



Genkyotex, Société Anonyme à Conseil d'Administration au capital de 8.022.786 €
Siège social : 218 avenue Marie Curie - Forum 2 Archamps Technopole,
74166 Saint-Julien-en-Genevois Cedex, France

DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

incluant le Rapport Financier Annuel



En application de son règlement général, notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers (l'« AMF ») a enregistré le présent document de référence le 26 avril 2019 sous le numéro R. 19-014. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

L'enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L.621-8-1-I du code monétaire et financier, a été effectué après que l'Autorité des marchés financiers a vérifié que le document est complet et compréhensible et que les informations qu'il contient sont cohérentes. Il n'implique pas l'authentification par l'AMF des éléments comptables et financiers présentés.

En application de l'article 28 du Règlement CE n°809/2004, les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent document de référence :

- La section « 9. Examen de la situation financière et du résultat », la section « 10. Trésorerie et Capitaux », et les comptes de Genkyotex établis en normes IFRS au 31 décembre 2017 ainsi que le rapport des commissaires aux comptes afférents respectivement présentés aux pages 89 à 96, 97 à 99, 153 à 200 et 230 à 236 du document de référence enregistré auprès de l'AMF le 27 avril 2018 sous le numéro R.18-037 ;
- Les comptes sociaux de Genkyotex au 31 décembre 2017 ainsi que le rapport des commissaires aux comptes afférents respectivement présentés aux pages 202 à 229 et 237 à 243 du document de référence enregistré auprès de l'AMF le 27 avril 2018 sous le numéro R.18-037 ;
- La section « 9. Examen de la situation financière et du résultat », la section « 10. Trésorerie et Capitaux », et les comptes de Genkyotex (anciennement Genticel) établis en normes IFRS au 31 décembre 2016 ainsi que le rapport des commissaires aux comptes afférents respectivement présentés aux pages 87 à 95, 96 à 99, 155 à 197 et 250 du document de référence enregistré auprès de l'AMF le 29 juin 2017 sous le numéro R.17-048 ;
- Les comptes sociaux de Genkyotex (anciennement Genticel) au 31 décembre 2016 ainsi que le rapport des commissaires aux comptes afférents respectivement présentés aux pages 214 à 249 et 251 à 252 du document de référence enregistré auprès de l'AMF le 29 juin 2017 sous le numéro R.17-048.

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) et sur celui de la Société (www.genkyotex.com).

TABLE DES MATIERES

TABLE DE CONCORDANCE	6
1. PERSONNES RESPONSABLES	11
1.1. RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE	11
1.2. ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE	11
1.3. RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE	11
2. CONTRÔLEURS LEGAUX DES COMPTES.....	12
2.1. COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES	12
2.2. COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS	12
2.3. INFORMATIONS SUR LES CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNES, AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUVELES.....	12
2.4. ATTESTATION DES HONORAIRES VERSES AUX CONTROLEURS LEGAUX	13
3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	14
3.1. INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES.....	14
3.2. INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES.....	15
4. FACTEURS DE RISQUE	16
4.1. RISQUES LIES A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE ET AU MARCHE.....	16
4.2. RISQUES LIES A L'ORGANISATION DE LA SOCIETE	21
4.3. RISQUES REGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES.....	24
4.4. RISQUES LIES A LA PROPRIETE INTELLECTUELLE.....	25
4.5. RISQUES FINANCIERS.....	30
4.6. RISQUES DE MARCHE	33
4.7. ASSURANCE ET COUVERTURE DES RISQUES	36
4.8. RISQUES INDUSTRIELS ET ENVIRONNEMENTAUX	40
5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR	42
5.1. HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE	42
5.2. INVESTISSEMENTS.....	44
6. APERÇU DES ACTIVITES.....	45
6.1. PRESENTATION GENERALE DES ACTIVITES DE LA SOCIETE.....	45
6.2. L'INHIBITION DES NOX : UNE APPROCHE THERAPEUTIQUE NOUVELLE ET COMPLEXE ..	53
6.3. PLAN DE DEVELOPPEMENT CLINIQUE DU GKT831	55
6.4. PRESENTATION DE LA PBC ET DE SON MARCHE.....	59
6.5. PRESENTATION DE NASH ET DE SON MARCHE.....	63
6.6. CARACTERISTIQUES ET RESULTATS PRECLINIQUES DU GKT831	65
6.7. GKT831 - RESULTATS CLINIQUES	76
6.8. PROGRAMME PRECLINIQUE NOX1.....	82
6.9. PROGRAMMES DE RECHERCHE EXPLORATOIRE	86
6.10. ORGANISATION DE LA SOCIETE.....	89

6.11.	CONSEIL SCIENTIFIQUE	89
6.12.	ORGANISATION DES OPERATIONS	89
6.13.	DE NOMBREUSES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES REVUES PAR DES CONFRERES (PEER-REVIEWED)	90
6.14.	EXPERTISE EN RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT PRECLINIQUE.....	95
6.15.	EXPERTISE EN DEVELOPPEMENT CLINIQUE.....	95
7.	ORGANIGRAMME.....	96
7.1.	ORGANIGRAMME JURIDIQUE	96
7.2.	SOCIETES DU GROUPE	96
7.3.	FLUX FINANCIERS DU GROUPE.....	96
8.	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS	97
8.1.	PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS.....	97
8.2.	QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES	97
9.	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT	98
9.1.	COMPARAISON DES COMPTES CONSOLIDES ETABLIS EN NORMES IFRS DES DEUX DERNIERS EXERCICES.....	98
9.2.	ACTIVITE DES SOCIETES DU GROUPE AU COURS DES DEUX DERNIERS EXERCICES	106
10.	TRESORERIE ET CAPITAUX	108
10.1.	INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT	108
10.2.	FLUX DE TRESORERIE	109
10.3.	CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT	110
10.4.	RESTRICTIONS EVENTUELLES A L'UTILISATION DES CAPITAUX.....	110
10.5.	SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES POUR LES INVESTISSEMENTS FUTURS.....	110
11.	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS, LICENCES ET AUTRES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE.....	112
11.1.	BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS	112
11.2.	AUTRES ELEMENTS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE.....	127
12.	INFORMATION SUR LES TENDANCES	129
12.1.	PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE.....	129
12.2.	TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE	131
13.	PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE	132
14.	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE	133
14.1.	DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS	133
14.2.	CONFLITS D'INTERETS POTENTIELS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE LA DIRECTION GENERALE.....	138
15.	REMUNERATION ET AVANTAGES	139
15.1.	REMUNERATIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX	139

