconférence, Internet et autres. Sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité les Administrateurs qui participent à la réunion du conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective selon les conditions définies par le règlement intérieur du Conseil d'administration.

La présence de la moitié au moins des membres en fonctions est nécessaire pour la validité des délibérations. Il est tenu un registre de présence signé par les Administrateurs assistant à la séance.

Les décisions sont prises à la majorité des voix des membres présents ou représentés. La voix du Président du Conseil d'administration est prépondérante.

Les délibérations du conseil sont constatées par des procès-verbaux inscrits sur un registre spécial et signées par le Président de séance et au moins par un administrateur ou, en cas d'empêchement du Président, par deux Administrateurs au moins.

Les copies ou extraits des procès-verbaux des délibérations sont valablement certifiés par le Président du Conseil d'administration, le Directeur Général, ou un fondé de pouvoir habilité à cet effet.

#### *21.2.2.1.3. 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.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

Chaque Administrateur doit recevoir les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut obtenir, auprès de la Direction Générale, tous les documents qu'il estime utiles.

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 ou excèdent les limitations de pouvoirs statutaires qui lui sont applicables, si elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou ces limitations, ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances.

Le Président organise et dirige les travaux du Conseil d'administration dont il rend compte à l'Assemblée Générale et exécute ses décisions.

Il veille au bon fonctionnement du Conseil d'administration et s'assure que les Administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Les cautions, avals et garanties, donnés par la Société, font obligatoirement l'objet d'une autorisation du Conseil d'administration.

Le Conseil d'administration a la qualité pour décider l'émission d'obligations.

Les dispositions des articles L. 225-38 du Code de commerce sont applicables aux conventions conclues, directement ou par personnes interposées, entre la Société et l'un de ses Administrateurs ou directeurs généraux.

#### **21.2.2.2. Direction générale (article 15 des statuts de la Société)**

##### *21.2.2.2.1. Directeur Général*

###### Nomination - Révocation

En fonction du choix effectué par le Conseil d'administration, la direction générale est assurée, soit par le Président, soit par une personne physique, nommée par le Conseil d'administration et portant sur le titre de Directeur Général qui peut être administrateur ou non.

Lorsque le Conseil d'administration choisit la dissociation des fonctions de Président et de Directeur Général, il procède à la nomination du Directeur Général, fixe la durée de son mandat, détermine sa rémunération et, le cas échéant, les limitations de ses pouvoirs.

Pour l'exercice de ses fonctions, le Directeur Général doit être âgé de moins de 65 ans. Lorsqu'au cours de ses fonctions cette limite d'âge est atteinte, le Directeur Général sera réputé démissionnaire d'office.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'administration. Lorsque le Directeur Général n'assume pas les fonctions de Président du Conseil d'administration, sa révocation peut donner lieu à des dommages et intérêts, si elle est décidée sans juste motif.

#### Pouvoirs

Lorsque la Direction Générale de la Société est assumée par le Président du Conseil d'administration les présentes dispositions lui sont applicables.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Il exerce ces pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi et les statuts attribuent expressément aux Assemblées d'actionnaires et au Conseil d'administration ainsi que les éventuelles limitations de pouvoirs qui lui sont imposées par le Conseil d'administration.

Le Directeur Général représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

#### *21.2.2.2. Directeurs Généraux délégués*

Sur proposition du Directeur Général, que cette fonction soit assumée par le Président du Conseil d'administration ou par une autre personne, le Conseil d'administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques chargés d'assister le Directeur Général avec le titre de Directeur Général Délégué.

A l'égard des tiers, le ou les Directeurs Généraux Délégués disposent des mêmes pouvoirs que le Directeur Général sous réserve, le cas échéant, des limitations de pouvoirs spécifiques qui leur seraient imposées par le Conseil d'administration.

En cas de cessation des fonctions ou d'empêchement du Directeur Général, les Directeurs Généraux Délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil d'administration, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination d'un nouveau Directeur Général.

#### **21.2.2.3. Règlement intérieur**

Le règlement intérieur du Conseil d'administration a été adopté par le Conseil d'administration en date du 12 mars 2014 et dernièrement modifié en date du 30 juin 2017.

Le règlement intérieur du Conseil d'administration, ainsi que les Comités spécialisés qu'il décrit, complète les dispositions législatives et réglementaires, dans le respect du Code de commerce et du Code de gouvernement d'entreprise Middenext.

Il prévoit notamment le rôle, les attributions, la composition et le fonctionnement du Conseil d'administration, les devoirs et les obligations déontologiques des membres du Conseil d'administration, les conditions de leur rémunération et de leur bonne information.

#### **21.2.2.4. Charte d'éthique**

La Société a mis en place une charte d'éthique qui a été adoptée par le Conseil d'administration en date du 16 novembre 2018.

La charte d'éthique rappelle notamment aux Administrateurs, dirigeants et collaborateurs de la Société les valeurs fondamentales d'éthiques et de bonne conduite de la Société. Ce document accompagne les Administrateurs, les dirigeants et les collaborateurs de la Société dans leurs prises de décisions respectueuses des obligations légales et valeurs fondamentales d'éthiques de la Société.

**21.2.3. Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société (articles 10 et 11 des statuts de la Société)**

#### **21.2.3.1. Formes des titres**

Les actions sont nominatives ou au porteur, au choix de l'actionnaire, sous réserve des dispositions légales et réglementaires en vigueur. Les actions non entièrement libérées revêtent obligatoirement la forme nominative.

#### **21.2.3.2. Droits de vote**

Le droit de vote attaché aux actions est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent et chaque action donne droit à une voix au moins. L'assemblée générale réunie le 8 janvier 2015 a décidé de supprimer l'automatisme du droit de vote double telle que prévue par la loi n° 2014-384 du 29 mars 2014 visant à reconquérir l'économie réelle (dite loi « Florange »).

#### **21.2.3.3. Droits aux dividendes et profits**

Chaque action donne droit, dans la propriété de l'actif social, dans le partage des bénéfices et dans le boni de liquidation, à une part proportionnelle à la quotité du capital social qu'elle représente.

#### **21.2.3.4. Droits préférentiels de souscription**

Les actions de la Société comportent toutes un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital.

#### **21.2.3.5. Limitation des droits de vote**

Néant.

#### **21.2.3.6. Titres au porteur indetifiables**

La Société est en droit, dans les conditions légales et réglementaires en vigueur, de demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, au depositaire central qui assure la tenue du compte émission de ses titres, le nom ou la dénomination sociale, la nationalité, l'année de naissance ou l'année de constitution, 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 détenus par chacun d'eux, et le cas échéant, les restrictions dont les titres peuvent être frappés et plus généralement à faire usage des dispositions de l'article L. 228-2 du Code de commerce prévues en matière d'identification des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses propres assemblées d'actionnaires.

### **21.2.3.7. Rachat par la Société de ses propres actions**

Se référer à la section 21.1.3 « Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société ou pour son compte » du présent document de référence.

### **21.2.4. Modalités de modification des droits des actionnaires**

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. Règles communes à toutes les assemblées générales (article 20 des statuts de la Société)**

Les assemblées d'actionnaires sont convoquées dans les conditions fixées par la loi.

Les assemblées générales sont réunies au siège social ou en tout autre lieu suivant les indications figurant dans les avis et les lettres de convocation, en France ou à l'étranger.

L'ordre du jour est arrêté conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur.

La participation aux assemblées générales, sous quelque forme que ce soit, est subordonnée à un enregistrement ou à une inscription des actions dans les conditions et délais prévus par la réglementation en vigueur.

Un actionnaire peut donner procuration à l'effet de se faire représenter lors de toute assemblée générale conformément aux dispositions légales en vigueur. La procuration spécifique pour chaque assemblée est signée par le mandant qui indique ses noms, prénoms et domicile.

Pour toute procuration d'un actionnaire sans indication de mandataire, le Président de l'assemblée générale émet un vote favorable à l'adoption des projets de résolutions présentés ou agréés par le Conseil d'administration et un vote défavorable à l'adoption de tous les autres projets de résolutions.

Le vote par correspondance s'exerce selon les conditions et modalités fixées par les dispositions législatives et réglementaires. Les personnes morales participent aux assemblées par leurs représentants légaux ou par toute autre personne dûment et régulièrement habilitée par ces derniers.

Les assemblées sont présidées par le Président du Conseil d'administration. En son absence, l'assemblée élit elle-même son Président.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par les deux membres présents et acceptants de l'assemblée qui disposent du plus grand nombre de voix tant en leur nom que comme mandataire. A défaut d'acceptation, l'assemblée élit elle-même ses scrutateurs.

Le bureau désigne le secrétaire, qui peut être choisi en dehors des actionnaires.

Il est tenu une feuille de présence dans les conditions prévues par la loi.

Les délibérations de l'assemblée générale sont constatées par des procès-verbaux signés par les membres du bureau ; ces procès-verbaux doivent être inscrits sur un registre tenu conformément aux dispositions réglementaires.

#### **21.2.5.2. Dispositions particulières aux assemblées générales ordinaires (article 21 des statuts de la Société)**

L'assemblée générale ordinaire se compose de tous les actionnaires quel que soit le nombre de leurs actions, pourvu qu'elles aient été libérées des versements exigibles.

Pour délibérer valablement, l'assemblée doit être composée d'un nombre d'actionnaires représentant le cinquième au moins des actions ayant le droit de vote.

Si cette condition n'est pas remplie, l'assemblée générale est convoquée de nouveau selon les formes exposées ci-dessus. Dans cette seconde réunion, les délibérations, prises sur le même ordre du jour que la précédente réunion, sont valables quel que soit le nombre d'actions représentées.

Les délibérations de l'assemblée générale ordinaire sont prises à la majorité des voix des actionnaires présents ou représentés.

L'assemblée générale ordinaire peut prendre toutes les décisions autres que celles ayant pour effet de modifier directement ou indirectement les statuts.

Elle est réunie au moins une fois par an, dans les six mois de la clôture de l'exercice social, pour statuer sur les comptes annuels, sauf prolongation de ce délai par ordonnance du Président du Tribunal de commerce statuant sur requête du Conseil d'administration.

### **21.2.5.3. Dispositions particulières aux assemblées générales extraordinaires (article 22 des statuts de la Société)**

L'assemblée générale extraordinaire est seule habilitée à prendre des décisions ayant pour effet de modifier directement ou indirectement les statuts.

L'assemblée générale extraordinaire se compose de tous les actionnaires quel que soit le nombre de leurs actions, pourvu qu'elles aient été libérées des versements exigibles.

Pour délibérer valablement sur première convocation, l'assemblée doit être composée d'un nombre d'actionnaires représentant le quart au moins des actions ayant le droit de vote.

Si cette condition n'est pas remplie, l'assemblée générale est ajournée et convoquée de nouveau selon les formes exposées ci-dessus. Dans cette seconde réunion et le cas échéant les réunions suivantes, les délibérations, prises sur le même ordre du jour que la précédente réunion, sont valables l'assemblée est composée d'un nombre d'actionnaires représentant le cinquième au moins des actions ayant le droit de vote. A défaut de quorum, la deuxième assemblée peut être prorogée à une date postérieure de deux mois au plus à celle à laquelle elle avait été convoquée.

Les délibérations de l'assemblée générale extraordinaire sont prises à la majorité des deux tiers des voix des actionnaires présents ou représentés.

Par exception, l'assemblée générale extraordinaire peut statuer aux conditions de quorum et de majorité prévues pour les assemblées générales ordinaires lorsque l'augmentation de capital a lieu par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission.

### **21.2.6. Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle**

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositif permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

### **21.2.7. Franchissements de seuils statutaires (article 10 des statuts de la Société)**

Outre les obligations légales de déclaration de franchissement de seuils, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à détenir, de quelque manière que ce soit au sens des articles L. 233-7 et suivants du Code de commerce, une fraction égale à 2 % du capital social ou des droits de vote, ou tout multiple de ce pourcentage, doit informer la Société du nombre total d'actions et de droits de vote de celle-ci qu'elle possède (ou qu'elle pourrait être amenée à posséder conformément au sens de l'article L. 233-7 du Code de commerce), avant et après l'opération ayant

entraîné le franchissement dudit seuil, ainsi que la nature de cette opération. Cette déclaration sera réalisée au moyen d'une lettre recommandée avec demande d'avis de réception (ou par tout moyen équivalent pour les personnes résidant hors de France) adressée au siège social au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation.

Cette obligation s'applique dans les mêmes conditions que celles prévues aux articles L. 233-7 et suivants du Code de commerce, chaque fois que la fraction du capital ou des droits de vote détenue devient inférieure à l'un des seuils prévus auxdits articles.

En cas de non-respect des dispositions ci-dessus, l'actionnaire qui n'aurait pas procédé régulièrement à la déclaration est privé des droits de vote attachés aux actions excédant la fraction qui n'a pas été régulièrement déclarée pour toute assemblée générale des actionnaires qui se tiendrait, jusqu'à l'expiration du délai prévu par la loi et la réglementation en vigueur suivant la date de régularisation de la notification. Cette sanction ne sera appliquée que sur demande, consignée dans le procès-verbal de l'assemblée générale, d'un ou plusieurs actionnaires détenant trois pour cent (3 %) au moins du capital de la Société.

#### **21.2.8.** Conditions particulières régissant les modifications du capital

Il n'existe aucune stipulation particulière dans les statuts de la Société régissant la modification de son capital et qui seraient plus strictes que les dispositions prévues par la loi.

## 22.CONTRATS IMPORTANTS

A l'exception des contrats décrits ci-dessous, la Société n'a conclu que des contrats relatifs au cours normal de ses affaires.

### 22.1. Contrat avec Merck Serono

La Société a conclu avec Merck Serono un contrat de cession et de licence en date du 19 mars 2009 amendé en dates du 30 juillet 2009, du 22 juin 2010, du 23 mai 2014 puis du 28 novembre 2014 (le « Contrat MS »), qui s'inscrit dans le cadre du « *spin-off* » des activités de recherche et développement de Merck Serono dans le domaine cardio-métabolique. Le 30 juillet 2009, le Contrat MS a été modifié pour inclure un brevet additionnel à la liste des brevets licencié par Merck Serono à la Société.

Aux termes du Contrat MS, Merck Serono a cédé certains brevets et concédé en licence d'autres brevets et du savoir-faire à la Société pour la recherche et développement, ainsi que la commercialisation de produits pharmaceutiques. Cette licence est exclusive pour une liste de 25 molécules, par programme, sélectionnées par la Société.

Afin de l'accompagner dans ses activités de recherche et développement et compte tenu de l'intérêt économique de Merck Serono dans le développement de Poxel, Merck Serono a versé à la Société un montant total non-remboursable de 7,2M€.

En contrepartie des droits qui lui ont été concédés dans le cadre du Contrat MS, la Société doit verser à Merck Serono :

- a. des redevances sur les ventes nettes de produits couverts par les brevets cédés ou concédés en licence par Merck Serono à un taux à un chiffre dans le haut de la fourchette (« *high single digit* ») pour l'Imeglimine, et à un taux à un chiffre dans le bas de la fourchette (« *low single digit* ») pour les autres produits ;
- b. un pourcentage des revenus issus de tout accord de partenariat relatif aux candidats-médicaments couverts par les brevets cédés ou concédés en licence, à un taux à deux chiffres dans le bas de la fourchette (« *low double digit* »).

En cas de vente de la Société, cette dernière devait verser à Merck Serono un montant correspondant à un pourcentage du prix de vente des actions de la Société, à un taux à un chiffre dégressif en fonction dudit prix de vente. Cet engagement était valorisé dans les comptes présentés selon le référentiel IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015.

Dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société, aux termes de l'avenant au contrat signé le 23 mai 2014, Merck Serono a accepté d'abandonner ses droits en cas de vente de la Société seulement si l'introduction en bourse était réussie et en contrepartie de 1 088 531 actions ordinaires, représentant 7,69 % du capital social de la Société sur une base pleinement diluée préalablement à l'offre au public.

La dette vis-à-vis de Merck Serono s'est éteinte avec la réalisation de l'introduction en bourse de la Société le 6 février 2015. A cette date, la dette financière a été réévaluée à la juste valeur sur la base du prix d'émission de 6,66 euros par action puis a été reclassée en capitaux propres pour un montant total de 7 249 K€.

Le terme du Contrat MS s'analyse pays par pays et produit par produit. Le Contrat MS dure jusqu'à la plus tardive des dates suivantes : (i) la date d'expiration finale de tout brevet relatif aux produits qui contiennent des substances couvertes par des brevets concédés ou licenciés par Merck Serono à la

Société dans le pays concerné ; ou (ii) dix ans à compter de la première vente au grand public des produits dans le pays concerné à la suite de l'obtention de l'approbation réglementaire dans ce pays.

## 22.2. Contrat avec SUMITOMO DAINIPPON PHARMA

Le 30 octobre 2017, la Société a conclu avec Sumitomo Dainippon Pharma (« SDP ») une licence de co-développement et de commercialisation de l'Imeglimine, candidat-médicament pour le diabète de type 2.

Au titre de ce contrat, SDP a un droit de commercialisation exclusif pour le Japon, la Chine, la Corée du Sud, Taïwan et neuf autres pays d'Asie du Sud-Est, dans toutes les indications humaines ou vétérinaires, incluant notamment le diabète de type 2.

Les deux parties cofinanceront certaines activités de développement, dans la limite d'un plafond de 1,2M EUR pour la Société. SDP se supportera les coûts de développement au-delà de ce plafond, ainsi que les coûts de la commercialisation.

SDP a procédé à un paiement initial à la Société de 4,750 M milliards de yens (soit environ 36 millions d'euros). Le contrat prévoit également des paiements d'étapes, assujettis à l'atteinte d'objectifs de développement clinique de l'Imeglimine pour un montant maximal total de 2,75 milliards de yens (environ 21 millions d'euros) ainsi que des paiements assujettis à des objectifs de commercialisation pour un montant maximal de 26,5 milliards de yens (environ 198 millions d'euros). Le contrat comprend le versement à la Société de redevances à deux chiffres, dont le pourcentage est croissant selon le niveau de ventes, sur les ventes nettes réalisées par SDP.

## 22.3. Contrat avec ROIVANT SCIENCES GMBH

Le 9 février 2018, la Société a conclu avec Roivant Sciences GmbH (« Roivant Sciences » ou « Roivant ») un contrat exclusif portant sur le développement et la commercialisation de l'Imeglimine, candidat-médicament par voie orale développé par la Société pour le traitement du diabète de type 2, aux États-Unis, en Europe et dans les autres pays non couverts par le partenariat existant en Asie de l'Est et du Sud-Est entre la Société et Sumitomo Dainippon Pharma (décrit à la section 22.2 « contrat avec Sumitomo Dainippon Pharma » du présent Document de Référence). L'accord prévoit qu'avant la commercialisation de l'Imeglimine, les parties pourront convenir d'un accord potentiel de co-promotion.