15.2.	SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR LA SOCIETE OU SES FILIALES AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS	146
15.3.	OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D' ACTIONS ; BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS ET BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CREATEUR D'ENTREPRISE	146
15.4.	ETAT RECAPITULATIF DES OPERATIONS DES DIRIGEANTS ET DES PERSONNES MENTIONNEES A L'ARTICLE L. 621-18-2 DU CODE MONETAIRE ET FINANCIER SUR LES TITRES DE LA SOCIETE REALISEES AU COURS DE L'EXERCICE ECOULE	146
16.	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	147
16.1.	DIRECTION DE LA SOCIETE	147
16.2.	INFORMATIONS SUR LES CONTRATS LIANT LES MANDATAIRES SOCIAUX ET LE GROUPE	147
16.3.	CONSEIL D'ADMINISTRATION ET COMITES SPECIALISES – GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	147
16.4.	DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	150
16.5.	CONTROLE INTERNE	151
17.	SALARIES.....	153
17.1.	NOMBRE DE SALARIES ET REPARTITION PAR FONCTION.....	153
17.2.	PARTICIPATIONS ET STOCKS OPTIONS DES MEMBRES DE LA DIRECTION	153
17.3.	PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE	154
17.4.	CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION	154
18.	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	155
18.1.	REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE	155
18.2.	ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTES AU CONSEIL D'ADMINISTRATION	156
18.3.	DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	156
18.4.	CONTROLE DE LA SOCIETE	156
18.5.	ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE	156
18.6.	ETAT DES NANTISSEMENTS D' ACTIONS DE LA SOCIETE	157
19.	OPERATIONS AVEC DES APPARENTES.....	158
19.1.	OPERATIONS INTRA-GROUPE	158
19.2.	CONVENTIONS SIGNIFICATIVES CONCLUES AVEC DES APPARENTES	158
19.3.	RAPPORTS SPECIAUX DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES.....	159
20.	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE	163
20.1.	COMPTES CONSOLIDES ETABLIS EN NORMES IFRS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2018.....	163
20.2.	INFORMATIONS FINANCIERES PRO FORMA.....	216
20.3.	COMPTES SOCIAUX POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2018.....	216
20.4.	VERIFICATION DES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES ANNUELLES	247
20.5.	DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES	261
20.6.	INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES ET AUTRES	261

20.7.	POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES	261
20.8.	PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	261
20.9.	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE	261
20.10.	AUTRES INFORMATIONS DU RAPPORT DE GESTION	262
21.	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.....	266
21.1.	CAPITAL SOCIAL	266
21.2.	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS	277
22.	CONTRATS IMPORTANTS.....	284
22.1.	CONTRAT DE LICENCE CONCLU LE 2 FEVRIER 2015 AVEC L'ENTREPRISE PHARMACEUTIQUE SERUM INSTITUTE OF INDIA.....	284
22.2.	CONTRAT DE SERVICES AVEC SYNGENE	284
22.3.	CONTRAT DE SERVICES AVEC CMED	285
22.4.	CONTRAT DE RECHERCHE AVEC BAKER HEART AND DIABETES INSTITUTE.....	285
23.	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS.....	287
24.	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	288
25.	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	289
	GLOSSAIRE.....	290

TABLE 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 de la Société et du Groupe auquel est joint le rapport sur le gouvernement d'entreprise (article L. 225-100-1 du code de commerce).

Rapport financier annuel		Document de référence
1	Attestation du responsable du rapport financier annuel	§ 1.2
2	Rapport de gestion	Voir index ci-dessous
3	Communiqué relatif aux honoraires des commissaires aux comptes	§ 2.4
4	Comptes consolidés établis en normes IFRS	§20.1
5	Comptes sociaux établis en normes françaises	§ 20.3
6	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés établis en normes IFRS	§ 20.4.1
7	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels sociaux établis en normes françaises	§ 20.4.2

Rapport de gestion annuel		Document de référence
1	Situation et activité du Groupe au cours de l'exercice écoulé	§ 6, § 9 et § 20
2	Examen des comptes et résultats	§ 9 et § 20
3	Progrès réalisés et difficultés rencontrées	§ 6, 9 et 10
4	Principaux risques et incertitudes	§ 4
5	Activité du Groupe en matière de recherche et développement	§ 11
6	Activités des filiales et des sociétés contrôlées	§ 6 et 11
7	Evolution prévisible de la situation du Groupe et perspectives d'avenir	§ 12
8	Evénements importants survenus depuis la clôture de l'exercice	§ 20.1 et § 20.9
9	Principales caractéristiques des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière (article L.225-100-1 5°)	§ 16.5
10	Proposition d'affectation des résultats	§ 20.10.2
11	Dépenses non déductibles fiscalement	§ 20.10.3
12	Rappel des dividendes distribués au cours des trois derniers exercices	§ 20.7.1

13	Information sur les délais de paiement des fournisseurs et des clients	§ 20.10.4
14	Participation des salariés au capital à la clôture de l'exercice	§ 17.3
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	§ 15.4
16	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
17	Renseignements relatifs à la répartition du capital et à l'autocontrôle – Programme de rachat d'actions	§ 18.1, 18.2 et 21.1.3
18	Modifications intervenues au cours de l'exercice dans la composition du capital	§ 21.1.7
19	Evolution du titre – Risque de variation de cours	§ 4.6.2
20	Informations relatives aux attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions et aux attributions gratuites d'actions	§ 21
21	Tableau des résultats des cinq derniers exercices	§ 20.10.1
22	Rapport sur le gouvernement d'entreprise	Voir tableau ci-dessous

Rapport sur le gouvernement d'entreprise		Document de référence
1	Liste de l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toute société par chaque mandataire social durant l'exercice	§ 14.1.2
2	Conventions entre un mandataire social ou actionnaire ayant au moins 10 % des droits de vote d'une société et une autre société dont la première possède plus de la moitié du capital	n/a
3	Tableau récapitulatif des délégations financières en cours de validité et faisant apparaître l'utilisation faite de ces délégations au cours de l'exercice	§ 21.1.5
4	Choix fait de l'une des deux modalités d'exercice de la direction générale prévues à l'article L. 225-51-1 du code de commerce	§ 16.1
5	Composition, conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil	§ 14.1.1, 16.3 et 21.2.2
6	Description de la politique de diversité appliquée aux membres du conseil d'administration	§ 16.3
7	Eventuelles limitations que le conseil d'administration apporte aux pouvoirs du directeur général	§ 16.1
8	Référence à un code de gouvernement d'entreprise	§ 16.4
9	Modalités particulières de la participation des actionnaires à l'assemblée générale ou les dispositions des statuts qui prévoient ces modalités	§ 21.2.5

10	Rémunération totale et les avantages de toute nature versés par cette société, une société contrôlée ou contrôlante, durant l'exercice	§ 15.1
11	Description en les distinguant des éléments fixes, variables et exceptionnels composant ces rémunérations et avantages ainsi que les critères en application desquels ils ont été calculés ou les circonstances à la suite desquelles ils ont été attribués	§ 15.1
12	Engagements de toute nature pris par la société au bénéfice de ses mandataires sociaux, correspondant à des éléments de rémunération, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise, de la cessation ou du changement de leurs fonctions ou postérieurement à l'exercice de celles-ci	n/a
13	Structure du capital de la société	§ 18.1
14	Restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses des conventions portées à la connaissance de la société en application de l'article L. 233-11 du code de commerce	n/a
15	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	§ 18.1
16	Liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci	n/a
17	Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier	n/a
18	Accords entre actionnaires dont la société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote	n/a
19	Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil d'administration ainsi qu'à la modification des statuts	§ 21.2.2 et §21.2.4
20	Pouvoirs du conseil d'administration, en particulier en ce qui concerne l'émission ou le rachat d'actions	§ 21.1.5
21	Accords conclus par la société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la société, sauf si cette divulgation, hors les cas d'obligation légale de divulgation, porterait gravement atteinte à ses intérêts	n/a
22	Accords prévoyant des indemnités pour les membres du conseil d'administration ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique d'achat ou d'échange	n/a
23	Présentation des projets de résolution relatifs aux principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature, attribuables aux président, directeurs généraux ou directeurs généraux délégués, en raison de leur mandat	n/a

REMARQUES GENERALES

Le présent document de référence suit le schéma de l'annexe XXII du règlement CE n°809/2004 du 29 avril 2004.

Définitions

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

- « **Genkyotex** » ou « **Genticel** » ou la « Société » désigne la société Genkyotex (anciennement dénommée Genticel), société anonyme au capital de 8.022.786 euros, dont les titres sont admis aux négociations sur les marchés réglementés Euronext Paris et Euronext Brussels, dont le siège social est 218 avenue Marie Curie - Forum 2 Archamps Technopole, 74166 Saint-Julien-en-Genevois Cedex, France. Il est par ailleurs précisé que l'assemblée générale du 28 février 2017 a approuvé la modification du mode d'administration de la Société par adoption de la formule à conseil d'administration. Avant cette date, elle était dotée d'un directoire et d'un conseil de surveillance ;
- « **Genkyotex Suisse** » désigne la société Genkyotex Suisse SA, société anonyme de droit suisse au capital de 5.262.133 francs suisses, dont le siège social est sis chemin des Aulx 16, 1228 Plan-les-Ouates, Suisse, immatriculée au registre du commerce de Genève sous le numéro CHE-112.747.508 ;
- « **Genkyotex Innovation** » désigne la société Genkyotex Innovation SAS, société par actions simplifiée au capital de 1.549.731 euros, dont le siège social était sis 218, avenue Marie Curie - Forum 2 Archamps Technopole, 74166 Saint-Julien-en-Genevois Cedex, France, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Thonon-Les-Bains sous le numéro 528 733 132, laquelle a été fusionnée avec Genkyotex SA au cours de l'exercice 2017 ;
- Le terme le « **Groupe** » renvoie à Genkyotex SA et sa filiale Genkyotex Suisse SA ;
- « **Document de référence** » désigne le présent document de référence enregistré auprès de l'Autorité des Marchés Financiers ;
- « **Date du Document de référence** » désigne la date d'enregistrement du Document de référence.

Avertissement

Le 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.

Le 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 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 (l'« **AMF** »).

Les investisseurs sont également invités à prendre en considération les facteurs de risques décrits au chapitre 4 « Facteurs de risques » du Document de référence avant de prendre leur 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 REFERENCE

Monsieur Ilias (Elias) Papatheodorou, Directeur général

1.2. ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE

Saint-Julien-en-Genevois, le 26 avril 2019

J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le Document de référence sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et que les informations relevant du rapport de gestion répertoriées en pages 6 à 8 présentent un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société et de l'ensemble des sociétés 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 présentées dans le présent Document de référence ainsi qu'à la lecture d'ensemble du présent Document de référence.

Monsieur Ilias (Elias) Papatheodorou, Directeur général de Genkyotex

1.3. RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE

Monsieur Alexandre Grassin

Directeur Financier

Adresse : 218 avenue Marie Curie - Forum 2 Archamps Technopole, 74166 Saint-Julien-en-Genevois
Cedex, France

Téléphone : +33 4 80 16 06 07

Adresse électronique : investors@genkyotex.com

2. CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES

2.1. COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES

SYGNATURES, société de commissariat aux comptes inscrite sur la liste nationale des commissaires aux comptes rattachée à la Compagnie Régionale des Commissaires aux comptes de Toulouse, 8, chemin de la terrasse, BP 45122, 31512 Toulouse Cedex 5

Représenté par Laure Mulin

Date de renouvellement : 7 mars 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

GRANT THORNTON, société de commissariat aux comptes inscrite sur la liste nationale des commissaires aux comptes rattachée à la Compagnie Régionale des Commissaires aux comptes de Versailles,

29, rue du Pont, 92200 Neuilly-sur-Seine

Représenté par Samuel Clochard

Date de nomination : 20 décembre 2013

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 2018

2.2. COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS

Philippe BENZONI, commissaire aux comptes inscrit sur la liste nationale des commissaires aux comptes rattachée à la Compagnie Régionale des Commissaires aux comptes de Toulouse, 8, chemin de la terrasse, BP 45122, 31512 Toulouse Cedex 5

Suppléant de SYGNATURES

Date de renouvellement : 7 mars 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

IGEC, société de commissariat aux comptes inscrite sur la liste nationale des commissaires aux comptes rattachée à la Compagnie Régionale des Commissaires aux comptes de Paris,

22, rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine

Suppléant de GRANT THORNTON

Date de nomination : 20 décembre 2013

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 2018

2.3. INFORMATIONS SUR LES CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNES, AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUVELES

Non applicable.

2.4. ATTESTATION DES HONORAIRES VERSES AUX CONTROLEURS LEGAUX

Le tableau ci-dessous présente les honoraires des commissaires aux comptes pris en charge par la Société sur les deux dernières années :

HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES (Montants HT en K€)	Exercice 2018 (12 mois)		Exercice 2017 (12 mois)	
	GRANT THORNTON	SYGNATURES	GRANT THORNTON	SYGNATURES
Mission de commissariat aux comptes	63	59	66	64
Autres prestations et diligence directement liées à la mission de commissaire aux comptes	-	-	-	-
Services autres que la certification des comptes (1)	6	6	15	19
Sous total	69	65	81	83
Autres prestations rendues				
- Fiscale	-	-	-	-
- Autres	-	-	-	-
Sous total	-	-	-	-
Total	69	65	81	83

(1) En 2017, les services autres que la certification des comptes couvrent les services requis par les textes légaux et réglementaires (rapports liés à l'assemblée générale mixte du 28 février 2017 et l'assemblée générale du 15 juin 2017...) ainsi que les services fournis à la demande de Genkyotex (revue du Document de Référence 2016 et Rapport de l'un des commissaires aux comptes, désigné organisme tiers indépendant, sur les informations sociales, environnementales et sociétales figurant dans le rapport de gestion 2017).