L'accord comporte un versement initial de 35 millions de dollars (environ 28 millions d'euros) au profit de la Société. Des paiements liés à l'atteinte d'objectifs de développement réglementaire et de ventes, pouvant atteindre au maximum 600 millions de dollars (environ 486 millions d'euros), sont également prévus. Le contrat comprend le règlement de redevances à deux chiffres assises sur les ventes nettes réalisées par Roivant et dont le pourcentage est croissant selon le niveau de ventes.

Roivant prendra en charge les coûts de développement et de commercialisation de l'Imeglimine, et la Société participera au programme de développement à hauteur de 25 millions de dollars (environ 20 millions d'euros) pendant deux ans.

Par ailleurs, Roivant a investi 15 millions de dollars (environ 12 millions d'euros) au capital de Poxel, par souscription de 1.431.399 actions ordinaires nouvelles de la Société à un cours de 8,50 euros par action.

## 22.4. Contrat avec DEUTERX

La Société a conclu avec DeuteRx un contrat d'acquisition en date du 29 août 2018 portant le DRX-065, un candidat-médicament en développement clinique pour le traitement de la stéatohépatite non-alcoolique (NASH), un portefeuille d'autres candidats-médicaments deutérés pour le traitement de maladies métaboliques rares et de spécialité, et l'ensemble des droits de propriété industrielle et intellectuelle de DeuteRx y afférents. En contrepartie de cette acquisition, la Société a payé à DeuteRx un montant de 6,8 M€ (8 M\$) et émis au bénéfice de DeuteRx 1,29 million d'actions ordinaires nouvelles, représentant 4,99 % du capital de la Société. La Société devra également payer à DeuteRx, en numéraire ou en actions de la Société, selon le cas, des montants liés à l'atteinte de certains objectifs de développement et objectifs réglementaires des produits issus des programmes acquis, en numéraire ou en actions, à partir de la publication des résultats positifs de phase II ; des paiements liés à des objectifs de ventes des produits ; et des redevances à un chiffre sur les ventes nettes.

## **23..INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS**

Néant

## 24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 259/261 Avenue Jean Jaurès – Immeuble le Sunway – 69007 Lyon.

Le présent document de référence peut également être consulté sur le site Internet de la Société ([www.poxel.com](http://www.poxel.com)) et sur le site Internet de l'AMF ([www.amf-france.org](http://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.

A compter de l'inscription des actions de la Société aux négociations sur le marché 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.poxel.com](http://www.poxel.com)).

## **25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS**

Les informations concernant les sociétés dans lesquelles Poxel 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 chapitres 7 « Organigramme » et 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats du Groupe » du présent document de référence.

## 26. ANNEXE

### 26.1. Comptes statutaires établis pour l'exercice clos le 31 décembre 2018

#### 26.1.1. Bilan actif

POXEL Bilan - Actif en K€	Notes	31/12/2018			31/12/2017
		Montant	Amort. Prov.	Valeurs nettes comptables	Valeurs nettes comptables
Capital souscrit non appelé					
<b>IMMOBILISATIONS INCORPORELLES</b>					
Frais d'établissement					
Frais de développement					
Concessions, brevets, droits similaires	3	16 580	4	16 577	0
Fonds commercial					
Autres immobilisations incorporelles	3				
Avances,acomptes immob. Incorporelles					
<b>IMMOBILISATIONS CORPORELLES</b>					
Terrains					
Constructions					
Installations techniq., matériel, outillage	3				
Autres immobilisations corporelles	3	464	169	295	143
Immobilisations en cours					
Avances et acomptes					
<b>IMMOBILISATIONS FINANCIERES</b>					
Participations par mise en équivalence					
Autres participations	3	154	154		
Créances rattachées à participations					
Autres titres immobilisés					
Prêts					
Autres immobilisations financières	3	579	13	566	517
<b>TOTAL ACTIF IMMOBILISE</b>		<b>17 778</b>	<b>340</b>	<b>17 438</b>	<b>661</b>
<b>STOCKS ET EN-COURS</b>					
Matières premières, approvisionnement					
En-cours de production de biens					
En-cours de production de services					
Produits intermédiaires et finis					
Marchandises					
Avances, acomptes versés/commandes	4	3 061		3 061	6 435
<b>CREANCES</b>					
Créances clients & cptes rattachés	4	17 546		17 546	8 192
Autres créances	4	5 433	437	4 996	5 316
Capital souscrit et appelé, non versé					
<b>DIVERS</b>					
Valeurs mobilières de placement	5	59 445		59 445	50 019
Disponibilités	5	7 127		7 127	4 145
<b>COMPTES DE REGULARISATION</b>					
Charges constatées d'avance	7	1 081		1 081	552
<b>TOTAL ACTIF CIRCULANT</b>		<b>93 692</b>	<b>437</b>	<b>93 255</b>	<b>74 658</b>
Ecarts de conversion actif		1 037		1 037	0
<b>TOTAL ACTIF</b>		<b>112 506</b>	<b>777</b>	<b>111 730</b>	<b>75 319</b>

## 26.1.2. Bilan passif

POXEL Bilan - Passif en K€	Notes	31/12/2018	31/12/2017
<b>CAPITAUX PROPRES</b>			
Capital social ou individuel	8	517	463
Primes d'émission, de fusion, d'apport	8	113 669	92 623
Réserves	8	16 643	16 643
Réserve légale			
Réserves statutaires ou contractuelles			
Réserves réglementées (3) (dont rés. prov. cours			
Autres réserves (dont achat d'œuvres orig.			
Report à nouveau	8	-81 717	-69 662
<b>RESULTAT DE L'EXERCICE (bénéfice ou perte)</b>	8	11 400	-12 054
Subventions d'investissements			
Provisions réglementées			
<b>TOTAL CAPITAUX PROPRES</b>		<b>60 513</b>	<b>28 012</b>
<b>AUTRES FONDS PROPRES</b>			
Produits des émissions de titres participatifs			
Avances conditionnées	11	615	803
<b>TOTAL AUTRES FONDS PROPRES</b>		<b>615</b>	<b>803</b>
<b>PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES</b>			
Provisions pour risques	10	1 055	84
Provisions pour charges			
<b>TOTAL PROVISIONS</b>		<b>1 055</b>	<b>84</b>
<b>DETTES</b>			
Emprunts obligataires convertibles			
Autres emprunts obligataires			
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	5	8	755
Emprunts, dettes fin. Divers	6	13 646	
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		1 257	1 317
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	13	21 250	9 008
Dettes fiscales et sociales	13	1 151	937
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés			
Autres dettes	12		95
<b>COMPTES DE REGULARISATION</b>			
Produits constatés d'avance	12	12 086	34 301
<b>TOTAL DETTES</b>		<b>49 398</b>	<b>46 414</b>
Ecarts de conversion passif		149	6
<b>TOTAL PASSIF</b>		<b>111 730</b>	<b>75 319</b>

### 26.1.3. Compte de résultat

<b>POXEL</b>			
Compte de résultat en K€	Notes	31/12/2018	31/12/2017
<b>PRODUITS D'EXPLOITATION</b>			
Ventes de marchandises			
Production vendue	14.1	74 599	8 579
<b>CHIFFRE D'AFFAIRES NET</b>		<b>74 599</b>	<b>8 579</b>
Subventions d'exploitation			
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	14.2	79	6
Autres produits		722	13
<b>TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION</b>		<b>75 401</b>	<b>8 598</b>
<b>CHARGES D'EXPLOITATION</b>			
Achats de marchandises			
Variation de stock de marchandises			
Achats matières premières, autres approvisionnements			
Variations de stock de matières premières et approvisionnements			
Autres achats et charges externes	14.3	58 171	19 499
Impôts, taxes et versements assimilés	14.3	272	100
Salaires et traitements	14.3	2 421	2 090
Charges sociales	14.3	1 164	937
<b>DOTATIONS D'EXPLOITATION</b>			
Dotations aux amortissements sur immobilisations	3	61	38
Dotations aux provisions sur actif circulant			
Dotations aux provisions pour risques et charges	10	122	84
Autres charges	14.3	5 773	730
<b>TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION</b>		<b>67 983</b>	<b>23 477</b>
<b>RESULTAT D'EXPLOITATION</b>		<b>7 418</b>	<b>-14 878</b>
Produits financiers	16	2 770	64
Charges financières	16	2 244	413
<b>RESULTAT FINANCIER</b>		<b>525</b>	<b>-349</b>
<b>RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS</b>		<b>7 943</b>	<b>-15 228</b>
Produits exceptionnels	16	70	147
Charges exceptionnelles	16	88	96
<b>RESULTAT EXCEPTIONNEL</b>		<b>-18</b>	<b>51</b>
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise			
Impôts sur les bénéfices	17	-3 476	-3 122
<b>BENEFICE OU PERTE DE L'EXERCICE</b>		<b>11 400</b>	<b>-12 054</b>

### 26.1.4. Note aux états financiers

## Note 1 : Présentation de l'activité et des évènements majeurs

Les informations ci-après constituent l'Annexe des comptes annuels faisant partie intégrante des états financiers de synthèse de l'exercice clos le 31 décembre 2017 et 31 décembre 2018. Chacun des exercices a une durée de 12 mois couvrant la période du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre.

### **1.1 Information relative à la Société et à son activité**

Créée en mars 2009 suite à un « spin-off » de Merck Serono, la Société POXEL (Société anonyme de droit français, dont le siège social est située au 259 Avenue Jean Jaurès, 69007 LYON, enregistrée en Registre du commerce et des sociétés de Lyon sous le numéro 510 970 817 RCS de LYON, ci-après dénommée la « Société ») a pour activité le développement de molécules innovantes pour le traitement des maladies du métabolisme, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH).

Hormis l'année de sa création et au cours de cet exercice, la Société a enregistré chaque année des pertes opérationnelles. Ces pertes résultent des frais de recherche et développement internes et externes, notamment liés à la réalisation de nombreux essais précliniques et cliniques principalement dans le cadre du développement de l'Imeglimine. En octobre 2017, la Société a signé un premier contrat de partenariat stratégique avec Sumitomo Dainippon Pharma pour le développement et la commercialisation de l'Imeglimine, candidat médicament pour le traitement du diabète de type 2, au Japon, en Chine et onze autres pays d'Asie. Un second partenariat stratégique a été signé en février 2018 avec Roivant Sciences pour le développement et la commercialisation de l'Imeglimine aux Etats-Unis, en Europe et dans d'autres pays non couverts par l'accord avec Sumitomo Dainippon Pharma. Le 30 août 2018 la Société a signé un accord stratégique avec DeuteRx pour l'acquisition d'un candidat médicament innovant en développement clinique pour le traitement de la NASH, ainsi que d'autres programmes pour le traitement de maladies métaboliques.

Le développement futur de la Société dépend de la combinaison de plusieurs facteurs, qui comprennent (i) le succès des opérations de recherche et développement, (ii) la poursuite des accords de partenariat conclus par la Société, (iii) l'obtention des autorisations réglementaires et l'acceptation par le marché des futurs produits qui seront proposés par la Société, (iv) l'obtention des financements nécessaires et (v) le développement de produits concurrents par d'autres sociétés. Par conséquent, la Société pourrait, à court/moyen terme, se financer par de nouveaux partenariats pour le développement et la commercialisation de ses candidats médicaments et par l'émission de nouveaux instruments de capitaux propres.

### **1.2 Evènements marquants**

#### **Acquisition d'actifs**

La Société a annoncé le 30 août 2018 la signature d'un accord stratégique avec DeuteRx pour l'acquisition du DRX-065, un candidat médicament innovant en développement clinique pour le traitement de la NASH, ainsi que d'autres programmes pour le traitement de maladies métaboliques. La Société acquiert ainsi la propriété exclusive mondiale du DRX-065 (R-pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium), un programme en développement clinique pour le traitement de la NASH. Elle acquiert également d'autres programmes, dont des candidats médicaments deutérés pour le traitement de maladies métaboliques rares et de spécialité.

Cet accord s'est traduit par un versement initial de 6,8 M€ (8 M\$) et l'émission au profit de DeuteRx de 1,29 million d'actions ordinaires nouvelles de Poxel à un cours de 6,91 € par action, représentant 4,99 % du capital de Poxel.

## **Signature d'un contrat avec Roivant Sciences GmbH**

Le 9 février 2018, la Société a conclu avec Roivant Sciences GmbH (« Roivant ») un contrat exclusif portant sur le développement et la commercialisation de l'Imeglimine, candidat médicament par voie orale développé par la Société pour le traitement du diabète de type 2, aux États-Unis, en Europe et dans les autres pays non couverts par le partenariat existant en Asie de l'Est et du Sud-Est entre la Société et Sumitomo Dainippon Pharma.

L'accord comporte un versement initial de 35 millions de dollars (environ 28 millions d'euros) au profit de la Société. Des paiements liés à l'atteinte d'objectifs de développement réglementaire et de ventes, pouvant atteindre au maximum 600 millions de dollars (environ 486 millions d'euros), sont également prévus. Le contrat comprend le règlement de redevances à deux chiffres assises sur les ventes nettes réalisées par Roivant et dont le pourcentage est croissant selon le niveau de ventes.

Roivant prendra en charge les coûts de développement et de commercialisation de l'Imeglimine, et la Société participera au financement du programme de développement à hauteur de 25 millions de dollars (environ 20 millions d'euros) pendant deux ans.

Par ailleurs, Roivant a investi 15 millions de dollars (environ 12 millions d'euros) au capital de Poxel, par souscription de 1 431 399 actions ordinaires nouvelles de la Société à un cours de 8,50 euros par action.

## **Augmentations de capital**

Plusieurs augmentations de capital sont intervenues sur l'exercice 2018 :

- Dans le cadre du contrat signé en février 2018 présenté ci-dessus, la société a émis 1 431 399 actions ordinaires nouvelles au profit de Roivant Sciences, à un cours de 8,50 euros par action, soit une augmentation de capital de 29 K€ assortie d'une prime d'émission de 12 138 K€.
- Le 21 mai 2018, un salarié a exercé 400 BSPCE donnant le droit de souscrire 8 000 actions ordinaires à un prix de 2,5 €, représentant une augmentation de capital de 0,2 K€ assortie d'une prime d'émission de 20 K€.
- En août 2018, dans le cadre du contrat signé avec DeuteRx (voir plus haut), la Société a émis 1,29 million d'actions ordinaires nouvelles de Poxel à un cours de 6,91 € par action.

Le capital social s'élève en conséquence à 517 136,84 € au 31 décembre 2018, divisé en 25 856 827 actions de 0,02 € de valeur nominale.

## **Création d'une filiale au Japon**

En mars 2018, la Société a créé une filiale au Japon (« POXEL JAPAN KK»), domiciliée à Tokyo. Cette filiale est détenue à 100% par POXEL SA. Son capital s'élève à 20 millions de yens.

## **Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables**

### **2.1 Principe d'établissement des comptes**

Les comptes de l'exercice clos ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables dans le respect des principes prévus par les articles 121-1 et 121-5 et suivants du Plan Comptable Général 2014. Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du

code de commerce, du décret comptable du 29/11/83 ainsi que le règlement ANC 2014-03 relatif à la réécriture du plan comptable général applicable à la clôture de l'exercice. La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses suivantes :

- continuité de l'exploitation ;
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre ; étant précisé que depuis le 31 décembre 2015, la Société a opté pour la méthode préférentielle consistant à imputer sur la prime d'émission les frais liés aux augmentations de capital intervenues au cours de l'exercice.
- indépendance des exercices.

L'hypothèse de la continuité d'exploitation a été retenue compte tenu de la capacité financière de la Société (trésorerie disponible) au regard de ses besoins de financement des 12 prochains mois.

Pour une meilleure compréhension des comptes présentés, les principaux modes et méthodes d'évaluation retenus sont précisés ci-après, notamment lorsque :

- un choix est offert par la législation ;
- une exception prévue par les textes est utilisée ;
- l'application d'une prescription comptable ne suffit pas pour donner une image fidèle ;
- il est dérogé aux prescriptions comptables.

## **2.2 Immobilisations incorporelles**

Les paiements effectués pour l'acquisition d'un portefeuille de produits sont comptabilisés en tant qu'« Autres Actifs incorporels » dès lors qu'ils répondent à la définition d'une immobilisation incorporelle, c'est-à-dire dès lors qu'il s'agit d'une ressource contrôlée, dont la Société attend des avantages économiques futurs, et qui est identifiable, c'est-à-dire séparable ou résultant de droits contractuels ou légaux.

Le premier critère de comptabilisation, relatif à la probabilité des avantages économiques futurs générés par l'immobilisation incorporelle, est présumé atteint pour les travaux de recherche et développement lorsqu'ils sont acquis séparément.

Dans ce cadre, les montants versés à des tiers sous forme de paiement initial ou de paiements d'étapes relatifs à des spécialités pharmaceutiques n'ayant pas encore obtenu d'autorisation de mise sur le marché sont comptabilisés à l'actif. Ces droits sont amortis linéairement, à partir de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, sur leur durée d'utilité. Les droits non amortis (avant AMM) font l'objet de tests de dépréciation selon les modalités définies à la note 2.5.

Les autres immobilisations incorporelles sont composées de logiciels.

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition ou à leur coût de production. Elles sont amorties linéairement sur la durée de leur utilisation par la société, soit :

Éléments	Durées d'amortissement
Licences et développement de Logiciels	1 à 3 ans

Les dépenses liées à l'enregistrement des brevets sont enregistrées en charges.

### 2.3 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires) ou à leur coût de production par l'entreprise.

Les éléments d'actif font l'objet de plans d'amortissement déterminés selon la durée réelle d'utilisation du bien.

Les durées et modes d'amortissement retenus sont principalement les suivants :

Éléments	Durées d'amortissement
Installations et agencements	5 à 10 ans – Linéaire
Matériel informatique	1 à 3 ans – Linéaire
Mobilier	5 ans – Linéaire

### 2.4 Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées essentiellement :

- Des titres de participation de la filiale japonaise créée en 2018 ;
- De dépôts de garantie versés dans le cadre de contrats de location simples des locaux français ;
- Du contrat de liquidité (partie trésorerie et partie « actions propres »).

### 2.5 Valeur recouvrable des actifs immobilisés

Les actifs ayant une durée d'utilité indéterminée ne sont pas amortis et sont soumis à un test annuel de dépréciation. Les actifs amortis sont soumis à un test de dépréciation chaque fois qu'il existe un indice interne ou externe montrant qu'un actif a pu perdre de sa valeur.

Le test de dépréciation consiste à comparer la valeur nette comptable de l'actif testé à sa valeur recouvrable. Le test est réalisé par groupes d'actifs.

Une perte de valeur est comptabilisée à concurrence de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif. La valeur recouvrable d'un actif correspond à sa juste valeur diminuée des coûts de cession ou sa valeur d'utilité, si celle-ci est supérieure.