En 2018, les services autres que la certification des comptes couvrent les services requis par les textes légaux et réglementaires (rapports liés à l'assemblée générale) ainsi que les services fournis à la demande de Genkyotex (revue du Document de Référence 2017).

3. INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES

3.1. INFORMATIONS FINANCIÈRES HISTORIQUES

Les informations financières sélectionnées et présentées ci-dessous sont extraites des comptes consolidés du Groupe établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant à la section 20.1 « Comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 » du Document de référence et des comptes de Genkyotex établis en normes IFRS au 31 décembre 2017 présentés aux pages 153 à 200 du document de référence enregistré auprès de l'AMF le 27 avril 2018 sous le numéro R.18-037.

Ces données comptables et opérationnelles ci-après sélectionnées doivent être lues en lien avec les informations contenues dans les sections 9 « Examen de la situation financière et du résultat » et 10 « Trésorerie et capitaux » du Document de référence et des sections 9 « Examen de la situation financière et du résultat » et 10 « Trésorerie et capitaux » présentés aux pages 89 à 99 du document de référence enregistré auprès de l'AMF le 27 avril 2018 sous le numéro R.18-037.

Bilans simplifiés (en K€) Normes IFRS	31/12/2018 12 mois Audité	31/12/2017 12 mois Audité	31/12/2016 12 mois Audité
TOTAL ACTIF	22 173	26 893	14 844
Actifs non courants	9 729	10 336	112
<i>dont immobilisations incorporelles</i>	9 653	10 221	-
<i>dont immobilisations corporelles</i>	31	51	93
<i>dont actifs financiers non courants</i>	45	64	15
<i>dont actifs d'impôts différés</i>	-	-	4
Actif courants	12 466	16 557	14 733
<i>dont autres créances</i>	2 156	1 932	795
<i>dont actifs financiers courants</i>	-	3 280	-
<i>dont trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	10 309	11 345	13 937
TOTAL PASSIF	22 195	26 893	14 844
Capitaux propres	14 442	23 535	12 217
Passifs non courants	996	937	874
<i>dont engagements envers le personnel</i>	996	822	874
<i>dont dettes financières non courantes</i>	-	115	-
Passifs courants	6 757	2 421	1 753
<i>dont dettes financières courantes</i>	3 641	288	-
<i>dont dettes fournisseurs et comptes rattachés</i>	2 214	1 312	1 203
<i>dont autres dettes courantes</i>	903	820	550
Comptes de résultat simplifiés (en K€) Normes IFRS	31/12/2018 12 mois Audité	31/12/2017 12 mois Audité	31/12/2016 12 mois Audité
Produits opérationnels	1 687	669	526
<i>Dont revenus issus des contrats avec les clients</i>	750	-	-
<i>Dont crédit impôts recherche</i>	893	500	526
Charges opérationnelles courantes	(12 118)	(14 773)	(6 454)
Résultat opérationnel courant	(10 430)	(14 104)	(5 928)
Résultat opérationnel	(10 430)	(25 512)	(5 928)
Résultat financier	(988)	(255)	234
Résultat avant impôts	(11 417)	(25 768)	(5 694)
Résultat net	(11 417)	(25 773)	(5 853)
<i>Résultat net par action (en euros / action)</i>	(0,15)	(0,39)	(2,64)

Résultat net par action (en euros / action) – proforma (1) (1,46) (3,90) (26,4)
 (1) Le résultat par action proforma illustre l'effet du regroupement des actions par voie d'échange de 10 actions existantes contre 1 action nouvelle décidé par le Conseil d'Administration de la Société le 24 janvier 2019 à l'issue de l'Assemblée Générale Extraordinaire du même jour.

Tableaux de flux de trésorerie simplifiés (en K€) Normes IFRS	31/12/2018	31/12/2017	31/12/2016
	12 mois Audité	12 mois Audité	12 mois Audité
Flux de trésorerie lié aux activités opérationnelles	(8 866)	(9 363)	(5 120)
Dont capacité d'autofinancement	(9 627)	(10 538)	(5 678)
Dont variation du BFR (-)	(679)	(1 256)	(598)
Dont Impôts payés	81	(81)	(39)
Flux de trésorerie lié aux activités d'investissement	(3 279)	7 590	-
Dont variation de périmètre (1)	-	3 587	-
Dont variation des placements financiers (2)	3283	4 006	-
Dont variation des immobilisations	(3)	(2)	-
Flux de trésorerie lié aux activités de financement	4 609	(248)	14 490
Dont opérations sur capital	242	136	14 490
Dont emprunts	4367	(384)	-
Incidences des variations des cours des devises	(69)	(572)	(96)
Variation de trésorerie	(1 048)	(2 593)	9 273

(1) La variation de périmètre correspond à la trésorerie et aux équivalents de trésorerie de Genkyotex SA (société acquise du point de vue comptable) au 28 février 2017.

(2) Le flux liés aux variations de placements financiers sont essentiellement liés aux démobilités de dépôts à terme en 2017 et au rachat du contrat de capitalisation en 2018.

Niveau d'endettement net (en K€) Normes IFRS	31/12/2018	31/12/2017	31/12/2016
	12 mois Audité	12 mois Audité	12 mois Audité
Dettes financières non courantes	-	115	-
Dettes financières courantes	3 641	288	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie	(10 309)	(11 345)	(13 937)
Actifs financiers courants	-	(3 280)	-
Total endettement net (1)	(6 668)	(14 222)	(13 937)

(1) Le montant de la trésorerie et des placements financiers inclus dans les actifs financiers courants est supérieur au montant des dettes financières.

3.2. INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES

Non applicable.

4. FACTEURS DE RISQUE

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le Document de référence, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre 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 le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats, ses perspectives ou sur sa capacité à réaliser ses objectifs. Elle considère qu'à la Date du Document de référence, il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés dans le présent chapitre.

L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que la liste des risques et incertitudes décrits ci-dessous n'est pas exhaustive. D'autres risques ou incertitudes inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la Date du Document de référence, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats ou ses perspectives, peuvent exister ou devenir des facteurs importants susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives.

4.1. RISQUES LIES A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE ET AU MARCHÉ

4.1.1. Genkyotex identifie et développe des inhibiteurs sélectifs des NADPH Oxydases (NOX) afin de traiter des pathologies précises, dont le bénéfice thérapeutique n'est pas encore démontré

Genkyotex développe une nouvelle approche thérapeutique basée sur l'inhibition sélective des enzymes NOX qui sont identifiés comme des facteurs potentiellement clés du développement de certaines maladies complexes et difficiles à traiter, telles les fibroses hépatiques, pulmonaires, et rénales, certaines formes de cancer, des maladies neurodégénératives, ou encore des troubles de l'audition (voir chapitre 6 du Document de référence).

La capacité des NOX à réguler simultanément des réseaux de protéines en font des cibles thérapeutiques dont l'inhibition pourrait permettre, avec un seul médicament, la normalisation simultanée de multiples mécanismes impliqués dans le déclenchement et la progression de nombreuses maladies humaines, telles la fibrose, l'inflammation, l'angiogenèse, la croissance tumorale et la neurodégénérescence.

Genkyotex explore cette piste médicale nouvelle des inhibiteurs de NOX. A la date du Document de référence, aucun inhibiteur des NOX n'a encore été approuvé pour commercialisation par les autorités de santé compétentes.

En conséquence, les perspectives de développement et de rentabilité du candidat-médicament le plus avancé de Genkyotex, le GKT831, dans la fibrose, son innocuité, son efficacité ainsi que son acceptation par les patients, les prescripteurs de soin et les organismes payeurs sont incertaines.

Les résultats du GKT831 dans le cadre des essais de Phase 1, de l'essai de Phase 2 sur la néphropathie diabétique (dans laquelle le GKT831 a atteint un effet statistiquement significatif sur plusieurs critères secondaires d'efficacité dans le foie qui avaient été prédéfinis dans le protocole), de l'essai de Phase 2 sur la cholangite biliaire primitive (*primary biliary cholangitis* ou PBC), de l'essai de Phase 2 initié et dirigé par le Baker Heart and Diabetes Institute de Melbourne dans la néphropathie diabétique (*diabetic kidney disease* ou DKD), et plus généralement ceux relatifs à tous les candidats médicaments existants ou futurs du portefeuille de la Société ou reposant sur sa technologie lors de leurs phases de recherche ou préclinique peuvent ou pourraient ne pas être confirmés par les phases ultérieures. Une

telle situation aurait un impact défavorable significatif sur l'activité, les résultats, la situation financière et les perspectives de Genkyotex.

4.1.2. Le candidat-médicament le plus avancé de Genkyotex, le GKT831, pourrait ne jamais recevoir d'autorisation de mise sur le marché

Genkyotex a déjà achevé pour le GKT831, son candidat-médicament dont le développement est le plus avancé, des essais précliniques et cliniques de Phase 1 et de Phase 2. Les essais de Phase 1 ont eu pour objet d'évaluer la sécurité et la pharmacocinétique du composé après dose unique et dose répétée, l'effet du composé sur le cytochrome CYP3A4 et l'effet de l'alimentation et de la micronisation sur la pharmacocinétique. Un essai de Phase 2 dans la néphropathie diabétique a été réalisé afin d'évaluer la sécurité, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, ainsi que l'efficacité du GKT831 chez des patients présentant une néphropathie diabétique.

Le développement du GKT831, la réalisation de l'essai clinique de Phase 2 dans l'indication de la PBC et, le cas échéant, ultérieurement, d'autres essais cliniques de Phase 2 et de Phase 3 ainsi que la préparation de sa mise sur le marché et les conditions strictes de fabrication exigent et continueront d'exiger de Genkyotex des investissements considérables en temps et en ressources financières, ainsi que l'attention toute particulière de son personnel le plus qualifié. En conséquence, si Genkyotex ne reçoit pas au terme de ces étapes une autorisation de mise sur le marché dans ces indications, sa situation financière, ses résultats d'exploitation et ses perspectives seront affectés de manière défavorable et significative.

4.1.3. Les essais cliniques pourraient être retardés ou ne pas se dérouler de manière satisfaisante

La capacité de Genkyotex à mener à bien des essais cliniques dépend de plusieurs facteurs, notamment le rythme de recrutement des patients, les critères d'éligibilité, la taille de la population de patients éligibles, la nature du protocole clinique, la proximité des patients par rapport aux sites cliniques, les éventuels effets secondaires et la concurrence avec d'autres essais cliniques menés sur des produits candidats développés par des sociétés concurrentes dont les moyens financiers peuvent notamment être supérieurs à ceux de la Société.

De manière générale, Genkyotex pourrait éprouver des difficultés à recruter et retenir des patients afin de participer aux essais cliniques sur ses produits candidats. Des critères stricts d'inclusion des essais peuvent également rendre difficile le recrutement des patients. Une fois recrutés, les patients participant à ces essais pourraient de même, à tout moment et sans avoir à se justifier, suspendre ou mettre un terme à leur participation. Des retards dans le recrutement des patients pourraient également augmenter le coût des essais cliniques et retarder, voire entraîner, leur annulation. Enfin, si un trop grand nombre de patients mettaient un terme à leur participation à un essai clinique, l'analyse des résultats de cette étude pourrait ne plus avoir de portée statistique suffisante.

Les essais cliniques conçus et coordonnés par la Société sont réalisés par des sociétés spécialisées dans l'organisation des essais (*contract research organisations* ou CRO), dont la qualité des travaux (sélection des populations, mesures des lignes de base, respect des protocoles, des doses, du nombre d'administrations, des délais intermédiaires et de restitution des données) est déterminante dans l'appréciation et la précision des résultats.

La Société a par ailleurs une expérience limitée de la conduite d'essais cliniques et a, et aura dans le futur, recours à des tiers pour l'aider à superviser et suivre ses essais. La défaillance d'un de ces tiers ou des CRO dans l'exécution de leur mission ou leur non-respect de normes réglementaires en vigueur pourrait entraîner des retards voire l'arrêt prématuré des essais.

En outre, d'autres essais cliniques sont actuellement menés et pourraient être initiés et menés dans le futur par des investigateurs externes au Groupe (centres de recherche et académiques indépendants) sur la base de candidats médicaments existants de la Société (essais dits *Investigator Initiated Trials* ou IIT). Ces investigateurs disposant d'une autonomie dans la conduite de ces essais cliniques (rythme, recrutement, protocole, etc.), la Société n'a qu'un contrôle limité sur la manière dont ils mènent ces essais. Ainsi, l'étude IIT de phase 2 avec le GKT831, d'une durée de 48 semaines, chez des patients atteints de diabète de type 1 et d'insuffisance rénale, menée par le *Baker Heart and Diabetes Institute* de Melbourne (Australie) avec le soutien financier de la Fondation australienne de la recherche sur le diabète juvénile (JDRF) ou l'étude IIT de Phase 2 évaluant le rôle des enzymes NOX dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et devant être initiée au cours du premier semestre 2019 par le Prof. Victor Thannickal de l'Université d'Alabama à Birmingham dans le cadre d'un programme pluriannuel financé par le National Institutes of Health (NIH) américain de recherche, pourraient ne pas être menées à terme pour des raisons diverses telles, notamment, que l'échec dans le recrutement des patients, la survenance d'un événement significatif imprévu, la cessation du financement des essais respectivement par le JDRF et le NIH, ou ne pas se dérouler de manière satisfaisante.