Les tests de dépréciation sont réalisés à la clôture de l'exercice pour les actifs non amortis (qu'il existe un indice de perte de valeur ou non), sur la base de flux de trésorerie prévisionnels déterminés par la direction, selon la base des révisions de coûts de développement, de ventes et de coûts des ventes établies sur la durée de protection des brevets,

La juste valeur diminuée des coûts de sortie est le montant qui peut être obtenu de la vente d'un actif lors d'une transaction dans des conditions de concurrence normale entre des parties bien informées et consentantes.

La valeur d'utilité est la valeur actualisée des flux de trésorerie futurs estimés attendus de l'utilisation continue d'un actif et de sa sortie à la fin de sa durée d'utilité. La valeur d'utilité est déterminée à partir des flux de trésorerie estimés sur la base des plans ou budgets établis sur la base du plan de développement des actifs et des ventes qui en sont attendues, et actualisés en retenant des taux du marché à long terme après impôt qui reflètent les estimations du marché de la valeur temps de l'argent et les risques spécifiques des actifs. La valeur terminale est déterminée à partir de l'actualisation à l'infini du dernier flux de trésorerie du test.

Au 31 décembre 2018 :

- La Société ne possède aucun actif incorporel à durée de vie indéterminée. Toutefois, comme expliqué à la note 3, la Société a un portefeuille de produits reconnu, qui sera amorti dès l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché et qui ne présente aucun indice de perte de valeur.
- aucun actif non courant ne présente d'indice interne ou externe de perte de valeur.

## **2.6 Créances et comptes de régularisation**

Les créances sont évaluées à leur valeur nominale. Elles sont, le cas échéant, dépréciées au cas par cas par voie de provision pour tenir compte des difficultés de recouvrement auxquelles elles sont susceptibles de donner lieu.

Les autres créances comprennent la valeur nominale du crédit d'impôt recherche qui est enregistré à l'actif au cours de l'exercice d'acquisition correspondant à l'exercice au cours duquel des dépenses éligibles donnant naissance au crédit d'impôt ont été engagées.

Les comptes de régularisation actif correspondent aux charges constatées d'avance. Elles concernent les frais engagés dans l'activité courante de la Société.

## **2.7 Valeurs mobilières de placement**

Les valeurs mobilières de placement figurent à l'actif pour leur valeur d'acquisition.

Les provisions pour dépréciation éventuelle sont déterminées par comparaison entre la valeur d'acquisition et la valeur probable de réalisation.

## **2.8 Opérations en devises étrangères**

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération.

Les créances et dettes en devises étrangères existantes à la clôture de l'exercice sont converties au cours en vigueur à cette date.

La différence résultant de la conversion des dettes et créances en devises à ce dernier cours est inscrite au bilan dans les postes « écarts de conversion » actifs et passifs. Les écarts de conversion - actif font l'objet le cas échéant d'une provision pour risques et charges d'un montant équivalent.

## **2.9 Provisions pour risques et charges**

Ces provisions, enregistrées en conformité avec le règlement CRC N°2000-06, sont le cas échéant destinées à couvrir les risques et les charges que des événements en cours ou survenus rendent probables, dont le montant est quantifiable quant à leur objet, mais dont la réalisation, l'échéance ou le montant sont incertains.

## **2.10 Indemnité de départs à la retraite**

Les montants des paiements futurs correspondant aux avantages accordés aux salariés sont évalués selon une méthode actuarielle, en prenant des hypothèses concernant l'évolution des salaires, l'âge de départ à la retraite et la mortalité. Ces évaluations sont ensuite comptabilisées à leur valeur actuelle.

Ces engagements ne font pas l'objet de provision mais figurent dans les engagements hors bilan.

Cf. Note 19.1

## **2.11 Emprunts**

Les emprunts sont valorisés à leur valeur nominale. Les frais d'émission des emprunts sont immédiatement pris en charge.

Les intérêts courus sont comptabilisés au passif, au taux d'intérêt prévu dans le contrat.

## **2.12 Subventions publiques à recevoir**

### **Avances conditionnées**

Les avances reçues d'organismes publics pour le financement des activités de recherche de la société ou pour la prospection commerciale territoriale, dont les remboursements sont conditionnels, sont présentées au passif sous la rubrique « Autres fonds propres » et leurs caractéristiques sont détaillées en note 10.

En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré en subvention.

## **Subventions**

Les subventions reçues sont enregistrées dès que la créance correspondante devient certaine, compte tenu des conditions posées à l'octroi de la subvention.

Les subventions d'exploitation sont enregistrées en produits courants en tenant compte, le cas échéant, du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.

## **Crédit d'impôt recherche**

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'État français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis (dépenses de recherche auprès d'entreprises agréées, localisées en France ou, depuis le 1er janvier 2005, au sein de la Communauté Européenne ou dans un autre Etat partie à l'accord sur l'Espace Économique Européen et ayant conclu avec la France une convention fiscale contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

Le crédit d'impôt recherche est présenté dans le compte de résultat au crédit de la ligne « impôts sur les bénéfiques ».

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis sa création.

## **2.13 Chiffres d'affaires**

Le chiffre d'affaires correspond le cas échéant à la juste valeur de la contrepartie reçue ou à recevoir au titre des biens et des services vendus dans le cadre habituel des activités de la société. Il est présenté net de la taxe sur la valeur ajoutée, des retours de marchandises, des rabais et des remises.

Dans le cadre de ses activités ordinaires, la société peut conclure des accords de partenariat avec des groupes pharmaceutiques. La rémunération de ces contrats est en général basée sur :

- le paiement d'une prime à la signature ;
- la rémunération au forfait de développements spécifiques basée sur l'atteinte de jalons techniques ;
- la rémunération des efforts de recherche et développement ;
- les redevances sur ventes futures de produits.

Lorsque le contrat prévoit que la Société a encore des obligations à rendre dans le cadre du partenariat, les avances non remboursables sont différées et comptabilisées en chiffre d'affaires de façon étalée sur la période de l'accord de collaboration.

Les paiements d'étape représentent des montants reçus de partenaires au titre de ces accords de collaboration. Leur perception dépend de la réalisation de certains objectifs de développement, réglementaires ou commerciaux. Les paiements d'étape sont comptabilisés en résultat lorsque le fait générateur est avéré et qu'il n'existe plus de conditions suspensives à leur règlement. Les faits générateurs peuvent être des étapes de développement, ou encore des étapes réglementaires ou la commercialisation de produits issus des travaux de développement réalisés dans le cadre de l'accord.

## **2.14 Informations sectorielles**

La Société opère sur un seul segment : le développement de molécules innovantes pour le traitement des maladies métaboliques, en particulier le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH).

## **2.15 Frais de recherche et développement**

Les frais de recherche et développement sont enregistrés en charges.

Le montant des frais de recherche engagé au cours de l'exercice 2018 s'élève à environ 51 M€.

## **2.16 Résultat financier**

Le résultat financier correspond principalement aux intérêts d'emprunts, aux produits de VMP et comptes à termes, et aux pertes et gains de changes.

## **2.17 Résultat exceptionnel**

Les charges et produits hors activités ordinaires de la Société constituent le résultat exceptionnel.

## **2.18 Résultat par action**

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat attribuable aux porteurs d'actions de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de la période.

Le résultat dilué par action est déterminé en ajustant le résultat attribuable aux porteurs d'actions ordinaires et le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives.

Si la prise en compte pour le calcul du résultat dilué par action des instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, options de souscriptions d'actions, BSPCE, actions gratuites) ne génère pas d'effet dilutif, ces instruments ne sont pas pris en compte.

### Note 3 : Immobilisations incorporelles, corporelles et financières

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2017	Acquisitions	Sorties	Reclassements	31/12/2018
Frais d'établissement et de développement					
Autres postes d'immobilisations incorporelles	2	16 578			16 580
<b>Total immobilisations incorporelles</b>	<b>2</b>	<b>16 578</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>16 580</b>
Installations techniques, matériel et outillages industriels					0
Installations générales, agencements, aménagements	111	128			239
Matériel de transport	0				0
Matériel de bureau, informatique, mobilier	143	83			226
Immobilisations corporelles en cours	0				0
<b>Total immobilisations corporelles</b>	<b>254</b>	<b>210</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>464</b>
Actions propres	163	154			317
Dépôt contrat de liquidité	130				130
Autres immobilisations financières	227	112	52		287
<b>Total immobilisations financières</b>	<b>519</b>	<b>266</b>	<b>52</b>	<b>0</b>	<b>733</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>775</b>	<b>17 054</b>	<b>52</b>	<b>0</b>	<b>17 778</b>

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en K€)	31/12/2017	Dotations	Reprises	Reclassements	31/12/2018	Valeurs nettes 31/12/2018
Frais d'établissement et de développement						
Autres postes d'immobilisations incorporelles	2	2			4	16 577
<b>Total immobilisations incorporelles</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>16 577</b>
Installations techniques, matériel et outillages industriels	0				0	0
Installations générales, agencements, aménagements	27	20			47	192
Matériel de transport	0				0	0
Matériel de bureau, informatique, mobilier	84	39			122	103
Immobilisations corporelles en cours	0				0	0
<b>Total immobilisations corporelles</b>	<b>111</b>	<b>59</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>169</b>	<b>295</b>
Actions propres	0				0	317
Titres de participation	0	154			154	-24
Autres immobilisations financières	2	13	2		13	274
<b>Total immobilisations financières</b>	<b>2</b>	<b>167</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>167</b>	<b>566</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>114</b>	<b>227</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>340</b>	<b>17 438</b>

En 2018, dans le cadre du contrat signé avec DeuteRx (voir note 1.2) la Société a acquis un candidat médicament innovant en développement clinique pour le traitement de la NASH (le DRX-065), ainsi que d'autres programmes pour le traitement de maladies métaboliques pour 15 780 K€ dont 8 914 K€ versés en actions et 8 millions de dollars (6 866K€) versés en trésorerie. Cette acquisition est comptabilisée pour un montant de 16 572 K€, qui inclut 791 K€ de frais d'acquisition.

La mise en œuvre des tests de dépréciation décrits en note 2.5 n'a conduit à constater aucune dépréciation sur les exercices présentés. Dans le cadre des tests de sensibilité, la société n'a pas identifié de variation des hypothèses clés susceptible de conduire à constater une dépréciation, la valeur actualisée des flux liés au projet activé étant très supérieure à la valeur comptable des actifs liés au projet. Les principales hypothèses retenues sont :

- Un taux d'actualisation s'élevant à 11% ;
- Une projection de flux de 15 années

En raison des risques et incertitudes liés au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis pour aucun des projets de développement en cours. Par conséquent, la totalité des coûts encourus par la Société est comptabilisée en charges.

La Société ne détient aucun contrat de location financement.

#### **Note 4 : Créances**

Les tableaux ci-après détaillent les composantes des postes « Créances » au 31 décembre 2018 ainsi que leur ventilation à un an au plus ou plus d'un an :

Les créances clients (17 545 K€) correspondent à hauteur de 17 500K€ à la refacturation à Sumitomo Dainippon Pharma de frais de recherche engagés dans le cadre du programme TIMES de phase 3 de l'Imeglimine au Japon, dont le montant est comptabilisé selon l'avancement des coûts du programme.

En l'absence de résultat imposable, et d'impôt sur les Sociétés au moins égal au montant de la créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche (« CIR »), le montant non imputé sur la dette d'IS est remboursable l'année suivant celle de sa constatation lorsque la société a le statut de PME au sens européen.

Les créances de TVA concernent principalement de la TVA déductible ainsi que des demandes de remboursement de TVA.

Les avances et acomptes versés correspondent principalement à la redevance versée à Merck Serono faisant suite à la signature du contrat de partenariat avec Sumitomo Dainippon Pharma (voir note 19.5). Son traitement comptable suit celui des contrats de louage de brevet. Ainsi, la reconnaissance en charge d'exploitation se fait au fur et à mesure du revenu reconnu. Ce poste comprend également des avances et acomptes versés à des fournisseurs réalisant des prestations de recherche et de développement.

Les autres créances fiscales correspondent à hauteur de 382 K€ à un paiement réalisé par la Société suite à une notification fiscale contestée par la Société. L'analyse menée par la Société permet de considérer comme raisonnable son droit à récupérer les sommes versées. Ainsi, aucune provision n'a été comptabilisée à ce titre.

ETATS DES CREANCES (Montants en K€)	31/12/2018		
	Montant Brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
<b>De l'actif immobilisé</b>			
Autres immobilisations financières	579		579
<b>Total de l'actif immobilisé</b>	<b>579</b>	<b>0</b>	<b>579</b>
<b>De l'actif circulant</b>			
Créances clients	17 546	17 546	
Personnel et comptes rattachés			
Etat - Crédit Impôt Recherche	3 552	3 552	
Taxe sur la valeur ajoutée	931	931	
Avances et acomptes	3 061	3 061	
Subvention à recevoir	0	0	
Avoir à recevoir	81	81	
Autres créances	870	870	
<b>Total de l'actif circulant</b>	<b>26 039</b>	<b>26 039</b>	<b>0</b>
Charges constatées d'avance	1 081	1 081	
<b>Total général</b>	<b>27 700</b>	<b>27 120</b>	<b>579</b>

### Note 5 : Valeurs mobilières de placement et trésorerie

Les comptes de trésorerie comprennent des comptes à terme.

Le tableau ci-dessous présente le détail des valeurs mobilières de placement et de la trésorerie nette :

VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT ET TRÉSORERIE NETTE (Montants en euros)	31/12/2018		31/12/2017	
	Valeur comptable	Valeur vé nale	Valeur comptable	Valeur vé nale
SICAV Monétaire	0	0	0	108
Comptes à terme	59 445		50 019	
Comptes bancaires et caisse	7 127		4 145	
Concours bancaires courants	0		-751	
<b>Total Valeurs Mobilières de Placement et Trésorerie nette</b>	<b>66 571</b>		<b>53 412</b>	

### Note 6 : Emprunts et dettes financières divers

Dans le cadre du contrat Roivant Sciences, la Société a reçu un versement initial de 35 millions de dollars et s'est par ailleurs engagée à contribuer au financement du développement de l'Imeglimine aux Etats Unis et en Europe à hauteur de 25 millions de dollars. La part du versement initial ayant pour contrepartie l'obligation de participation au financement du programme de développement de Roivant a été traitée comme une dette. Le solde restant à payer à la clôture, s'élevant à 13 646 milliers d'euros, est intégralement classé en dettes financières.

Ce contrat prévoit que, jusqu'au paiement complet par la Société de son obligation de participer au financement du programme de développement de Roivant, et dans l'hypothèse où la trésorerie immédiatement disponible de la Société, minorée des décaissements prévus sous 30 jours, serait inférieure à 3 fois le montant de cette obligation résiduelle, ceci pendant au moins 10 jours

consécutifs, alors, la Société serait tenue d'établir une lettre de crédit irrévocable auprès d'une banque de premier rang au bénéfice de Roivant, pour le montant résiduel de cette obligation calculé à cette date. Roivant pourra remettre cette lettre de crédit à l'encaissement si la Société est défaillante dans le remboursement de son obligation, ou en cas de rupture du contrat à l'initiative de Roivant et dans certaines conditions. Si la Société ne peut obtenir de Lettre de Crédit, ou si celle-ci est annulée, alors, les sommes dues à Roivant par la Société à cette date seront immédiatement exigibles.

A la date de clôture, la Société respecte les termes du contrat sur la base de ses soldes de trésorerie disponible qui s'élèvent à 66 571 milliers d'euros.

## Note 7 : Charges constatées d'avance

Le montant des charges constatées d'avance par nature s'analyse comme suit :

<b>CHARGES CONSTATEES D'AVANCE (Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
Locations immobilières	66	40
Assurances	258	89
Redevances, abonnements	55	35
Etudes	606	220
Frais de déplacement	92	45
Divers	4	123
<b>Total des charges constatées d'avance</b>	<b>1 081</b>	<b>552</b>

## Note 8 : Capitaux propres

### Note 8.1 : Variations des capitaux propres

La variation des capitaux propres s'analyse comme suit :

	Capital Nombre d'actions	Capital	Primes d'émission	Réserves	Report à nouveau	Résultat	Capitaux propres
<b>POXEL</b>							
<b>Variation des capitaux propres</b>							
<b>Montant en K€</b>							
<b>Au 31 décembre 2016</b>	<b>22 950 228</b>	<b>459</b>	<b>92 057</b>	<b>16 643</b>	<b>-46 775</b>	<b>-22 888</b>	<b>39 497</b>
Affectation du résultat 2016					-22 888	22 888	0
Résultat net 2017						-12 054	-12 054
Dividendes							0
Emission d'actions	177 200	4	542				546
Frais sur émission d'actions							0
Emission de BSA			24				24
Autres							0
<b>Au 31 décembre 2017</b>	<b>23 127 428</b>	<b>463</b>	<b>92 623</b>	<b>16 643</b>	<b>-69 662</b>	<b>-12 054</b>	<b>28 012</b>
Affectation du résultat 2017					-12 054	12 054	0
Résultat net 2018						11 400	11 400
Dividendes							0
Emission d'actions	2 729 399	55	21 046				21 101
Frais sur émission d'actions			-41				-41
Emission de BSA			41				41
Autres							0
<b>Au 31 décembre 2018</b>	<b>25 856 827</b>	<b>517</b>	<b>113 669</b>	<b>16 643</b>	<b>-81 717</b>	<b>11 400</b>	<b>60 513</b>

## Note 8.2 : Composition du capital social et détail par catégories d'actions

Le capital au 31 décembre 2018 s'élevé à 517 136,84€, divisé en 25 856 827 actions ordinaires de 0,02€ de valeur nominale chacune, entièrement libérées, après prise en compte des différentes augmentations de capital intervenues en 2018, présentées dans la note 1.2 (création de 2 729 399 actions).

COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL	31/12/2018	31/12/2017	31/12/2016
Capital (en euros)	517 137	462 549	459 005
Nombre d'actions	25 856 827	23 127 428	22 950 228
Valeur nominale (en euros)	0,02 €	0,02 €	0,02 €

## Note 8.3 : Historique du capital social

Date	Nature des opérations	Mouvements sur le Capital en €	Prime d'émission en € * **	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale en €	Capital social en €
<b>Au 31 décembre 2016</b>		<b>459 005</b>	<b>112 993 977</b>	<b>3 467 834</b>	<b>22 950 228</b>	<b>0,02</b>	<b>459 005</b>
Janvier 2017	Exercice BSPCE salarié	880	109 120	44 000	22 994 228		459 885
Mai 2017	Exercice BSPCE salarié	800	127 200	40 000	23 034 228		460 685
Juin 2017	Souscriptions de BSA/BSPCE				23 034 228		460 685
Oct 2017	Exercice BSA	1 800	298 215	90 000	23 124 228		462 485
Nov 2017	Exercice BSPCE salarié	64	7 936	3 200	23 127 428		462 549
<b>Au 31 décembre 2017</b>		<b>462 549</b>	<b>113 536 448</b>	<b>177 200</b>	<b>23 127 428</b>	<b>0,02</b>	<b>462 549</b>
Février 2018	Augmentation de capital Roivant	28 628	12 138 264	1 431 399	24 558 827		491 177
Mai 2018	Exercice BSPCE salarié	160	19 840	8 000	24 566 827		491 337
Août 2018	Augmentation de capital DeuteRx	25 800	8 888 100	1 290 000	25 856 827		517 137
	Souscriptions de BSA/BSPCE		40 575		25 856 827		517 137
<b>Au 31 décembre 2018</b>		<b>517 137</b>	<b>134 623 227</b>	<b>2 729 399</b>	<b>25 856 827</b>	<b>0,02</b>	<b>517 137</b>

\* Prime d'émission a été affectée à un compte de réserve indisponible spéciale.