Enfin, l'apparition dans le cadre des essais d'effets secondaires que les connaissances actuelles ne permettent pas d'identifier pourrait entraîner un retard voire l'interruption du développement du candidat-médicament de la Société. Si, après l'obtention par la Société ou l'un de ses partenaires ou licenciés, d'une autorisation de mise sur le marché, les produits de la Société entraînaient des effets secondaires inacceptables ou non identifiés pendant la période d'essais cliniques, il lui serait impossible de les commercialiser ou de les céder ou concéder à des partenaires en vue de leur commercialisation ce qui aurait un effet défavorable très significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

4.1.4. Genkyotex pourrait rencontrer des difficultés dans l'obtention, voire ne pas obtenir du tout, d'autorisation réglementaire pour développer ses candidats-médicaments

Pour obtenir une autorisation de mise sur le marché de ses candidats-médicaments, la Société devra démontrer, par de longs et nombreux essais cliniques très coûteux et dont l'issue est incertaine, que leur utilisation est sans danger et efficace chez l'homme. Les essais cliniques sont placés sous la supervision de comités d'éthique, de comités pour la protection des personnes participant à la recherche médicale, ainsi que d'autorités réglementaires. Si la Société ne respecte pas son calendrier de développement ou si elle ne parvient pas à mener à bien les essais cliniques anticipés dans les délais impartis, ses activités pourraient en être significativement et défavorablement affectées.

La capacité de la Société à obtenir une autorisation de mise sur le marché de ses produits candidats dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- la possibilité de poursuivre le développement de ses produits candidats qui sont actuellement dans des phases cliniques précoces ou de faire passer ses produits candidats actuellement en développement préclinique à un stade clinique ;
- le fait que ses partenaires ou elle-même parviennent à mener à bien, et dans les délais impartis, les essais cliniques, sans devoir y consacrer beaucoup plus de ressources que celles prévues initialement ;
- le fait que ses essais démontrent l'efficacité et la tolérance de ses produits candidats ;
- le fait que ses produits candidats soient approuvés pour l'indication à laquelle ils s'adressent ou pour une indication quelconque ; et

- le fait que ses concurrents annoncent des résultats cliniques plus prometteurs avec leurs propres produits qui rendent l'équation économique défavorable.

Traditionnellement, dans les secteurs pharmaceutiques et de la biotechnologie, il arrive souvent que des résultats favorables d'essais précliniques et d'essais cliniques de Phase 1 ou de Phase 2 ne soient pas confirmés par des essais cliniques ultérieurs. Les autorités réglementaires des différents pays dans lesquels la Société a l'intention de commercialiser ses produits pourraient notamment l'empêcher d'initier des essais cliniques ou de poursuivre des développements cliniques si les essais projetés ne respectaient pas les standards réglementaires requis.

Ces autorités pourraient de même avoir une interprétation des résultats différente de celle de la Société et, en tout état de cause, demander de façon discrétionnaire des tests supplémentaires (concernant notamment les protocoles d'étude, les caractéristiques et le nombre de patients, les durées de traitement, les méthodes analytiques et le suivi post traitement) ou imposer, lors de ces essais, des exigences additionnelles et imprévues.

De plus, la Société pourrait choisir, ou les agences réglementaires pourraient lui imposer, de suspendre ou de mettre fin à des essais cliniques si les patients y étaient exposés à des risques imprévus. Des décès et d'autres événements indésirables pourraient se produire pendant un essai clinique en raison de problèmes médicaux pouvant être liés ou non au traitement en cours de test forçant ainsi la Société à retarder ou interrompre l'essai en cours. Au vu des résultats d'essais, la Société pourrait décider d'abandonner des projets de développement initialement identifiés comme prometteurs. Enfin, des produits déjà approuvés pourraient se révéler peu sûrs et être retirés du marché, ou produire des effets différents de ceux initialement prévus, ce qui pourrait en limiter ou interdire toute utilisation commerciale. La survenance de tout ou partie de ces événements pourrait avoir des conséquences significatives et défavorables sur l'activité de la Société, ses résultats et ses perspectives.

4.1.5. Même si le principal candidat-médicament de la Société, GKT831 reçoit une autorisation de mise sur le marché dans une indication de la fibrose du foie ou/et du rein, le marché ciblé par la Société pourrait être *in fine* moins important qu'envisagé

Les revenus que la Société percevra au titre de la commercialisation du GKT831 seront limités par le nombre de patients, le cas échéant, parmi ces derniers, par les catégories de patients répondant au traitement, par la perception de son bénéfice thérapeutique par les prescripteurs de soins, par la capacité de la Société à obtenir une tarification et un remboursement appropriés du GKT831 et par les effets de la concurrence.

En particulier, la Société devra faire face à la concurrence de médicaments déjà commercialisés ainsi qu'aux autres produits résultant, le cas échéant, de la découverte et de l'exploitation de nouvelles molécules.

Si la Société ne parvient pas à commercialiser le GKT831 avec succès, ses revenus s'en trouveront diminués et elle pourrait être, le cas échéant, dans l'incapacité de financer le développement et de mettre sur le marché ses autres produits candidats pour d'autres indications.

4.1.6. Le succès de la commercialisation des futurs produits de la Société dépendra de sa capacité à remporter l'adhésion de la communauté médicale

Si la Société réussit à obtenir l'autorisation des autorités réglementaires pour lancer des produits basés sur sa technologie, il lui faudra du temps pour gagner l'adhésion de la communauté médicale, y compris des prestataires de soins, des patients et des tiers payeurs. Le degré d'acceptation du marché dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- de l'innocuité et de l'efficacité de ses produits thérapeutiques telles que démontrées au cours des essais cliniques ;
- de l'existence d'effets secondaires indésirables ;
- de la commodité et de la facilité d'administration ;
- du succès de la mise en place de sa force de vente ;
- du succès de ses efforts de vente, de marketing et de relations publiques ;
- de la disponibilité de traitements alternatifs ;
- de la tarification ;
- des politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers (voir section 4.3.1 du Document de référence);
- de la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication ; et
- de l'obtention du soutien de leaders d'opinion externes reconnus.

Un manque d'adhésion ou une adhésion insuffisante de la communauté médicale pourrait avoir un effet significatif et défavorable sur la commercialisation et sur la capacité de la Société à générer des profits, ce qui aurait un effet défavorable sur la situation financière de la Société, ses résultats et ses perspectives.

4.1.7. Risques liés aux partenariats de développement et à la commercialisation des candidats médicaments intégrant la plateforme Vaxiclase

Serum Institute of India Private Ltd (« Serum Institute ») développe en partenariat avec la Société un vaccin prophylactique Diphtérie-Tétanos-Pertussis acellulaire (DtaP) intégrant la plateforme Vaxiclase (voir section 22.1 du Document de référence pour le détail de ce partenariat).

La Société a conclu le 2 février 2015 un contrat de licence initial avec Serum Institute, amendé le 25 juin 2018, ayant pour objet le développement de vaccins prophylactiques multivalents incluant notamment des principes actifs contre la coqueluche et contenant le GTL003 (i.e. Vaxiclase vide utilisée en tant qu'antigène contre la coqueluche). Le partenaire de la Société pourrait rencontrer des difficultés lors des différentes phases de développement du candidat médicament, ce qui pourrait retarder le développement, la production et la commercialisation du candidat médicament concerné voire entraîner l'arrêt de son développement. De même, Serum Institute pourrait rencontrer des difficultés dans les validations techniques et cliniques de la technologie Vaxiclase de la Société. Les retards ou insuccès en découlant retarderaient voire hypothéqueraient la commercialisation par Serum Institute des produits candidats concernés. Serum Institute pourrait également ne pas mettre en œuvre tous les moyens nécessaires à l'obtention des résultats attendus dans le cadre de l'accord de licence conclu avec la Société. Des restrictions budgétaires au sein de Serum Institute ou la priorité donnée par Serum Institute à d'autres programmes de développement, notamment, pourraient retarder la validation du potentiel des produits candidats intégrant la technologie Vaxiclase. De même, un conflit d'intérêt pourrait naître entre certaines activités de Serum Institute et les activités que Serum Institute consacre à la Société. Cela occasionnerait une perte de savoir-faire et d'expertise pour la Société.

La Société ne peut garantir que les développements de candidats médicaments intégrant la plateforme Vaxiclase aboutiront un jour, ni a fortiori dans des délais compatibles avec les besoins du marché.

Tout échec ou retard dans le développement de ces produits candidats et leur commercialisation ultérieure aurait un effet défavorable sur le partenariat conclu par la Société, en remettant notamment en cause tout ou partie des recettes potentielles à percevoir au titre de ce contrat (paiements d'étapes de développement et commerciales, redevances à un chiffre sur les ventes

nettes). Dans ce cas, les résultats de la Société, sa situation financière et ses perspectives pourraient en être affectés défavorablement. La survenance de tels événements pourrait également avoir pour effet défavorable d'entraîner une dépréciation de l'actif incorporel (9,7 M€ au 31 décembre 2018) correspondant au contrat avec SIIPL.

4.2. RISQUES LIES A L'ORGANISATION DE LA SOCIETE

4.2.1. Genkyotex étant une société biopharmaceutique dont aucun produit n'a encore obtenu une autorisation de mise sur le marché et dont un seul candidat-médicament a atteint le stade des essais cliniques, l'absence de revenus issus de produits historiques rend difficile l'évaluation de ses perspectives et de ses résultats financiers futurs

Genkyotex est une société biopharmaceutique dont l'historique d'exploitation limité ne permet pas d'évaluer ses perspectives et ses revenus futurs. Le développement de produits biopharmaceutiques est hautement spéculatif et comporte un degré important d'incertitude. Les activités de la Société se sont principalement limitées jusqu'à présent à identifier et à développer des molécules thérapeutiques capables d'inhiber de manière sélective des enzymes NOX et, sur le fondement de cette technologie, à mener des programmes précliniques et cliniques visant au développement et à la commercialisation de solutions thérapeutiques. Le GKT831, le candidat-médicament de la Société au stade de développement le plus avancé a montré de bons résultats en matière de sécurité, avec environ 260 sujets exposés au produit dans le cadre des essais cliniques de Phase 1 et de Phase 2, ainsi que des effets statistiquement significatifs sur plusieurs critères d'efficacité dans le cadre de ses essais cliniques de Phase 2.

Nonobstant l'expérience et les compétences de son management et de son équipe scientifique, la Société n'a pas encore démontré sa capacité à surmonter le grand nombre de risques et d'incertitudes fréquemment rencontrés par les entreprises intervenant dans des domaines nouveaux et en évolution rapide, tels que ceux de la biopharmacie. La capacité de la Société à évaluer avec précision ses résultats futurs ou ses perspectives commerciales est de même plus limitée que si elle avait une longue histoire d'exploitation ou des produits ayant déjà reçu une autorisation de mise sur le marché.

Par conséquent, la probabilité des succès de la Société doit être évaluée à la lumière des nombreux défis potentiels et des contingences auxquels une Société dont l'activité consiste à développer des médicaments à un stade précoce doit faire face et dont la plupart sont hors de son contrôle. La survenance de tout revers ou échec dans ce cadre pourrait nuire aux activités et aux perspectives de la Société.

4.2.2. Genkyotex n'a pas de capacités ou d'expérience de fabrication étendues

La Société a fait le choix d'externaliser la fabrication de ses produits candidats.

Sa dépendance vis-à-vis de tiers pour la fabrication et l'assemblage de certains de ses produits candidats et son manque d'expérience dans la fabrication de ses autres produits candidats à l'échelle industrielle pourraient affecter sa capacité à développer et commercialiser ses produits dans des délais raisonnables et de manière compétitive.

La Société dépend en particulier de tiers pour la production de ses candidats-médicaments, en particulier pour son candidat-médicament le plus avancé, le GKT831.

De plus, la dépendance vis-à-vis de fabricants tiers pose des risques supplémentaires auxquels elle ne serait pas confrontée si elle produisait elle-même ses candidats médicaments, à savoir :

- la non-conformité de ces tiers avec les normes réglementaires et de contrôle qualité ;
- la violation de ses accords par ces tiers ;

- la rupture ou le non-renouvellement de ces accords pour des raisons échappant à son contrôle ; et
- la faillite de ces tiers.

Si des produits fabriqués par des fournisseurs tiers s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions pourraient lui être imposées. Ces sanctions pourraient inclure des amendes, des injonctions, des pénalités civiles, le refus des instances réglementaires d'accorder l'autorisation de mise sur le marché de ses produits, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations, des révocations de licence, la saisie ou le rappel de ses produits, des restrictions opérationnelles et des poursuites pénales, toutes ces mesures pouvant avoir un impact négatif et considérable sur son activité, sa situation financière et ses résultats.

4.2.3. Genkyotex s'appuie fortement sur des prestataires de services par la conduite de ses essais cliniques

L'organisation des essais cliniques de la société a jusqu'à présent été confiée et pourrait continuer à l'être dans le futur, à des prestataires de service de type CRO qui le cas échéant assument notamment la logistique des essais, le suivi des études, la récolte et l'analyse des données. La performance de ces prestataires de service dans leur mission, sur laquelle la Société n'a qu'une emprise financière, est et sera capitale dans la qualité et l'échelonnement de l'obtention des résultats. De même, les essais cliniques étant complexes et réalisés dans plusieurs pays, ils pourraient être exposés à des problèmes de qualité ou des retards substantiels.