\*\* les frais d'augmentation de capital imputés sur la prime d'émission ne sont pas présentés dans ce tableau

## Note 8.4 : Distribution de dividendes

La société n'a procédé à aucune distribution de dividendes au cours des exercices clos aux 31 décembre 2017 et 2018.

## Note 9 : Instruments de capitaux propres

### Note 9.1 : Bons de souscriptions d'actions

Date d'attribution	Type	Nombre de bons émis	Nombre d'options caducs	Nombre d'options en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre*	Prix d'exercice en €*	Durée d'exercice
CA du 5 juillet 2010	BSA administrateurs	4 500	0	0	0	3,33 €	10 ans
<b>Au 31 décembre 2010</b>		<b>4 500</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>		
<b>Au 31 décembre 2011</b>		<b>4 500</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>		
<b>Au 31 décembre 2012</b>		<b>4 500</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>		
CA du 20 février 2013	BSA 31/10/2012	2 500	0	2 500	50 000	4,00 €	10 ans
<b>Au 31 décembre 2013</b>		<b>7 000</b>	<b>0</b>	<b>2 500</b>	<b>50 000</b>		
CA du 12 mars 2014	BSA 31/10/2012	2 500	0	2 500	50 000	4,00 €	10 ans
<b>Au 31 décembre 2014</b>		<b>9 500</b>	<b>0</b>	<b>5 000</b>	<b>100 000</b>		
CA du 8 janvier 2015	BSA 25-07-2014	42 500	0	42 500	42 500	4,00 €	10 ans
CA du 29 avril 2015	BSA 16-06-2015	42 500	0	42 500	42 500	9,37 €	10 ans
CA du 7 mai 2015	BSA 16-06-2015	240 000	0	240 000	240 000	9,62 €	10 ans
<b>Au 31 décembre 2015</b>		<b>334 500</b>	<b>0</b>	<b>330 000</b>	<b>425 000</b>		
CA du 29 janvier 2016	BSA 29-01-2016	42 500	0	42 500	42 500	9,05 €	10 ans
CA du 29 janvier 2016	BSA 29-01-2016	42 500	0	42 500	42 500	9,05 €	10 ans
CA du 31 mars 2016	BSA 29-01-2016	42 500	0	42 500	42 500	9,26 €	10 ans
<b>Au 31 décembre 2016</b>		<b>462 000</b>	<b>0</b>	<b>457 500</b>	<b>552 500</b>		
CA du 27 janvier 2017	BSA 27-01-2017	62 500	0	62 500	62 500	7,17 €	10 ans
CA du 30 juin 2017	BSA 30-06-2017	25 000	0	25 000	25 000	6,90 €	10 ans
<b>Au 31 décembre 2017</b>		<b>549 500</b>	<b>0</b>	<b>545 000</b>	<b>640 000</b>		
CA du 25 janvier 2018	BSA 2018	90 000	0	90 000	90 000	6,60 €	10 ans
<b>Au 31 décembre 2018</b>		<b>639 500</b>	<b>0</b>	<b>635 000</b>	<b>730 000</b>		

\* Après division du nominal par 20

## Note 9.2 : Bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises

Date d'attribution	Type	Nombre de bons émis	Nombre d'options caducs /exercées	Nombre d'options en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre*	Prix d'exercice en €*	Durée d'exercice
CA du 20 juin 2010	BCE 10-06-2010-1	5 000	3 310	1 690	33 800	2,50 €	10 ans
CA du 17 décembre 2010	BCE 10-06-2010-2	3 000	3 000	0	0	2,50 €	10 ans
<b>Au 31 décembre 2010</b>		<b>8 000</b>	<b>6 310</b>	<b>1 690</b>	<b>33 800</b>		
CA du 20 septembre 2011	BCE 10-06-2010-2	1 500	0	1 500	30 000	2,50 €	10 ans
<b>Au 31 décembre 2011</b>		<b>9 500</b>	<b>6 310</b>	<b>3 190</b>	<b>63 800</b>		
<b>Au 31 décembre 2012</b>		<b>9 500</b>	<b>6 310</b>	<b>3 190</b>	<b>63 800</b>		
<b>Au 31 décembre 2013</b>		<b>9 500</b>	<b>6 310</b>	<b>3 190</b>	<b>63 800</b>		
CA du 12 mars 2014	BCE 31-10-2012	5 000	2 300	2 700	54 000	3,20 €	10 ans
<b>Au 31 décembre 2014</b>		<b>14 500</b>	<b>8 610</b>	<b>5 890</b>	<b>117 800</b>		
<b>Au 31 décembre 2015</b>		<b>14 500</b>	<b>8 610</b>	<b>5 890</b>	<b>117 800</b>		
CA du 29 juillet 2016	BSPCE 29-07-2016	45 000	45 000	0	0	8,45 €	10 ans
<b>Au 31 décembre 2016</b>		<b>59 500</b>	<b>53 610</b>	<b>5 890</b>	<b>117 800</b>		
CA du 31 mars 2017	BSPCE 31-03-2017	100 000	0	100 000	100 000	5,91 €	10 ans
CA du 30 juin 2017	BSPCE 2017-2	177 500	15 000	162 500	162 500	7,26 €	10 ans
CA du 21 septembre 2017	BSPCE 2017-3	15 000	0	15 000	15 000	6,01 €	10 ans
<b>Au 31 décembre 2017</b>		<b>352 000</b>	<b>68 610</b>	<b>283 390</b>	<b>395 300</b>		
<b>Au 31 décembre 2018</b>		<b>352 000</b>	<b>68 610</b>	<b>283 390</b>	<b>395 300</b>		10 ans

\* Après division du nominal par 20

## Note 9.3 : Stock-options

Date d'attribution	Type	Nombre de bons émis	Nombre d'options caducs	Nombre d'options en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre	Prix d'exercice en €	Durée d'exercice
CA du 31 mars 2016	Stock Options	80 000	0	80 000	80 000	12,55 €	10 ans
CA du 23 novembre 2016	Stock Options	150 000	0	150 000	150 000	6,47 €	10 ans
<b>Au 31 décembre 2016</b>		<b>230 000</b>	<b>0</b>	<b>230 000</b>	<b>230 000</b>		
CA du 27 janvier 2017	Stock Options	12 500	0	12 500	12 500	6,76 €	10 ans
CA du 27 janvier 2017	Stock Options	185 000	0	185 000	185 000	6,76 €	10 ans
CA du 30 juin 2017	Stock Options	97 500	5 000	92 500	92 500	6,61 €	10 ans
<b>Au 31 décembre 2017</b>		<b>525 000</b>	<b>5 000</b>	<b>520 000</b>	<b>520 000</b>		
CA du 25 janvier 2018	Stock Options	215 000	7 500	207 500	207 500	6,79 €	10 ans
CA du 27 septembre 2018	Stock Options	130 000	0	130 000	130 000	6,82 €	10 ans
<b>Au 31 décembre 2018</b>		<b>870 000</b>	<b>12 500</b>	<b>857 500</b>	<b>857 500</b>		

## Note 9.4 : Actions gratuites

Date d'attribution	Type	Nombre d'AGA émises	Nombre d'AGA caduques	Nombre d'AGA attribuées définitivement	Nombre d'AGA en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre	Prix d'exercice	Durée d'exercice
<b>Au 31 décembre 2017</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>			
CA du 25 janvier 2018	Actions gratuites	126 500	5 750	0	120 750	120 750	N/A	N/A

## Note 9.5 : Instruments de capitaux propres attribués à des dirigeants

BSA, BSPCE et Stock-Options						
Nom du bénéficiaire*	Nature de l'instrument	AGA, BSA et SO émis attribués et souscrits	AGA, BSA et SO attribués et susceptibles d'être souscrits	AGA, BSA et OS exerçables à la clôture par l'écoulement du temps	AGA, BSA et SO exerçables sous conditions	Décision d'émission et d'attribution des BSA et SO
Thomas Kuhn	Actions gratuites	33 300	22 200	11 100	0	25-janv-18
Pierre Legault	SO	30 000	30 000	0	0	25-janv-18
Pierre Legault	SO	12 500	0	12 500	0	27-janv-17
Thomas Kuhn	BSPCE	50 000	33 333	16 667	0	30-juin-17
Pierre Legault	BSA	42 500	14 167	28 333	0	29-janv-16
Pierre Legault	BSA	42 500	14 167	28 333	0	31-mars-16
Pierre Legault	SO	150 000	50 000	100 000	0	23-nov-16
Thierry Hercend	BSA	1 875	0	1 875	0	CA du 12 mars 2014
Thierry Hercend	BSA	1 000	0	1 000	0	CA du 20 février 2013
Thierry Hercend	BSA	4 500	0	4 500	0	CA du 5 juillet 2010
Thierry Hercend	BSA	1 875	0	1 875	0	CA du 12 mars 2014
Thierry Hercend	BSA	1 000	0	1 000	0	CA du 20 février 2013
Thierry Hercend	BSA	4 500	0	4 500	0	CA du 5 juillet 2010
Thierry Hercend	BSA	1 000	0	1 000	0	CA du 20 février 2013
Thierry Hercend	BSA	4 500	0	4 500	0	CA du 5 juillet 2010
Thierry Hercend	BSA	4 500	0	4 500	0	CA du 5 juillet 2010
Thierry Hercend	BSA	4 500	0	4 500	0	CA du 5 juillet 2010

\* Thierry Hercend était président du conseil d'administration jusqu'au 31 mars 2016. Pierre Legault est devenu président le 1er avril 2016.

## Note 10 : Provisions pour risques et charges et provisions pour dépréciation

### Litiges et passifs

La société peut être impliquée dans des procédures judiciaires, administratives ou réglementaires dans le cours normal de son activité. Une provision est enregistrée par la société dès lors qu'il existe une probabilité suffisante que de tels litiges entraîneront des coûts à la charge de la société.

En 2017, la Société avait constitué une provision de 83K€ au titre des risques sociaux et fiscaux. En 2018, cette provision a fait l'objet d'une reprise d'un montant de 65K€ correspondant à une rectification de l'administration fiscale non contestée par la Société.

Par ailleurs, au 31 décembre 2018, la société a comptabilisé une provision pour perte de change pour un montant de 1 037 K€.

### Note 11 : Avances conditionnées

Les autres fonds propres sont composés d'avances remboursables accordées par des organismes publics (Bpifrance Financement) ainsi que de subventions dont l'attribution définitive était conditionnée.

Le tableau ci-dessous présente la composition et l'évolution des autres fonds propres :

EVOLUTION DES AVANCES REMBOURSABLES (Montant en K€)	Avances remboursables		Total
	PXL770	Imeglimine (Nouvelle Formulation)	
<b>Au 31 décembre 2016</b>	<b>118</b>	<b>826</b>	<b>944</b>
(+) Encaissement			0
(-) Remboursement	-73	-69	-142
(+/-) Autres mouvements			0
<b>Au 31 décembre 2017</b>	<b>45</b>	<b>757</b>	<b>803</b>
(+) Encaissement			0
(-) Remboursement	-45	-143	-188
(+/-) Autres mouvements			0
<b>Au 31 décembre 2018</b>	<b>0</b>	<b>615</b>	<b>615</b>

#### **Avance remboursable Bpifrance Financement / FEDER – PXL770**

Le 31 août 2011, la Société a obtenu de la part de Bpifrance Financement une aide sur fonds FEDER, remboursable et ne portant pas intérêt, d'un montant maximum de 250 K€ dans le cadre du « développement et sélection d'un nouveau médicament activateur AMPK pour traitement du diabète ».

Suite au succès technique du projet, le remboursement de cette aide à l'innovation a été réalisée selon un échancier qui a débuté en 2013 et qui s'est achevé au cours de l'exercice 2018.

#### **Avance remboursable Bpifrance Financement Innovation – Imeglimine (New Formulation)**

En octobre 2011, la Société a obtenu de la part de Bpifrance Financement une aide à l'innovation remboursable de 950 K€ ne portant pas intérêt pour le « la mise au point d'une nouvelle formulation d'Imeglimine pour le traitement du diabète ».

Les versements de Bpifrance Financement sont échelonnés entre la signature du contrat et la fin du projet, les principales étapes étant :

- premier versement de 700 K € le 16 janvier 2012 ;
- le solde, limité à 150 K€, le 2 septembre 2016.

Suite au succès technique du projet, le remboursement de cette aide à l'innovation a débuté selon les modalités suivantes :

- 12 K€ pour les deux derniers trimestres 2016 ;
- 12 K€ pour les deux premiers trimestres 2017 et 22 500 € pour les 2 trimestres suivants ;
- 22 K€ pour les deux premiers trimestres 2018 et 48 750 € pour les 2 trimestres suivants ;
- 49 K€ pour les deux premiers trimestres 2019 et 71 250 € pour les 2 trimestres suivants ;
- 71 K€ pour les deux premiers trimestres 2020 et 83 000 € pour les 2 trimestres suivants ;
- le solde en 2021.

## Note 12 : Échéances des dettes et Autres fonds propres à la clôture

ETATS DES DETTES (Montants en K€)	31/12/2018			
	Montant Brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
<b>Avances conditionnées (autres fonds propres)</b>	<b>615</b>	<b>240</b>	<b>375</b>	
<b>Dettes financières</b>				
Emprunt et dettes financières divers	13 646	13 646		
Emprunt et dettes auprès des établissements de crédit	8	8		
<b>Total des dettes financières</b>	<b>13 654</b>	<b>13 654</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Dettes d'exploitation</b>				
Fournisseurs et comptes rattachés	21 250	21 250		
Personnel et comptes rattachés	138	138		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	1 008	1 008		
TVA, autres impôts, taxes et versements assimilés	5	5		
Produits constatés d'avance	12 086	11 388	698	
<b>Total des dettes d'exploitation</b>	<b>34 486</b>	<b>33 788</b>	<b>698</b>	<b>0</b>
<b>Total général</b>	<b>48 756</b>	<b>47 683</b>	<b>1 073</b>	<b>0</b>

La société n'a pas recours aux effets de commerce pour le règlement de ses fournisseurs.

Les produits constatés d'avances ont été comptabilisés dans le cadre du contrat conclu avec Sumitomo Dainippon Pharma.

Les produits différés concernent le paiement initial reçu au titre du contrat Sumitomo Dainippon Pharma, qui est reconnu à l'avancement des coûts du programme TIMES de phase 3 pour l'Imeglimine au Japon (voir note 17).

Dans le cadre du contrat Roivant Sciences, la Société s'est engagée à contribuer au financement du développement de l'Imeglimine aux Etats Unis et en Europe à hauteur de 25 millions de dollars. Cet engagement est comptabilisé en dettes financières (voir note 6).

## Note 13 : Détail des charges à payer

Les charges à payer s'analysent comme suit :

<b>DETAIL DES CHARGES A PAYER (Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
<b>Dettes financières</b>		
Intérêts courus		
<b>Dettes fournisseurs et comptes rattachés</b>		
Fournisseurs - Factures non parvenues	12 091	5 758
<b>Total dettes fournisseurs et comptes rattachés</b>	<b>12 091</b>	<b>5 758</b>
<b>Dettes fiscales et sociales</b>		
Personnel - provision congés payés	138	108
Personnel charges à payer	372	356
Charges sociales à payer	186	181
Etat - charges à payer	245	37
<b>Total des dettes fiscales et sociales</b>	<b>941</b>	<b>683</b>
Autres dettes	0	95
<b>Total autres dettes</b>	<b>0</b>	<b>95</b>
<b>Total général</b>	<b>13 032</b>	<b>6 536</b>

## Note 14 : Résultat d'exploitation

### 14.1 : Chiffre d'affaires

<b>CHIFFRE D'AFFAIRES ET PRODUITS OPERATIONNELS (Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
<b>Chiffre d'affaires</b>	<b>74 599</b>	<b>8 579</b>
Contrat Sumitomo	66 088	8 579
Contrat Roivant	8 192	
Management fees	318	
Contrat Enyo	0	0

En 2018, le chiffre d'affaires reflète le contrat signé avec Sumitomo Dainippon Pharma en octobre 2017 et le contrat signé avec Roivant Sciences GmbH en février 2018 (voir évènements marquants de l'exercice).

Au 31 décembre 2017, le chiffre d'affaires reconnu est lié au contrat Sumitomo.

#### Traitement comptable du contrat Roivant Sciences GmbH :

Le 9 février 2018, la Société a conclu avec Roivant Sciences GmbH (« Roivant ») un contrat exclusif portant sur le développement et la commercialisation de l'Imeglimine, candidat médicament par voie orale développé par la Société pour le traitement du diabète de type 2, aux États-Unis, en Europe et dans les autres pays non couverts par le partenariat existant en Asie de l'Est et du Sud-Est entre la Société et Sumitomo Dainippon Pharma (voir note 4.1).

Ce contrat s'analyse comme une cession de licence exclusive pour l'Imeglimine à Roivant.

Le prix du contrat à la date de transaction a été évalué à 10 millions de dollars. Ce prix se compose d'un paiement fixe non remboursable d'un montant de 35 millions de dollars, déduction faite d'un montant de 25 millions de dollars consenti par la Société sous la forme d'un engagement ferme à participer au financement du programme de développement de Roivant.

Ce montant a donc été comptabilisé en totalité à la date de signature du contrat, car son versement est certain et la société a rempli ses obligations à cette date.

La part du versement initial ayant pour contrepartie l'obligation de participation au financement du programme de développement de Roivant a été traitée comme une dette. Le solde restant à payer à la clôture, s'élevant à 13 646 milliers d'euros, est intégralement classé en dettes financières (voir note 6). L'accord de licence prévoit également des paiements d'étapes de développement, réglementaires et commerciales. Leur versement n'est pas certain au 31 décembre 2018. Par conséquent, ils ne sont pas comptabilisés à cette date.

#### **Traitement comptable du contrat Sumitomo :**

En octobre 2017, la Société a signé un accord de partenariat avec la Société Sumitomo Dainippon Pharma (cf. note 1.2), aux termes duquel les deux sociétés co-développeront l'Imeglimine pour le traitement du diabète de type 2 au Japon. Sumitomo Dainippon Pharma financera les coûts externes de phase 3 et de commercialisation.

Ce contrat prévoit :

- que la Société bénéficie d'un paiement initial de 36 031 K€, qui rémunère la licence et les droits exclusifs accordés à Sumitomo Dainippon Pharma ainsi que le co-développement ;
- que la Société bénéficie du remboursement des frais de développements externes engagés dans le cadre de la phase 3 et dans les conditions prévues au contrat.

La Société étant engagé à réaliser des travaux dans le cadre du co-développement avec Sumitomo Dainippon Pharma, le produit généré par le paiement initial n'est pas acquis sur l'exercice et sa reconnaissance est différée sur la durée prévue au contrat

La reconnaissance de ce revenu se fait à l'avancement des coûts directs, sur la base de l'estimation des coûts directs attendus sur la durée du contrat, méthode qui représente le mieux l'avancement des travaux. La société s'attend à réaliser une marge positive sur ce contrat. Dans le cas contraire une perte à terminaison aurait été constatée.

Ainsi :

- le paiement initial est comptabilisé en chiffre d'affaires et est étalé sur la durée du développement prévu au contrat (3 ans), sur la base de l'avancement des coûts directs engagés sur le programme.
- Les refacturations sont comptabilisées en chiffre d'affaires, à hauteur des frais encourus, sur la même période que celle de l'engagement des frais.

Au titre des exercices 2017 et 2018, le chiffre d'affaires relatif à ce contrat s'élève respectivement à 8 579 K€ et 66 088 K€ dont :

- 1 729 K€ et 22 215 K€ au titre de l'étalement du paiement initial reçu par la Société, le solde de 34 302 K€ en 2017 et 12 086 K€ en 2018 étant reconnu en produits différés ;
  - 6 848 K€ et 43 872 K€ au titre de la refacturation à Sumitomo Dainippon Pharma des coûts de développement de phase 3 de l'Imeglimine au Japon et des factures à émettre dans ce cadre.

Ce contrat prévoit également des paiements relatifs à l'atteinte d'objectifs de développement et de ventes. Aucune étape n'ayant été atteinte à la clôture, aucun produit n'est reconnu à ce titre au 31 décembre 2018.

#### 14.2 : Transfert de charges

Les transferts de charges sont constitués des avantages en nature.

<b>TRANSFERT DE CHARGES (Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
Avantages en nature	14	6
Reprise de provisions	66	
<b>Total des transferts de charges</b>	<b>79</b>	<b>6</b>

#### 14.3 : Charges d'exploitation

##### Charges externes

Les charges externes se décomposent de la manière suivante :

<b>Charges externes (Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
Sous-traitance, études et recherches	51 028	13 576
Rémunérations Interm. Honoraires	3 222	2 261
Personnel détaché	1 492	1 802
Déplacements, Missions et Réceptions	1 219	904
Honoraires propriété intellectuelle	251	340
Autres charges	959	616
<b>Total</b>	<b>58 171</b>	<b>19 499</b>

Les dépenses de recherche et développement reflètent principalement les études sur les projets Imeglimine et PXL770. La Société fait réaliser ses études au travers de son réseau de prestataires de service sous-traitants. La rémunération de ces contrats constitue l'essentiel de ses charges d'exploitation en matière de recherche.

L'essentiel de l'augmentation des coûts de sous-traitance est lié au programme TIMES au titre duquel des dépenses de 46 M€ ont été exposées en 2018. Ce montant comprend également la redevance à reverser à Merck Serono dans le cadre de la signature du contrat avec Roivant Sciences GmbH, provisionnée selon la meilleure estimation de la Société à la date d'arrêté des comptes annuels. (ce point constitue un passif éventuel, mentionné en note 20.4)

## Impôts et taxes

Les impôts et taxes correspondent principalement à la CET.

## Frais de personnel

Les frais de personnel se décomposent de la manière suivante :

Frais de personnel (Montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Salaires	2 421	2 090
Charges sociales	1 164	937
<b>Total</b>	<b>3 585</b>	<b>3 027</b>

L'évolution des charges de personnel est principalement liée au renforcement des équipes de recherche clinique.

Le CICE est utilisé pour améliorer la compétitivité de la Société et ainsi lui permettre de réaliser des efforts en matière d'investissement, de recherche, d'innovation, de formation et de recrutement.

## Autres charges

Autres charges (Montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Licence	4 509	258
Redevance de licence	171	96
Jetons de présence	333	362
Divers	759	14
<b>Total</b>	<b>5 773</b>	<b>730</b>

## Note 15 : Produits et charges financiers

PRODUITS FINANCIERS (Montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Intérêts	368	63
Produits financiers de participation	1	0
Gains de change	2 401	0
<b>Total des produits financiers</b>	<b>2 770</b>	<b>64</b>

CHARGES FINANCIERES (Montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Dotations aux provisions pour risques	1 506	0
Pertes de change	738	398
Charges d'intérêts	0	13
Autres charges financières	0	2
<b>Total des charges financières</b>	<b>2 244</b>	<b>413</b>

## Note 16 : Produits et charges exceptionnels

<b>PRODUITS EXCEPTIONNELS (Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
Boni sur cession d'actions propres	68	147
Produits sur exercice antérieur	2	
<b>Total des produits exceptionnels</b>	<b>70</b>	<b>147</b>

<b>CHARGES EXCEPTIONNELLES (Montants en K€)</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
Mali sur cession d'actions propres	75	94
Amortissement exceptionnel des immob.	13	2
Autres charges exceptionnelles	0	0
<b>Total des charges exceptionnelles</b>	<b>88</b>	<b>96</b>

## Note 17 : Impôts sur les bénéfices

Les montants comptabilisés en compte de résultat au titre de l'impôt sur les sociétés sont des produits relatifs essentiellement au Crédit Impôt Recherche (CIR) et se sont élevés à :

- 3 122 K€ en 2017
- 3 476 K€ en 2018.

Le montant des déficits fiscaux indéfiniment reportables dont dispose la Société s'établit au 31 décembre 2018 à 105 991K€. Ils représentent un allègement de la dette future d'impôt s'élevant à 26 498 K€ (sur la base d'un taux à 25%). Aucun autre retraitement n'est de nature à accroître ou alléger la dette future d'impôt.

En 2018, la Société a imputé 1 508 K€ de déficits reportables antérieurs sur les revenus générés par les contrats de partenariats signés au cours de l'exercice, et qui constituent des revenus non récurrents.

Le taux d'impôt applicable à la Société pour son bénéfice hors plus-value long terme est le taux en vigueur en France, soit 33,33%. Le taux voté au titre des exercices futurs s'élève à 31% en 2019, 28% en 2020, 26,5% en 2021 et 25% à compter de 2022.

Le taux d'impôt applicable à la Société pour ses plus-values long terme est le taux en vigueur en France, soit 15%. Le taux voté au titre des exercices futurs s'élève à 15% en 2017 et 2018.

## Note 18 : Résultat par action

### Résultat de base

Le résultat de base par action est calculé en divisant la perte nette revenant aux actionnaires de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

L'ensemble des instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, BSPCE et obligations) sont considérés comme anti dilutifs quand ils induisent une réduction de la perte par action. Dans ce cas, la perte diluée par action est identique à la perte de base par action.

### Résultat dilué

Le résultat dilué par action est calculé sur la même base de résultat net en prenant en compte dans le nombre moyen d'actions en circulation la conversion de l'ensemble des instruments dilutifs.

En 2017, l'ensemble des instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA, BSPCE et stock-options) sont considérés comme non dilutifs car ils induisent une réduction de la perte par action. Ainsi la perte diluée par action 2017 est identique à la perte de base par action.

<b>RESULTAT DE BASE PAR ACTION (Montants en euros)</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	24 833 831	23 033 299
Résultat net de la période	11 400 318	-12 054 408
<b>Résultat de base par action (€/action)</b>	<b>0,46</b>	<b>(0,52)</b>
<b>Résultat dilué par action (€/action)</b>	<b>0,45</b>	<b>(0,52)</b>

### Note 19 : Parties liées

La Société n'a pas conclu de transaction significative à des conditions anormales de marché avec des parties liées.

### Rémunérations des dirigeants (hors attribution d'instruments de capital)

En application de l'article 531-3 du Plan Comptable Général, sont à considérer comme des dirigeants sociaux d'une Société Anonyme à Conseil d'administration le Président du Conseil d'administration, les directeurs généraux ainsi que les administrateurs personnes physiques ou morales (et leurs représentants permanents).

Les rémunérations versées aux dirigeants s'analysent de la façon suivante (en euros) :

<b>Rémunération des mandataires sociaux (en K€)</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
Rémunérations fixes dues	331	191
Rémunérations variables dues	123	46
Avantages en nature	9	6
Charges patronales	120	96
Jetons de présence	333	362
<b>TOTAL</b>	<b>917</b>	<b>701</b>

Aucun avantage postérieur à l'emploi n'est octroyé aux membres du Conseil d'administration.

Les modalités d'allocation des parts variables sont établies en fonction d'objectifs qualitatifs et quantitatifs assis à 100% sur le respect d'objectifs au niveau de la Société communs à l'ensemble des salariés.

Pour les attributions d'instruments de capitaux propres attribuées à des dirigeants cf. Note 9.

## Note 20 : Engagements donnés

### 20.1 Indemnité de départ à la retraite

#### Méthodologie de calcul

Le but de l'évaluation actuarielle est de produire une estimation de la valeur actualisée des engagements de la Société en matière d'indemnités de départ à la retraite prévues par les conventions collectives.

Ces obligations liées aux indemnités légales ou conventionnelles de départ à la retraite ont été évaluées aux dates de clôture des exercices présentés. Ces indemnités ne font pas l'objet d'une comptabilisation sous forme de provision dans les comptes de la société mais constitue un engagement hors bilan.

Ce montant est déterminé aux différentes dates de clôture sur la base d'une évaluation actuarielle qui repose sur l'utilisation de la méthode des unités de crédit projetées, prenant en compte la rotation du personnel et des probabilités de mortalité.

#### Hypothèses actuarielles

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ à la retraite sont les suivantes :

HYPOTHESES ACTUARIELLES	31/12/2018	31/12/2017
Age de départ à la retraite	Départ volontaire à 65/67 ans	
Conventions collectives	Industrie pharmaceutique	
Taux d'actualisation (IBOXX Corporates AA )	1,83%	1,68%
Table de mortalité	INSEE 2017	INSEE 2017
Taux de revalorisation des salaires	2%	2%
Taux de turn-over	Faible	Faible
Taux de charges sociales	50%	50%

#### Engagements calculés

Les engagements calculés pour indemnités de départ à la retraite s'analysent comme suit :

INDEMNITES DE DEPART A LA RETRAITE (Montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Montant des engagements	279	230

Ces engagements ne sont pas couverts par des actifs de régime.

### 20.2 Location financement

La société ne détient pas de contrat de location financement.

### 20.3 Baux commerciaux

#### Locations immobilières

En 2015, dans le cadre de son activité, la Société a déménagé son siège social et a conclu un contrat de location immobilière à Lyon à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2015, sous la forme d'un bail commercial. D'une durée de neuf années entières et consécutives, soit jusqu'au 30 juin 2024, la Société conserve la possibilité de donner congé tous les trois ans uniquement.

En novembre 2017, la Société a conclu un bail commercial lui permettant d'étendre la surface des bureaux de son siège social, entré en vigueur le 1<sup>er</sup> avril 2018. D'une durée de neuf années entières et consécutives, soit jusqu'au 31 mars 2027, la Société conserve la possibilité de donner congé tous les trois ans uniquement.

La Société a également conclu un bail de sous-location pour un bureau à Paris, d'une durée de 12 mois renouvelable annuellement, à compter du 1er janvier 2013, ainsi qu'un bail pour ses locaux au Japon à compter du 15 janvier 2018 et pour un engagement de 2 ans.

#### Charges et engagements

Le tableau ci-dessous présente les engagements de la Société au 31 décembre 2018 :

Engagements financiers (Montants en K€)	A 1 an au plus (hors indexation)	De 1 à 3 ans (hors indexation)	De 3 à 5 ans (hors indexation)	> 5 ans	Total
Locations	251	346		-	597

### 20.4 Obligation au titre du contrat signé avec Merck Serono lors de la création de la société

La Société a conclu avec Merck Serono un contrat de cession et de licence en date du 19 mars 2009 amendé en dates du 30 juillet 2009, du 22 juin 2010, du 23 mai 2014 puis du 28 novembre 2014 (le « Contrat MS »), qui s'inscrit dans le cadre du « spin-off » des activités de recherche et développement de Merck Serono dans le domaine cardio-métabolique.

Aux termes du Contrat MS, Merck Serono a cédé certains brevets et concédé en licence d'autres brevets et du savoir-faire à la Société pour la recherche et développement, ainsi que la commercialisation de produits pharmaceutiques. Cette licence est exclusive pour une liste de 25 molécules, par programme, sélectionnées par la Société.

En contrepartie des droits qui lui ont été concédés dans le cadre du Contrat MS, la Société doit verser à Merck Serono :

- des redevances sur les ventes nettes de produits couverts par les brevets cédés ou concédés en licence par Merck Serono à un taux à un chiffre dans le haut de la fourchette (« high single digit ») pour l'Imeglimine, et à un taux à un chiffre dans le bas de la fourchette (« low single digit ») pour les autres projets ;

- un pourcentage des revenus issus de tout accord de partenariat relatif aux candidats médicaments couverts par les brevets cédés ou concédés en licence, à un taux à deux chiffres dans le bas de la fourchette (« low double digit »). Pour d'autres produits, si la Société conclut un accord de partenariat, elle serait redevable d'un pourcentage des revenus de partenariat pour les produits couverts par les brevets cédés ou concédés de Merck Serono, dont le taux est fonction du produit et de son stade de développement au moment du partenariat.

Dans le cadre de l'application de ce contrat à l'accord partenarial signé avec Roivant en février 2018, la société et Merck Serono ont une interprétation différente de la base de calcul des revenus de Poxel devant être soumis à redevances. La société considère, avec ses conseils, que son interprétation est justifiée par des arguments juridiques étayés et que la probabilité d'une sortie de ressources au-delà du montant comptabilisé est faible. Par conséquent cette divergence, appliquée aux paiements déjà reçus de Roivant au 31 décembre 2018, n'a pas fait l'objet d'une provision mais constitue un passif éventuel pour la société.

### 20.5 Obligation au titre du contrat DeuteRx

La Société a conclu avec DeuteRx un contrat d'acquisition en date du 29 août 2018 portant le DRX-065, un candidat médicament en développement clinique pour le traitement de la stéatohépatite non-alcoolique (NASH), un portefeuille d'autres candidats médicaments deutérés pour le traitement de maladies métaboliques rares et de spécialité, et l'ensemble des droits de propriété industrielle et intellectuelle de DeuteRx y afférents.

Cet accord prévoit, pour l'ensemble du portefeuille produits, l'émission maximale de 4 millions de titres de la Société au bénéfice de DeuteRx, et des paiements liés à l'atteinte d'objectifs de développement, réglementaires et de ventes d'un montant maximum de 545 millions de US\$, dont une partie pourra être réalisée par émission de titres de la Société. Il prévoit également le versement de royalties à un chiffre bas de fourchette sur les ventes. Le premier paiement d'étape correspond à la décision de la Société d'initier le programme de phase 3 de développement clinique des candidats médicaments sur lesquels porte cet accord, et sera réalisé exclusivement par émission de titres de la Société.

### 20.6 Obligations au titre d'autres contrats

Dans le cadre de ses activités, la Société fait régulièrement appel à des sous-traitants et conclut des accords de recherche et de partenariat avec diverses organisations, ou CRO, qui effectuent des essais précliniques cliniques et des études en relation avec les candidats médicaments, principalement Imeglimine et dans une moindre mesure, PXL 770. Le coût des services rendus par les CROs est comptabilisé comme une charge d'exploitation lorsqu'ils sont engagés, ou, selon leur nature, à hauteur de leur réalisation à la date d'arrêté des comptes.

### Note 21 : Effectifs

Les effectifs moyens de la Société sont les suivants :

EFFECTIFS MOYENS	Exercice 2018	Exercice 2017
Cadres	29	24
Non Cadres	1	1
<b>Total effectifs moyens</b>	<b>30</b>	<b>25</b>

L'effectif moyen intègre en 2017 le personnel en portage dans les bureaux de Tokyo et Boston, respectivement au nombre de 3 et 4. Suite à la création de la filiale japonaise, le personnel en portage intégré dans l'effectif moyen 2018 ne concerne plus que les bureaux de Boston, au nombre de 5 personnes.

## Note 22 : Tableau des filiales et participations

TABLEAU DES FILIALES ET PARTICIPATIONS (Montants en K€)	Capital	Réserves et report à nouveau avant affectation du résultat	Quote part du capital détenu	Valeur comptable des titres détenus		Prêts et avances consentis par la société (montant brut)	Bénéfice ou perte du dernier exercice clos	Dividendes	Observations
				Brute	Nette				
POXEL JAPAN KK	154	0	100,0%	154	-	437	(491)	-	Dépréciation sur titres de participation : 154 K€ Dépréciation sur créance rattachée : 437 K€ Cautions & avais : néant Dividendes : néant Taux de clôture : 125,85 Taux moyen : 130,39

La société Poxel SA est la société tête de groupe et consolidante. POXEL JAPAN KK est consolidée en intégration globale.

## Note 23 : Évènements postérieurs à la clôture

Néant

## Note 24 : Gestion et évaluation des risques financiers

Les principaux actifs financiers détenus par la Société sont la trésorerie et équivalents de trésorerie, détenue dans l'objectif de financer l'activité et le développement de la Société et les créances clients dans le cadre des contrats de partenariat. Celle-ci peut se trouver exposée à différentes natures de risques financiers : risque de marché, risque de crédit et risque de liquidité. Le cas échéant, la Société met en œuvre des moyens simples et proportionnés à sa taille pour minimiser les effets potentiellement défavorables de ces risques sur la performance financière. La politique de la Société est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation.

### Risque de taux d'intérêt

La société n'a pas d'exposition significative au risque de taux d'intérêt, dans la mesure où :

- les disponibilités incluent des comptes à terme ;
- les avances remboursables ne sont pas sujette au risque de taux ;
- aucune dette à taux variable n'a été souscrite.

### Risque de crédit

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et des institutions financières. La Société fait appel pour ses placements de trésorerie à des institutions financières de premier plan et ne supporte donc pas de risque de crédit significatif sur sa trésorerie.

### Risque de change

La Société est exposée au risque de change compte tenu du volume de transactions qu'elle réalise en Yen dans le cadre du contrat signé avec Sumitomo Dainippon Pharma. Pour autant, elle couvre ce

risque en application du principe prévu au contrat selon lequel la Société refacture Sumitomo Dainippon Pharma dans la même devise que celle dans laquelle elle a été facturée au titre de ses achats.

La Société est également exposée au risque de change du fait de la dette de 13.6 millions d'euros envers Roivant libellée en dollars. Pour autant elle couvre en majeure partie ce risque en ayant souscrit à des comptes à terme de devises pour un montant de 11.4 millions d'euros au 31 décembre 2018.

La Société n'a pas adopté, à ce stade, d'autre mécanisme récurrent de couverture visant à protéger son activité contre les fluctuations du cours des devises. Ponctuellement, la Société peut néanmoins souscrire à des comptes à terme de devise afin de couvrir un engagement en devise comme évoqué ci-dessus.

A l'avenir, avec le développement de son activité qui pourrait l'exposer au risque de change de manière plus importante, la Société envisagera de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

### Risque sur actions

La Société ne détient pas de participations ou de titres de placement négociables sur un marché réglementé.

### Risque de liquidité

La Société n'est pas exposée à court terme au risque de liquidité, compte tenu du fait que la trésorerie disponible au 31 décembre 2018, qui s'élève à 66 571 K€, est suffisante pour financer le développement de la Société au cours des douze prochains mois.

## Note 25 : Honoraires des commissaires aux comptes

	Exercice 2018			Exercice 2017		
	PwC	Mazars	Total	PwC	Mazars	Total
Commissariat aux comptes	60	60	120	39	39	78
Services Autres que la Certification des Comptes	12	12	24	23	19	42
<i>Requis par les textes</i>	12	12	24	23	19	42
<i>Autres SACC</i>	0	0	0	0	0	0
<b>Total des honoraires</b>	<b>72</b>	<b>72</b>	<b>144</b>	<b>62</b>	<b>58</b>	<b>120</b>

## 26.2. Rapport d'audit des Commissaires aux comptes sur les comptes relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018

### Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2018

A l'assemblée générale

**Poxel**

Immeuble Le Sunway

259 avenue Jean Jaurès

69007 Lyon

## **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 Poxel 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.

#### **Reconnaissance du revenu des contrats de collaborations, licences et services**

*(Note 1.2 « Événements marquants », notes 2.13 et 14.1 « Chiffre d'affaires »)*

##### *Risque identifié*

Poxel génère des revenus provenant de contrats de collaboration et de licences pour ses candidats médicaments et ses propres technologies avec des sociétés biopharmaceutiques et pharmaceutiques pour un montant total de 74,3 millions d'euros au 31 décembre 2018.

Ces contrats prévoient différents types de paiements : paiements initiaux, paiements à la réalisation d'objectifs cliniques et réglementaires, paiements dans le cadre de prestations de service de recherche et

développement, paiements basés sur des objectifs de ventes ainsi que des redevances dont les montants sont déterminés à partir des ventes de produits commercialisés.

Le mode de comptabilisation des produits correspondants dépend notamment de la nature des droits attribués et des types de paiement prévus dans ces contrats. Une mauvaise interprétation des contrats signés avec les partenaires est de nature à entraîner une comptabilisation inadéquate des produits correspondants. Les contrats peuvent prévoir des cas où le revenu est à reconnaître à l'avancement sur la base des coûts engagés. Dans ce cas, la direction doit réaliser des estimations de coûts à terminaison et suivre les coûts engagés pour ces services.

La reconnaissance des revenus est un élément clé de l'audit en raison de la diversité des clauses contractuelles qui conditionnent le traitement comptable et des estimations nécessaires pour déterminer le revenu à reconnaître.

#### *Notre réponse*

Nous avons pris connaissance des contrats de licence et de partenariat signés avec Sumitomo Dainippon Pharma et Roivant Sciences GmbH et avons réalisé une analyse de ces éléments notamment les obligations des parties prenantes, les services à réaliser et les éléments de rémunération.

Nous avons obtenu les analyses et estimations réalisées par la direction pour déterminer le montant des produits liés à ces contrats.

Nous avons apprécié la pertinence des méthodes utilisées et la cohérence des évaluations réalisées par le management pour déterminer le montant des revenus liés à ces contrats.

Nous avons examiné, avec l'aide de nos spécialistes, la conformité du traitement comptable au référentiel en vigueur et vérifié que les transactions répondent aux critères des traitements comptables retenus.

Pour le revenu reconnu à l'avancement, nous avons corroboré, par sondage, les hypothèses et données retenues par la direction pour déterminer les coûts à terminaison avec les justificatifs internes et externes (incluant les contrats avec les sous-traitants) et les justificatifs des coûts engagés.

Enfin, nous avons vérifié qu'une information appropriée était donnée dans l'annexe aux comptes annuels.

#### ***Traitement comptable et valorisation du portefeuille de produits acquis auprès de DeuteRx***

*(Note 1.2 « Événements marquants », notes 2.2 et 3 « Immobilisations incorporelles », note 2.5 « valeur recouvrable des actifs immobilisés et note 20.5 « Obligations au titre du contrat DeuteRx »)*

#### *Risque identifié*

En août 2018, Poxel a acquis, via un accord stratégique auprès de la société DeuteRx, le candidat-médicament DRX-065 en développement clinique pour le traitement de la stéatohépatite non-alcoolique (« NASH ») ainsi que d'autres programmes dont des candidats médicaments deutérés pour le traitement de maladies métaboliques rares et de spécialité.

Poxel a versé à DeuteRx un paiement initial composé d'un montant de 6,9 millions d'euros (8 millions d'USD) et de 1,29 million d'actions ordinaires nouvelles de Poxel à un cours de 6,91 € par action, représentant 4,99% du capital (soit 8,9 millions d'euros au moment de la transaction). Comme indiqué dans la note 20.5, cet accord prévoit également :

- Des paiements par Poxel à DeuteRx liés à l'atteinte de certains objectifs cliniques et réglementaires et à des objectifs de ventes des produits (en numéraire ou en actions de Poxel, selon les cas)
- Le versement de royalties sur les ventes.

Cette transaction apparaît significative et non récurrente pour Poxel, cela a conduit la société à s'interroger sur le traitement comptable approprié pour cette transaction.

Au 31 décembre 2018, Poxel a comptabilisé une immobilisation incorporelle pour 16,6 millions d'euros correspondant au paiement initial de 15,8 millions d'euros et à 0,8 million d'euros de frais d'acquisition.

Nous avons considéré comme un élément clé de l'audit le traitement comptable de cet accord car cette transaction apparaît matérielle et non récurrente pour la société.

#### *Notre réponse*

Nous avons obtenu le contrat signé avec DeuteRx et procédé à une analyse de celui-ci notamment en examinant les modalités de paiement et de transfert de la propriété intellectuelle.

Avec l'aide de nos spécialistes, nous avons examiné la conformité du traitement comptable au référentiel en vigueur.

Enfin, nous avons vérifié qu'une information appropriée était donnée dans l'annexe aux comptes annuels.

#### **Comptabilisation et évaluation des redevances versées dans le cadre du contrat de cession et de licence signé avec Merck Serono**

*(Notes 4 « Créances », 14.3 « Charges d'exploitation » et 20.4 « Obligation au titre du contrat signé avec Merck Serono lors de la création de la société »)*

#### *Risque identifié*

Poxel a conclu avec Merck Serono un contrat de cession et de licence en date du 19 mars 2009 amendé en dates du 30 juillet 2009, du 22 juin 2010, du 23 mai 2014 puis du 28 novembre 2014. Ce contrat prévoit, notamment, que la société doit verser à Merck Serono, sous forme de redevance, un pourcentage des revenus issus de tout accord de partenariat relatif aux candidats médicaments couverts par les brevets cédés ou concédés en licence dont l'Imeglimine fait partie.

Comme mentionné dans la note 1.2 des annexes aux comptes annuels, la Société a conclu avec Roivant Sciences GmbH un contrat exclusif portant sur le développement et la commercialisation de l'Imeglimine, aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays.

Un pourcentage du revenu afférent à ce contrat doit faire l'objet d'un versement à Merck Serono sous forme de redevances. Comme indiqué dans la note 20.4, Merck Serono a une interprétation différente de la base de calcul des redevances à verser.

Nous avons considéré la comptabilisation et l'évaluation de ces redevances comme un point clé de l'audit, l'estimation de la charge comptabilisée à ce titre dans les comptes requérant l'exercice du jugement de la direction notamment pour déterminer la base de calcul des redevances.

#### *Notre réponse*

Nous avons pris connaissance du contrat et de ses avenants signés avec Merck Serono et du contrat signé avec Roivant.

Nous avons consulté les échanges d'arguments entre Poxel et Merck Serono. Nous avons demandé une confirmation externe aux conseils de Poxel et analysé la réponse à cette demande dans le cadre de cette divergence d'interprétation. Nous avons examiné le bien fondé des arguments avancés par Poxel et ses conseils pour déterminer les éléments à intégrer ou à exclure de la base de calcul des redevances.

Nous avons apprécié la pertinence des modalités de calcul de ces redevances sur la base de l'analyse conduite par la Direction et ses conseils.

Enfin, nous avons vérifié qu'une information appropriée était donnée dans l'annexe aux comptes annuels.

### **Vérifications spécifiques**

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

### ***Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires***

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D.441-4 du code de commerce.

### ***Rapport sur le gouvernement d'entreprise***

Nous attestons de l'existence, dans le rapport 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 Poxel par votre assemblée générale du 29 janvier 2016 pour le cabinet Mazars Paris et du 31 janvier 2014 pour le cabinet PricewaterhouseCoopers Audit.

Au 31 décembre 2018, le cabinet PricewaterhouseCoopers Audit était dans la cinquième année de sa mission sans interruption et le cabinet Mazars Paris dans la quatrième année. Précédemment, le cabinet Mazars Lyon, membre du réseau Mazars également, a exercé les fonctions de commissaire aux comptes de la société Poxel de 2009 à 2014. Par conséquent les réseaux PricewaterhouseCoopers

Audit et Mazars sont dans leur quatrième année de leur mission sans interruption depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

### **Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels**

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

### **Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels**

#### *Objectif et démarche d'audit*

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

#### *Rapport au comité d'audit*

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L.822-10 à L.822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Fait à Lyon et Courbevoie, le 8 avril 2019

Les commissaires aux comptes

PricewaterhouseCoopers Audit

MAZARS

### 26.3. Informations extra-financières

#### **Informations extra-financières :**

Poxel est une société biopharmaceutique dynamique qui développe des médicaments innovants pour le traitement des maladies métaboliques, en particulier le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH). Basée à Lyon (France), Poxel a été créée en 2009 sur la base des actifs de Merck Serono, entreprise qui était à cette époque l'un des leaders mondiaux dans le domaine des maladies métaboliques. Notre siège social est à Lyon, en France et nous sommes également implantés à Paris, à Boston et à Tokyo.

Notre expertise repose sur la compréhension des mécanismes clés impliqués dans les pathologies du métabolisme et notre capacité à faire émerger des solutions innovantes pour la prise en charge de ces patients. Notre équipe de direction et notre Conseil d'Administration ont une très forte expérience de l'industrie pharmaceutique, s'étendant de la recherche moléculaire, au développement, jusqu'à la commercialisation, l'accès au patient et la gestion du cycle de vie du médicament.

Notre expertise consiste à :

- Développer de nouvelles classes thérapeutiques de médicaments pour le diabète de type 2, la NASH et d'autres pathologies métaboliques pour lesquelles peu de traitements sont disponibles et où les besoins médicaux sont importants ;
- Diriger le développement clinique de candidats-médicaments destinés au traitement de maladies métaboliques ;
- Établir des partenariats stratégiques globaux.

#### **Un portefeuille produit diversifié dont l'objectif est d'agir sur les maladies métaboliques**

Nous étudions le potentiel de molécules innovantes pour lutter contre les maladies métaboliques, en particulier le diabète de type 2 et la NASH. Nous sommes engagés dans le développement de nouvelles options thérapeutiques sûres et efficaces pour les patients.

Le diabète de type 2 est un enjeu majeur de santé publique, dont la prévalence est en constante augmentation. Il est le type de diabète le plus répandu, et touche environ 90% de la population diabétique.

La stéato-hépatite non alcoolique (NASH) est une maladie métabolique dont l'origine est mal connue et qui devient une pandémie. Elle se caractérise par une accumulation de lipides dans le foie, provoquant une inflammation et une fibrose. La maladie peut rester silencieuse pendant longtemps, mais lorsque sa progression s'accélère, elle peut entraîner des lésions sévères et une cirrhose hépatique, qui peuvent altérer de manière significative les fonctions hépatiques, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance hépatique ou un cancer du foie.

La Société a développé un portefeuille produit diversifié dans le traitement de ces deux pathologies :

- Dans le diabète de type 2, l'iméglimine est le premier représentant d'une nouvelle classe chimique d'agents oraux, les Glimines, et cible la bioénergétique mitochondriale. Il est actuellement en phase III de développement clinique.

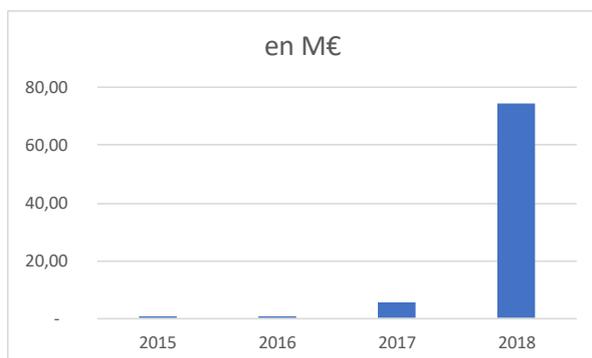
- Dans la NASH, la Société poursuit le développement de deux candidats-médicaments aux mécanismes d'actions distincts et complémentaires : le PXL770, un activateur direct, premier de sa classe, de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), en phase II de développement clinique, et le PXL065, le stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium, actuellement en phase I de développement clinique.

	Indication	MOA	Preclinical	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Partner/ Rights	Next Steps
Imeglimin Japan/ Asia*	Type 2 Diabetes	Mitochondrial Bioenergetics	█			█ Ph 3		<ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 3 TIMES completion</li> <li>Target JNDA submission 2020</li> </ul>
Imeglimin US/ EU/ Other**	Type 2 Diabetes	Mitochondrial Bioenergetics	█			█ Ph 3		<ul style="list-style-type: none"> <li>Manufacturing drug for Phase 3</li> <li>Differentiation studies in CKD patients w/ T2D</li> </ul>
PXL770	NASH/ metabolic diseases	Direct AMPK activator	█		█ Ph 2			<ul style="list-style-type: none"> <li>Initiate Phase 2a program in NASH</li> </ul>
PXL007 (EYP001)	Hepatitis B NASH	FXR agonist	█		█ Ph 2			<ul style="list-style-type: none"> <li>Complete Phase 1 program by Enyo Pharma</li> </ul>
PXL065 (formerly DRX-065)	NASH	MPC Inhibitor	█		█ Ph 2			<ul style="list-style-type: none"> <li>Complete Phase 1, tox, CMC</li> <li>Initiate Phase 2</li> </ul>
Poxel/ DeuteRx programs	Metabolic (AMN/ALD, NASH, etc.)	Direct AMPK activator/ MPC Inhibitor	█		█ Ph 1			<ul style="list-style-type: none"> <li>Complete preclinical studies</li> </ul>

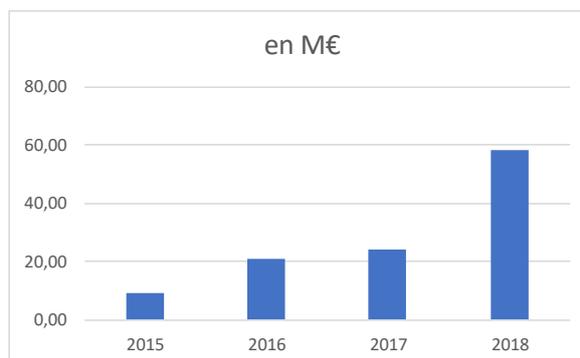
### Principales données économiques

Notre modèle économique est tourné vers la recherche & le développement et la conclusion de partenariats stratégiques pour le développement, la production et la commercialisation de médicaments sur le marché.

#### Chiffres d'Affaires



#### Frais de recherche et de développement

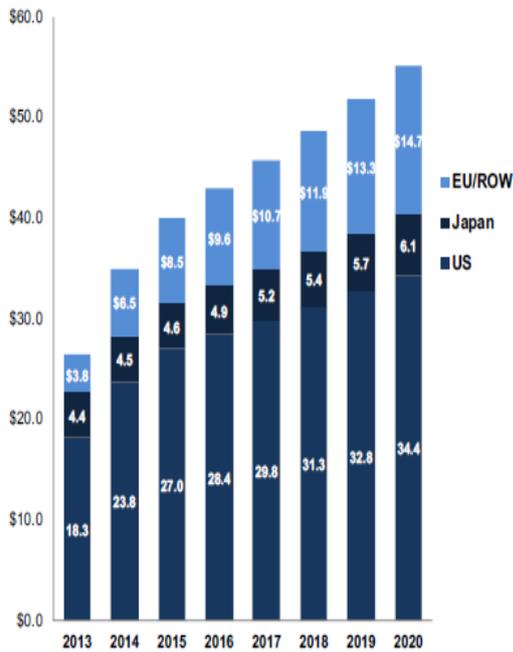


**Effectif**



**Marchés cibles de l’Imeglimine**

Global Type 2 Diabetes Market (Sales in \$B)



Source: Oppenheimer & Co. estimates



**Japon et Asie**

Le marché japonais, de près de 6 milliards de dollars et en croissance rapide, offre une opportunité unique de création de valeur. Au Japon, en Chine et dans 11 autres pays d’Asie, Sumitomo Dainippon Pharma est notre partenaire stratégique pour l’Imeglimine. Au Japon, Poxel et Sumitomo Dainippon Pharma co-développent l’Imeglimine, et dirigent ainsi le programme de phase III, qui est financé par Sumitomo Dainippon Pharma, également responsable de la commercialisation du produit sur ce marché.

**États-Unis et Europe**

Les marchés américain et européen représentent une opportunité d’environ 32 milliards de dollars. Nous avons conclu un accord de licence avec Roivant Sciences qui est notre partenaire stratégique pour ces deux marchés et d’autres pays qui ne sont pas couverts par l’accord conclu avec Sumitomo Dainippon Pharma. Les travaux préparatoires au programme de phase III ont débuté en 2018. L’objectif de la Société est d’initier le programme de phase III en 2019.

### *Autres partenariats conclus pour diversifier le portefeuille de candidats-médicaments et les marchés cibles*

Par un accord avec DeuteRx LLC, nous avons acquis les droits exclusifs mondiaux sur un candidat-médicament innovant au stade clinique pour le traitement de la NASH, ainsi que plusieurs autres candidats-médicaments deutérés pour le traitement de pathologies métaboliques rares et de spécialité. Le principal candidat-médicament, le PXL065 actuellement en cours de phase I de développement, continuera d'être développé pour le traitement de la NASH.

Nous avons conclu un accord de licence avec Enyo Pharma pour notre agoniste du récepteur FXR (récepteur farnesoïde X). Enyo a initié le programme de phase 1b pour l'hépatite B et étudie son potentiel de développement pour la NASH. Nous entretenons également une étroite collaboration avec des leaders académiques dans les domaines des maladies métaboliques, des maladies cardiovasculaires et du dysfonctionnement mitochondrial. Nous collaborons avec de nombreuses universités de renom dans nos domaines :

- CarMeN Laboratoire de recherche Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie et Nutrition, Université Lyon UMR INSERM 1060, France
- INSA Lyon, Hospices Civils
- Kobe University, Japan
- Université de Grenoble U1042 & UMR\_S 1055, et Université de Rouen UMR INSERM 1096, France
- Yale University, New Haven, CT, USA

Nous entendons poursuivre notre développement par une politique proactive de partenariats stratégiques et de développement de notre portefeuille de candidats-médicaments.

#### **1) Informations sociales et environnementales**

Au 31 décembre 2018, un comité exécutif de 8 personnes dirige la Société (4 hommes et 4 femmes). Les membres de ce comité exécutif ont collectivement une expertise qui couvre la chaîne de valeurs nécessaire au développement d'un nouveau médicament. Tous ont occupé des postes à forte responsabilité dans de grands groupes, avec pour la plupart, une expérience clé au sein de la franchise Diabète de laboratoires pharmaceutiques de renom. Le comité exécutif est composé de 4 des fondateurs, de « l'Executive Vice-President, Business Development & US Operations », de la « Senior Vice President, Investor Relations & Public Relations », de « l'Executive Vice-President, Late Clinical Development, Reg & Medical Affairs » et de la « Chief Financial Officer ».

##### **1.1. Emploi et informations sociales**

La Société réalise des activités de recherche & développement dans le secteur médical. A ce titre, son personnel est au cœur de son modèle économique. Pour motiver et fidéliser dans la durée l'ensemble de son Personnel Clé, la Société a mis en place une politique de gestion de ses talents. POXEL a été créée en mars 2009 et emploie 36 personnes au 31 décembre 2018. En l'espace de neuf ans, la Société a recruté du personnel qualifié, dont la plus grande partie en région lyonnaise.

##### **a) Emploi :**

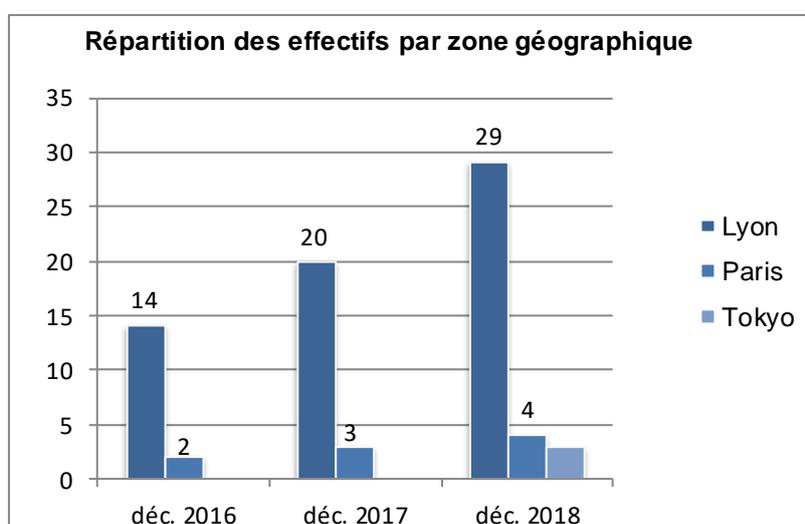
### **Effectifs :**

Au 31 décembre 2018, l'effectif de la société est composé de 36 salariés en France et au Japon ainsi que de 5 collaborateurs en portage à Boston. Ces 5 personnes exercent leurs fonctions dans les domaines cliniques et affaires médicales, business development, relations investisseurs et relations publiques. Au cours de l'exercice 2018, l'effectif a augmenté de 12 personnes. Cette évolution reflète 15 embauches (12 en France et 3 au Japon) et 3 départs.

Les indicateurs sociaux présentés ci-dessous ne détaillent les informations que pour les salariés ayant un contrat de travail en France ou au Japon à la clôture de chaque exercice.

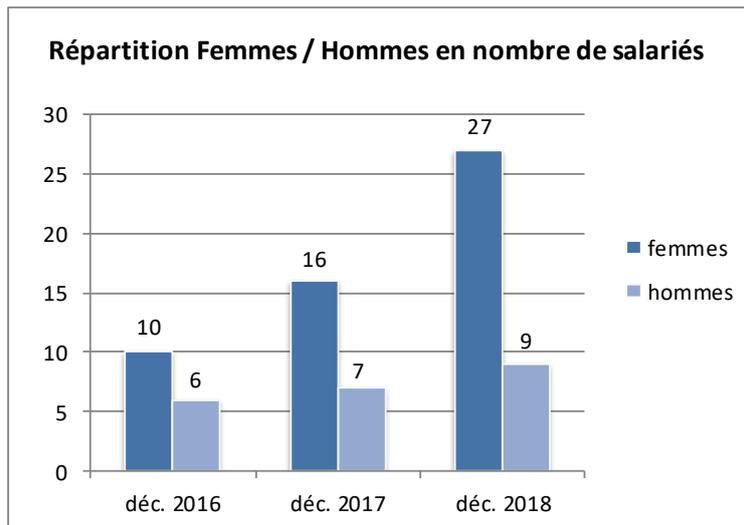
### **Répartition par implantation géographique :**

Les salariés sont rattachés à deux sites en France : Lyon et Paris et un au Japon à Tokyo. Le siège social est à Lyon. La Société dispose d'un établissement secondaire à Paris.



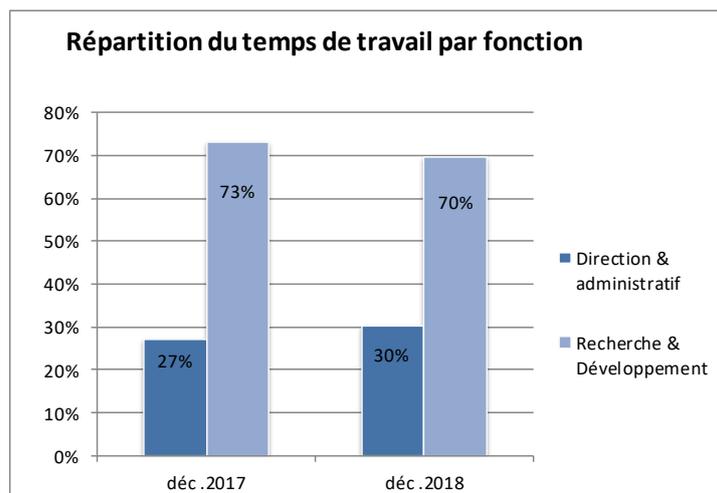
### **Répartition hommes / femmes :**

Au 31 décembre 2018, les femmes représentent environ 75 % des effectifs contractuels de la Société, contre 70 % au 31 décembre 2017. La répartition des collaborateurs par sexe se présente comme suit :



**Répartition par fonction :**

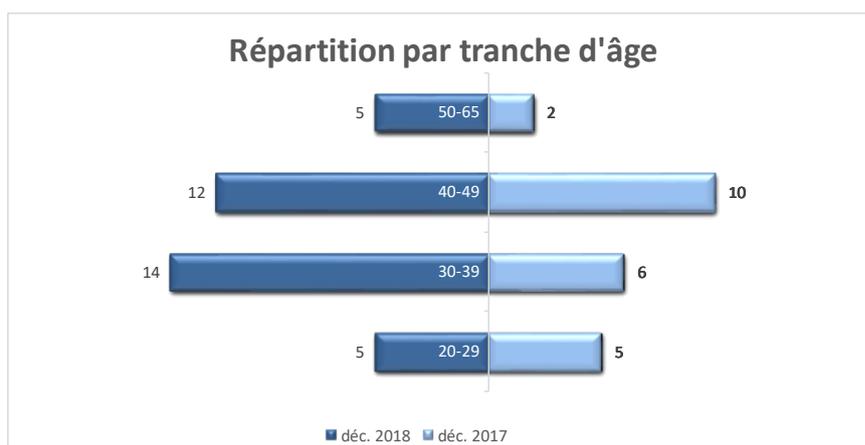
Le personnel bénéficie d'une grande expérience dans le management de la recherche et de l'innovation. Comme le souligne la répartition ci-dessous, les salariés consacrent la plus grande partie de leur temps de travail à la recherche et au développement, soit plus de 70% des heures travaillées :



**Ceci montre toute l'importance accordée à la recherche au sein de POXEL.**

**Ancienneté :**

Au 31 décembre 2018, l'âge moyen du personnel est de 40 ans (en très légère baisse par rapport à 2017), avec une ancienneté moyenne d'environ 2 ans et huit mois (contre une ancienneté moyenne d'environ 3 ans et deux mois au 31/12/2017). La baisse de l'ancienneté s'explique par les nombreux recrutements effectués au cours du dernier exercice.



La Société bénéficie d'une répartition équilibrée de ses effectifs, entre jeunes professionnels et salariés plus expérimentés.

### **Rémunérations :**

Les charges de personnel (issues des comptes IFRS) ont progressé de 13 % au cours de l'exercice 2018. Elles constituent l'un des principaux postes de dépenses opérationnelles de la Société. Cette progression reflète principalement le développement des activités de développement clinique.

<b>Charges de personnel par exercice</b>	<b>2 018</b>	<b>2 017</b>
En pourcentage de charges opérationnelles	8,32%	16,01%
<b>Montant global en k€</b>	<b>5 462</b>	<b>4 852</b>

Les niveaux de rémunération des salariés sont uniquement définis sur la base de la fonction occupée et de la séniorité associée.

La Société a mis en place une politique de bonus basée sur l'atteinte des objectifs communs de la Société, et sur l'atteinte d'objectifs individuels mesurables. La répartition de ces objectifs dans le calcul du bonus varie selon la séniorité des salariés. Les critères d'attribution et le montant des bonus sont définis lors de l'entretien annuel des salariés, en fonction des objectifs fixés l'année précédente lors de leur entretien avec leur responsable hiérarchique. Un bilan synthétique de l'année précédente y est dressé afin de valider l'atteinte des objectifs et l'attribution définitive des bonus. Les objectifs pour l'année en cours y sont également discutés.

### **b) Organisation du travail :**

Les contrats de travail des salariés relèvent de la Convention collective de l'industrie pharmaceutique.

Depuis le 1<sup>er</sup> octobre 2015, le temps de travail des cadres est décompté en forfait jour. Un accord sur le télétravail a été préparé en 2018 et signé en janvier 2019, permettant une nouvelle organisation du travail. Le télétravail est une réponse aux besoins d'assouplissement des contraintes liées à l'organisation du travail et à ceux des salariés. Un accord collectif d'entreprise sur le droit à la déconnexion a également été préparé sur l'exercice 2018 et signé en janvier 2019, afin de concilier le bon usage des outils informatiques et numériques avec le nécessaire respect des temps de repos et de congé, ainsi que l'équilibre entre vie privée et familiale et vie professionnelle.

L'absentéisme reste très limité au sein de la Société. Il est quasi nul entre 2016 et 2018.

Absentéisme	2016	2017	2018
total jours travaillés	6 224	7 602	9 892
arrêt de travail/maladie en jours	6	26	6
<b>% absentéisme / jours travaillés</b>	<b>0,1%</b>	<b>0,3%</b>	<b>0,1%</b>

Le suivi de l'absentéisme est réalisé sur la base des heures travaillées pour l'ensemble du personnel de l'entreprise (salariés en CDI et en CDD).

#### **c) Relations sociales :**

Les relations sociales s'articulent autour des instances représentatives de la Société, à savoir les délégués du personnel. La Société dispose de 4 délégués du personnel (2 titulaires et 2 suppléants) qui ont été élus en juin 2018 pour une durée de 4 ans. La Société entretient un dialogue social constructif avec les représentants du personnel axé sur la transparence, la concertation et l'écoute.

#### **d) Santé et sécurité :**

La sécurité du personnel et la gestion des conditions de travail sont des éléments fondamentaux pour le développement durable de l'entreprise. 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 et électriques des installations sont effectués selon la législation en vigueur. Le personnel dispose des habilitations et formations nécessaires à l'utilisation des équipements, ainsi qu'à l'hygiène et la sécurité.

Le document unique d'évaluation des risques est régulièrement mis à jour. Il est à la disposition de l'ensemble de ses salariés. Comme indiqué précédemment, la société a travaillé sur des accords de télétravail, afin de limiter les déplacements liés au travail, et de droit à la déconnexion, afin de lutter contre la surcharge informationnelle et le stress. Le Règlement Intérieur a été mis à jour en mai 2017. Celui-ci synthétise notamment les principales règles d'hygiène et de sécurité que les salariés doivent suivre, et présente les règles communes applicables à l'ensemble des collaborateurs pour leur permettre d'évoluer dans des conditions de travail et de sécurité satisfaisantes.

A son embauche, le nouveau salarié suit un parcours d'intégration, destiné à lui permettre de rencontrer les personnes clés et prendre connaissance des règles de fonctionnement de la Société. A l'issue d'une période d'un mois, un rapport d'étonnement informel est réalisé. Une visite médicale d'embauche est organisée pour l'ensemble des collaborateurs. Par la suite, une visite médicale est organisée tous les deux ans.

A la suite de négociation avec différents organismes, la Société a signé un contrat de mutuelle offrant des garanties à ses salariés dans le respect du Contrat Responsable, qui a pris effet en date du 1<sup>er</sup> janvier 2016. La société a mis en place un accès aux tickets restaurants pour ses collaborateurs en 2017.

Au cours de l'exercice 2018, aucun accident de travail ou de trajet n'a été recensé. Aucune maladie professionnelle ou à caractère professionnel n'a été déclarée en 2018 ni au cours de l'exercice précédent. Aucune incapacité permanente n'a été notifiée à la Société pour cet exercice et les exercices antérieurs.

#### e) Formation :

La Société a mis en place une politique de gestion des ressources humaines, avec pour objectif d'attirer et de fidéliser les meilleurs profils. Ceci se traduit notamment par une politique de rémunération volontariste et un budget formation adapté aux besoins de son activité et de ses collaborateurs, ainsi qu'un accompagnement des évolutions de carrières. Le niveau de formation du personnel est élevé et la Société attache une importance particulière au maintien d'un haut niveau des connaissances et des compétences de chacun.

Un plan de formation a ainsi été mis en place depuis 2017, dont le suivi est présenté dans le tableau ci-dessous. Il comprend notamment un séminaire auquel a été convié l'ensemble des collaborateurs de la Société, et qui a représenté 406 heures de formation en 2017, ainsi que des formations collectives en 2018 (dont 500 heures de cours de japonais, 231 heures sur la culture d'entreprise 75 heures sur les relations interculturelles).

Des demandes spécifiques peuvent être faites par les salariés en cours d'année en fonction de besoins spécifiques. Les demandes sont alors soumises au responsable hiérarchique pour validation.

Suivi des plans de formations	2018	2017	2016	2015	2014
Nombre de formations réalisées par les salariés	19	12	13	18	12
Nombre d'heures de formations réalisées	1 397	522	97	135	133

*NB: formations 2017 & 2018 avec prise en compte de formations collectives*

Les axes de formation du personnel de la Société sont orientés vers des formations techniques et managériales.

#### f) Egalité de traitement :

En 2017, Madame Kumi SATO a été nommée en tant qu'administratrice. Depuis, le conseil d'administration est composé de 25% de femmes, en ligne avec les modalités réglementaires.

Dans le cadre des recrutements, afin d'éviter toute discrimination à l'embauche, la Société s'efforce d'effectuer une sélection objective basée sur les besoins liés aux postes à pourvoir. Dans ce cadre, une description de poste est réalisée pour chacun des postes proposés. Elle décrit les missions confiées, les responsabilités liées au poste, les personnes avec qui le nouveau collaborateur sera en relation et les compétences requises pour le poste, ce qui permet d'assurer un processus de recrutement non-discriminant et basé uniquement sur des critères de compétence et de talent.

Afin de clarifier et de faciliter les recrutements, la Société a également ajouté une section carrières à son site Internet où des offres d'emploi sont postées.

La Société poursuit une politique de non-discrimination salariale à l'embauche. Quelles que soient les catégories professionnelles, les modalités de gestion des rémunérations et d'évaluation des profils individuels sont identiques pour les femmes et les hommes. La Société accueille sans discrimination dans son effectif toutes les personnes présentant les compétences nécessaires à son développement.

Il en est de même pour l'accès à la formation. Soucieuse de l'intégration des jeunes professionnels au marché du travail, la Société les intègre dans ses effectifs dès que cela lui est possible, notamment par le biais de stages.

## 1.2. Informations environnementales

Du fait de son activité (recherche & développement), la Société considère que son impact environnemental est faible. Ses activités ne comprennent ni production industrielle, ni distribution, donc ni utilisation importante de matière première, ni rejet significatif dans l'environnement. Ses activités ne nécessitent pas l'emploi de gaz de ville, ni de gaz spéciaux. Elles ne génèrent aucune nuisance sonore particulière pour le personnel ou les personnes riveraines. La Société estime que les rejets dans l'air liés à son activité ne sont pas significatifs et ont peu d'impact sur la qualité de l'air. Le détail des rejets de gaz à effet de serre liés aux déplacements en avion sont indiqués ci-dessous.

Par ailleurs, la Société évolue dans un cadre réglementaire extrêmement contraint, auquel elle se conforme. La Société dispose de tous les agréments nécessaires à la conduite de ses activités.

Dans ce cadre, seuls les thèmes suivants ont été retenus comme pertinents et seront donc traités dans la suite du rapport :

- Politique générale en matière environnementale.
- Mesures prises pour préserver et développer la biodiversité.
- Utilisation durable des ressources :
  - Consommation énergétique ;
  - Emission de gaz à effet de serre (GES).

### **Politique générale en matière d'environnement :**

**Afin de limiter ses déplacements et leurs impacts sur l'environnement, la Société essaie de recourir dès que cela est possible à des outils de visioconférence et de téléconférence dans le cadre des réunions qu'elle anime, tant au niveau interne qu'externe.**

A Lyon, la Société loue des locaux dans un immeuble certifié BBC (Bâtiment Basse Consommation), classé B en termes de consommations énergétiques (53,7 kWhEP/m<sup>2</sup>.an, proche de la classe A dont la limite est 50) et A en termes d'émissions de gaz à effet de serre (0.6 kg eq. CO<sub>2</sub>/m<sup>2</sup>.an). Cet immeuble a été lauréat en 2009 du Prebat (Programme de Recherche sur l'Énergie dans le Bâtiment).

Pour les activités et investissements qui sont de sa responsabilité, la Société veille également à limiter son impact sur l'environnement.

- La Société génère peu de déchets. Elle génère principalement des déchets de type administratif, papier ou consommable de bureaux (cartouche imprimante). Pour les consommables de bureaux, la Société a souscrit un contrat prévoyant la collecte de ses déchets par un prestataire spécifique, qui les recycle. Des box spécifiques ont ainsi été installés dans les locaux de Lyon pour la collecte du papier, de cartons fins, des bouteilles et des capsules de café.

La Société a mis en place un processus de suivi spécifique pour la fabrication, l'emballage, l'utilisation et la destruction des principes actifs utilisés dans le cadre des études pré-cliniques et cliniques qu'elle fait réaliser par des prestataires externes. A ce titre, la Société contrôle les attestations de destruction obtenues par le CRO.

### **Mesures prises pour préserver et développer la biodiversité :**

La Société ne réalise pas directement d'étude pré-clinique ou clinique. Afin de préserver la biodiversité dans le cadre de la réalisation de ces études, la Société astreint ses prestataires à des règles de sécurité contraignantes et conformes aux réglementations spécifiques aux pays dans lesquelles les études sont menées. Par ailleurs, les études sous-traitées n'ont pas d'impact direct sur l'évolution climatique mondiale et l'évolution de la biodiversité.

### **Economie circulaire : prévention et gestion des déchets :**

La société a contracté avec des prestataires spécialisés des contrats de récupération de ses consommables usagés et de destruction de ses archives. Les consommables d'imprimantes sont ainsi collectés par un prestataire de service. La société a également un contrat spécifique de traitement et de valorisation des déchets d'équipements électriques et électroniques avec un prestataire spécialisé.

La société n'intervenant pas dans le domaine agroalimentaire, les mesures relatives au gaspillage alimentaire ne sont pas applicables.

### **Economie circulaire : Utilisation durable des ressources :**

L'activité de la Société est centrée sur la recherche et non pas sur la production. Elle ne réalise donc pas d'achat significatif de matières premières. De même, la consommation d'énergie et d'eau se limite respectivement à la simple utilisation des outils informatiques (et autres installations électriques) et des sanitaires par les salariés. Ces consommations ne sont pas significatives.

A ce titre, les principales émissions de gaz à effet de serre restent limitées aux rejets liés à la consommation d'électricité (principal facteur du scope 2) et aux déplacements des salariés (voitures / avions / trains, principal facteur du scope 3) dont l'impact est décrit dans les paragraphes suivants. Il n'y a pas d'autre facteur d'émission significatif intervenant dans le cycle d'activité de la société.

La consommation d'électricité est de 16 449 kWh pour 2018 pour les locaux loués sur les deux étages de l'immeuble de Lyon (contre 13 512 kWh en 2017), représentant une émission d'environ 1,2 tonne d'équivalent CO<sub>2</sub>. Ces données correspondent à la consommation électrique sur la base des données réelles pour les années 2017 et 2018. La Société ne suit pas les consommations électriques de ses bureaux de Paris, Tokyo, et Boston qui sont jugées non significatives compte tenu des surfaces occupées.

Compte tenu de son activité, les collaborateurs de la Société ont été amenés à réaliser un nombre significatif de voyages nationaux et internationaux en avion au cours des deux dernières années. Elle a ainsi mis en place des critères de suivi de ses rejets de CO<sub>2</sub> occasionnés par ce type de déplacement. Ces informations ont été estimées à partir des données collectées en interne. Elles ne tiennent compte que de l'impact de combustion carburant pour trajets aériens.

<b>Rejets de gaz à effet de serre en teq CO<sub>2</sub></b>			
	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>
<b>TOTAL</b>	<b>285</b>	<b>405</b>	<b>568</b>

Les trajets en train des collaborateurs sont peu significatifs, leur impact est estimé à environ 0,5 teq CO2 de rejets de gaz à effet de serre pour l'ensemble des trajets 2018.

## **2) Informations relatives aux engagements sociétaux en faveur du développement durable**

### **Mesures prises en faveur de la santé et la sécurité des consommateurs :**

La santé et la sécurité des consommateurs sont au cœur de l'activité de la Société : le développement de traitements innovants contre les désordres du métabolisme, et notamment le diabète de type 2 et la NASH. Ces activités de recherche sont décrites dans le document de référence publié pour la clôture au 31 décembre 2018.

Le développement d'un nouveau candidat-médicament suit un processus très rigoureux d'évaluation, au cours duquel la sécurité d'utilisation du candidat-médicament est la première préoccupation pour la Société qui développe le produit et les autorités de tutelles en charge de son évaluation. La Société est ainsi contrainte de respecter les normes en vigueur (Bonne Pratique de Fabrication, Bonnes Pratiques de Laboratoires, Bonnes Pratiques Cliniques), ainsi que les réglementations instaurées par les instances en charge de l'évaluation de ces nouveaux médicaments et de la protection de la santé publique, telles l'European Medicine Agency (EMA), la Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) au Japon, ou la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis.

A la date de publication du présent document, les études cliniques et précliniques réalisées sur les trois principaux produits de la Société, l'Imeglimine, le PXL770 et le PXL065 ont mis en évidence une bonne tolérance de ces trois candidats médicament.

En octobre 2017, la Société a conclu un partenariat stratégique avec Sumitomo Dainippon Pharma pour le développement et la commercialisation de l'Imeglimine au Japon, en Chine, en Corée du Sud, à Taiwan et dans neuf autres pays d'Asie du Sud-Est. La Société et Sumitomo Dainippon Pharma copilotent le développement de phase III de l'Imeglimine au Japon. Sumitomo Dainippon Pharma prend en charge l'intégralité des coûts de développement associés à ce programme et sera responsable de la commercialisation de l'Imeglimine au Japon. En Chine, en Corée du Sud, à Taiwan et dans neuf autres pays d'Asie du Sud-Est, Sumitomo Dainippon Pharma agira et pilotera seul le développement et la commercialisation de l'Imeglimine.

Fin 2017, l'Imeglimine est entré en phase III chez le sujet diabétique de type 2 au Japon. Ce programme s'est poursuivi sur 2018 et prendra fin en 2019. Les phases I et II du développement de l'Imeglimine menées chez plus de 1 200 patients souffrant de diabète de type 2 aux États-Unis, en Europe et au Japon ont démontré son efficacité et sa bonne tolérance, en monothérapie et en association avec d'autres traitements antidiabétiques.

Le PXL770, second candidat-médicament, est un activateur direct de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK). L'AMPK est un régulateur central de plusieurs voies métaboliques qui ont un rôle sur le métabolisme des lipides, l'homéostasie du glucose et l'inflammation. Basé sur ce rôle central, le ciblage de l'AMPK offre l'opportunité de poursuivre un large éventail d'indications pour traiter les maladies métaboliques chroniques, y compris les maladies affectant le foie, comme la Stéatohépatite non alcoolique (NASH). La phase Ib à doses multiples et croissantes effectuée sur près de 50 sujets a démontré un profil favorable de sécurité et de tolérance sans effet indésirable grave signalé, ni aucun signe particulier de toxicité. La phase IIa de développement sera lancée en 2019 afin de démontrer l'efficacité et la safety du PXL770 sur près de 120 patients atteints de Stéatohépatite non alcoolique (NASH).

À noter que la Société a obtenu en 2016 une protection par brevet délivrée par l'office américain des brevets et des marques (USPTO) pour ce produit.

En août 2018 la Société a signé un accord stratégique avec DeuteRx pour l'acquisition du PXL065, un candidat-médicament innovant en développement clinique pour le traitement de la NASH, ainsi que d'autres programmes pour le traitement de maladies métaboliques. Actuellement en phase I de développement, les résultats du PXL065 disponibles à la date de ce rapport démontrent son innocuité et sa bonne tolérance, sans évènement indésirable.

#### **Sponsoring et mécénat :**

Afin d'accroître sa visibilité auprès des chercheurs, la Société a réalisé des actions de mécénat auprès du colloque « MEETOCHONDRIE » en mai 2017 et mai 2018. Ce mécénat a notamment permis d'apporter une couverture médiatique à la Société grâce à la présence de son logo sur les supports de communication. Poxel a également été sponsor du meeting ALD Connect 2018 en novembre à Philadelphie.

#### **Sous-traitance et fournisseurs :**

Poxel n'a pas mis en place de critères spécifiques « RSE » dans la sélection de ses fournisseurs. Ses critères de sélection sont basés sur la capacité des fournisseurs à satisfaire aux exigences de la Société, celles-ci pouvant être relatives aux produits, procédures, procédés et équipements de fabrication, qualifications du personnel, systèmes de management de la qualité ou encore aux délais de réalisation des prestations confiées.

Une procédure d'exploitation spécifique à la sélection et à la gestion des sous-traitants a été mise en place, et est accessible à tous les salariés. Ce mode opératoire s'applique à tous les fournisseurs de la Société. Par conséquent, sont concernées les familles suivantes de fournisseurs :

- Les CRO (Clinical Research Organizations) qui réalisent les prestations d'études ;
- Les CMO (Clinical Manufacturing Organizations) qui fournissent les matières nécessaires à la recherche.

Poxel crée ainsi de la valeur partagée en impliquant les fournisseurs et les professionnels de la santé dans sa démarche d'entreprise responsable. La stratégie de R&D est déclinée en projets de développement, auxquels sont associés des cahiers des charges afin d'en confier la réalisation à un ou plusieurs sous-traitants, que ce soient des partenaires industriels, des Contract Research Organizations, des Centres Académiques (ex : Centres Hospitalo-Universitaires CNRS, INSERM, Université de Yale aux Etats-Unis...), avec parfois l'aide d'experts reconnus avec lesquels la Société entretient des relations suivies pour le développement de ses molécules.

Pour chaque projet de développement, plusieurs sous-traitants sont contactés. Leur sélection repose sur des critères objectifs définis en amont (intégrant au minimum des aspects d'expertise dans le domaine, de qualité, d'expérience réussie, de coût et de timing). La collaboration de la Société avec ses prestataires s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue de la qualité. A ce titre, au cours des collaborations, Poxel réalise des audits afin de valider que ces parties prenantes respectent les bonnes pratiques et sont en conformité avec les standards réglementaires.

#### **Note méthodologique :**

**Ce rapport présente les données RSE de la Société Poxel – « la Société » - pour l'exercice 2017 et de la Société Poxel et de sa filiale au Japon pour l'exercice 2018. L'exercice 2017 couvre la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 31 décembre 2017, l'exercice 2018 couvre la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2018 au 31 décembre 2018. La Société a deux implantations géographiques en France : son siège social à LYON (69) - et un bureau à PARIS (75), et une au Japon à Tokyo depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2018. Sauf précision dans le rapport, les données présentées cumulent les informations relatives à ces trois sites.**

**L'ensemble des indicateurs est suivi par les Contrôleur Financier, Directeur des Ressources Humaines, Responsable Administratif et Directeur Financier. Les indicateurs sociaux sont produits sur la base d'une synthèse extracomptable, s'appuyant notamment sur les données sociales issues de la paie et des dossiers du personnel.**

**S'agissant des indicateurs environnementaux, un suivi extracomptable est réalisé. Sur la base de ce suivi, le calcul des consommations d'électricité est effectué au réel sur la base des consommations facturées. Un facteur d'émission d'équivalent CO2 estimé à 72 g d'équivalent CO2 par kWh a été retenu, sur la base du bilan carbone v7.1 de l'Ademe.**

**La collecte des informations a été réalisée par les Directeur des Ressources Humaines et Responsable Administratif. Le contrôle des informations a été réalisé par les Contrôleur Financier et Directeur Financier.**

## 27. TABLES DE CONCORDANCE

La table de concordance ci-dessous permet d'identifier dans le présent document de référence:

Les informations qui constituent le rapport financier annuel (article L. 451-1-2 du code monétaire et financier et article 222-3 du Règlement général de l'AMF),

Les informations qui constituent le rapport de gestion annuel (article L. 225-100 et suivants du code de commerce).

### 27.1. Table de concordance avec le rapport financier annuel

Rapport financier annuel		Document de référence	Pages
1	Attestation du responsable du rapport financier annuel	§1	13
2	Rapport de gestion	Voir index ci-dessous	
3	Rapport sur le gouvernement d'entreprise	Voir index ci-dessous	
4	Communiqué relatif aux honoraires des commissaires aux comptes	§20.11	258
5	Comptes établis en normes IFRS	§20.1	203
6	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés établis en normes IFRS	§20.2	250
7	Comptes annuels	§26.1	291
8	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels	§26.2	322

### 27.2. Table de concordance avec le rapport de gestion

Rapport de gestion annuel		Document de référence	Pages
1	Situation de la Société et activité au cours de l'exercice écoulé	§6 et §20	63 et 203
2	Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires, des résultats, de la situation financière de la Société, notamment de la situation d'endettement de la Société et du Groupe	§9, §10 et §20	99, 112 et 203
3	Affectation des résultats	§20.6	257
4	Dépenses non déductibles fiscalement	§20.7	257
5	Rappel des dividendes distribués	§20.5.1	257
6	Indicateurs clefs de performance de nature financière et de nature non financière, y compris les informations relatives aux questions d'environnement et de personnel	§3 et §26.3	15 et 329
7	Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée / Utilisation des instruments financiers par la Société / Risques technologiques	§4	17

8	Indications sur les risques financiers liés aux effets du changement climatique	§4.8	56
9	Procédure de contrôle interne et gestion des risques relative à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière	§16.6	183
10	Information sur les délais de paiement des fournisseurs	§20.9	258
11	Activité en matière de recherche et développement	§9.1.3 et §11	102 et 121
12	Evolution prévisible et perspectives d'avenir	§6 et §12.2	63 et 151
13	Evénements importants survenus depuis la clôture de l'exercice	§20.10	258
14	Participation des salariés au capital à la clôture de l'exercice	§17.3	190
15	Etat 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	§18.4	193
16	Prise en compte des conséquences sociales et environnementales de l'activité, incluant les conséquences sur le changement climatique et de l'usage des biens et services produits, ainsi que des engagements sociétaux en faveur du développement durable, de l'économie circulaire, de la lutte contre le gaspillage alimentaire et en faveur de la lutte contre les discriminations et de la promotion des diversités	§26.3	329
17	Activités des filiales et des sociétés contrôlées	§7 et §25	97 et 290
18	Prises de participations significatives dans des sociétés ayant leur siège en France, ou prises de contrôle de telles sociétés ; cessions de telles participations	§7 et §25	97 et 290
19	Renseignements relatifs à la répartition du capital et à l'autocontrôle – Programme de rachat d'actions	§18 et §21.1.3	191 et 259
20	Ajustement des titres donnant accès au capital	§21.1.4	260
21	Modifications intervenues au cours de l'exercice dans la composition du capital	§21.1.7	274
22	Evolution du titre – Risque de variation de cours	§18.11	196
23	Tableau des résultats des cinq derniers exercices	§20.3	256

### 27.3. Table de concordance avec le rapport sur le gouvernement d'entreprise

1. Conseil d'administration et direction générale		
<i>Composition du Conseil d'administration</i>	§14.1 et §21.2.2.1	153 et 277
<i>Missions du Conseil d'administration</i>	§21.2.2.1.3	279

<i>Conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil</i>	§21.2.2.1.2	278
<i>Compte-rendu de l'activité du Conseil au cours de l'exercice 2018</i>	§16	172
<i>Représentation des femmes et des hommes au Conseil d'administration</i> <i>Description de la politique de diversité</i>	§14.1.1 et §26.3	153 et 329
<i>Limitations éventuellement apportées par le Conseil aux pouvoirs du Directeur Général</i>	§19.2 et §21.2.2	197 et 277
<i>Liste des mandats et fonctions</i>	§14	153
<i>Informations relatives aux conventions intervenues entre la Société et (i) un dirigeant possédant plus de 10% des droits de vote d'une société ou (ii) ou une société détenant plus de la moitié du capital de la Société.</i>	§19.2	197
<i>Délégations de pouvoirs ou de compétence en matière d'augmentation de capital</i>	§21.1.5	267
<b>2. Comités du conseil</b>		
<i>Comité d'audit</i>	§16.3.1	173
<i>Comité des rémunérations</i>	§16.3.2	175
<i>Comité de Business Développement</i>	§16.3.3	176
<i>Comité consultatif scientifique</i>	§16.3.4	177
<i>Comité de gouvernance et des nominations</i>	§16.3.5	179
<i>Comité stratégique et de pricing</i>	§16.3.6	180
<i>Code de gouvernement d'entreprise</i>	§16.5	181
<b>3. Rémunérations</b>		
<i>Rémunérations individuelles versées aux mandataires sociaux par la société, les sociétés contrôlées et la société contrôlante au titre de l'exercice écoulé</i>	§15.1 au §15.5	162 à 168
<i>Engagements pris par la société au bénéfice de ses mandataires sociaux à raison de la prise / cessation/ changement de fonctions ou postérieurement à celles-ci (y compris engagements de retraite)</i>	§15.1 au §15.5	162 à 168
<i>Attribution gratuite d'actions, options et bons de souscription d'actions</i>	§15.3 et §21.1.4	167 et 260
<i>Éléments de rémunérations et avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison ou postérieurement à la cessation des fonctions de dirigeants de la Société</i>	§15.4	168

4. Principes et composantes de la rémunération et avantages des dirigeants mandataires sociaux exécutifs au titre de l'exercice 2018		
<i>Principes généraux en matière de rémunération des dirigeants mandataires sociaux exécutifs</i>	§15.6.1	168
<i>Structure de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux exécutifs pour l'année 2018</i>	§15.6.1	168
<i>Présentation des projets de résolution relatifs aux principes et aux critères de la répartition et de l'attribution des éléments fixes et variables</i>	§15.6.1 et §15.6.2	168 et 171
5. Conflits d'intérêts	§14.2	161
6. Délégations en cours de validité accordées par l'assemblée générale en matière d'augmentation de capital	§21.1.5	267
7. Participation des actionnaires à l'assemblée générale	§21.2.5	282
8. Éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique requis par l'article L. 225-37-5 du Code de commerce	§21.1.8	275
9. Structure du capital de la société	§21.1.8.1	275
10. Restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses portées à la connaissance de la société en application de l'article L. 233-11 du code de commerce	§21.1.8.2	276
11. Participations directes ou indirectes dans le capital de la société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du code de commerce	§21.1.8.3	276
12. Liste des détenteurs de tous titres comportant des droits de contrôle spéciaux et description de ceux-ci	§21.1.8.4	276
13. Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier	§21.8.5	276
14. Accords entre actionnaires dont la société a connaissance qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote	§21.1.8.6	276
15. Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du Conseil d'administration ainsi qu'à la modification des statuts	§21.1.8.7	276

16. Pouvoirs du Conseil d'administration, en particulier en ce qui concerne l'émission ou le rachat d'actions	§21.1.8.8	277
17. Accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société	§21.1.9	277
18. Accords prévoyant des indemnités pour les membres du Conseil d'administration ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle ou sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique	N/A	N/A