Si la Société s'avère incapable de maintenir en vigueur les accords de collaboration existants avec ce type de partenaires, ou de conclure de nouveaux accords, elle devra développer et commercialiser ses produits à ses propres frais ou avoir recours à d'autres partenaires. Ceci pourrait rendre nécessaire d'augmenter ses besoins en capitaux et impacter défavorablement le développement de ses produits et leur commercialisation ainsi, le cas échéant, que dans d'autres indications que celles visées actuellement. De plus, même si dans le cadre de ses accords, la Société a prévu des stipulations visant à imposer un strict respect par ses partenaires de leurs engagements, elle ne peut contrôler ni l'importance ni le calendrier des ressources que ses partenaires existants ou futurs consacreront au développement ou à la commercialisation de ses produits. Ces partenaires pourraient ne pas remplir leurs obligations telles que décrites dans les contrats qui la lient ou la lieront à eux ou comme elle l'avait anticipé.

Bien que la Société cherche à inclure des clauses de non-concurrence dans ses accords de collaboration, elle ne peut garantir que ces restrictions lui offriront une protection suffisante. Ses partenaires pourraient poursuivre des technologies alternatives seuls ou en collaboration avec d'autres, y compris ses concurrents.

4.2.4. Genkyotex est dépendante de son personnel clé et elle doit continuer à attirer et retenir ses employés clés et ses conseillers scientifiques

Le succès de la Société dépend largement du travail et de l'expertise de ses cadres dirigeants et de son personnel scientifique clé. La perte de leurs compétences pourrait altérer la capacité de la Société à atteindre ses objectifs. Par ailleurs, la Société aura besoin de recruter de nouveaux cadres dirigeants et personnels scientifiques qualifiés au fur et à mesure qu'elle s'étendra dans les domaines qui nécessitent un surcroît de compétences, tels que le marketing, la fabrication, les essais cliniques et les affaires réglementaires.

La Société est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir les personnels scientifiques, techniques et de gestion hautement qualifiés. Dans la mesure où cette concurrence est très intense dans son domaine, elle pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir ces personnels clés à des conditions qui soient acceptables d'un

point de vue économique. Son incapacité à attirer et à retenir ces personnes clés pourrait l'empêcher globalement d'atteindre ses objectifs.

4.2.5. Le développement de la Société dépendra de sa capacité à gérer sa croissance

Dans le cadre de sa stratégie de développement, la Société devrait être amenée à développer ses capacités opérationnelles, ce qui pourrait fortement mobiliser ses ressources internes.

À cet effet, la Société devra notamment :

- anticiper les dépenses liées à cette croissance ainsi que les besoins de financement associés ;
- anticiper, le cas échéant, la mise en place de sa force de vente ;
- augmenter la capacité de ses systèmes informatiques opérationnels, financiers et de gestion existants ;
- gérer la sous-traitance de la production de ses candidats médicaments ainsi que, le cas échéant, de ses médicaments ; et
- gérer des accords de partenariats avec les partenaires industriels de la Société en charge de poursuivre le développement clinique et la commercialisation de ses produits.

Pour faire face à la demande dans le délai convenu avec ses futurs partenaires, la Société pourrait également avoir besoin de conclure de nouveaux contrats de sous-traitance.

4.2.6. La Société pourrait rencontrer des difficultés dans la réalisation d'éventuelles opérations de croissance externe

L'incapacité de la Société à gérer la croissance, ou des difficultés inattendues rencontrées pendant son expansion, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière, son développement et ses perspectives.

Dans le cadre d'une stratégie visant à diversifier ses risques, la Société évalue et/ou pourrait évaluer un certain nombre de projets d'acquisition de sociétés ou de technologies. De telles acquisitions pourraient faciliter ou permettre l'accès par la Société à de nouveaux composés ou médicaments, à de nouveaux projets de recherche, à de nouvelles zones géographiques ou d'exprimer des synergies avec ses activités existantes.

Toutefois, si de telles acquisitions devaient s'avérer nécessaires, la Société pourrait ne pas être en mesure de les réaliser à des conditions satisfaisantes (notamment tarifaires), ou encore d'intégrer efficacement les sociétés ou activités nouvellement acquises, en réalisant ses objectifs opérationnels, les économies de coûts ou les synergies escomptés. En outre, la Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir le financement de ces acquisitions à des conditions favorables et pourrait être contrainte de financer ces acquisitions à l'aide d'une trésorerie qui aurait été dans le cas contraire allouée à d'autres fins dans le cadre des activités existantes.

Si la Société rencontrait des difficultés dans la mise en place ou dans l'exécution de sa politique de croissance externe, cela pourrait affecter sa capacité à atteindre ses objectifs financiers et à développer ses parts de marché, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats ou ses perspectives.

4.3. RISQUES REGLEMENTAIRES ET JURIDIQUES

4.3.1. Risques liés au cadre légal et réglementaire de plus en plus évolutif en matière de prix et de remboursement des médicaments

Les conditions de fixation du prix de vente de remboursement des médicaments échappent au contrôle des sociétés pharmaceutiques. Elles sont respectivement décidées par les commissions et organismes publics compétents ainsi que par les organismes sociaux ou les assurances privées. Dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses de santé et de crise économique et financière, la pression sur les prix de vente et le niveau de remboursement s'intensifie du fait notamment des contrôles de prix imposés par de nombreux Etats et de la difficulté accrue à obtenir et maintenir pour les médicaments un taux de remboursement satisfaisant.

Le moment venu, les conditions de détermination du prix et du taux de remboursement des produits de la Société constitueront un facteur clé de leur succès commercial. La possibilité pour la Société de recevoir des royalties de son ou ses partenaires industriels sur la vente de ses traitements dépendra de ces conditions de fixation de prix et de remboursement. Si les délais de négociation de prix entraînent un décalage significatif de mise sur le marché ou si un médicament de la Société n'obtenait pas un niveau de remboursement approprié, sa rentabilité s'en trouverait diminuée.

La Société ne peut non plus garantir qu'elle réussira à maintenir dans le temps le niveau de prix de ses médicaments ni le taux de remboursement accepté. Dans ces conditions, son chiffre d'affaires, sa rentabilité et ses perspectives pourraient s'en trouver significativement modifiés.

4.3.2. Genkyotex est soumise à des réglementations nombreuses et incertaines et pourrait ne pas être en mesure d'obtenir les autorisations nécessaires pour commercialiser ses produits candidats

A ce jour, aucun des produits candidats de la Société, y compris son candidat-médicament le plus avancé, le GKT831, n'a encore reçu d'autorisation de mise sur le marché de la part d'une quelconque autorité réglementaire. La Société ne peut être assurée qu'elle recevra les autorisations nécessaires pour commercialiser l'un de ses produits candidats. Ces derniers sont soumis à de nombreuses législations très rigoureuses et les exigences réglementaires applicables sont incertaines et sujettes à modification. La *Food and Drug Administration (FDA)* aux Etats-Unis, l'Agence Européenne du Médicament (**EMA**) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (« **ANSM** ») en France ainsi que leurs homologues dans d'autres pays, réglementent, entre autres, la recherche et le développement, les tests précliniques, les essais cliniques, la fabrication, l'innocuité, l'efficacité, l'archivage, l'étiquetage, la commercialisation et la distribution des produits thérapeutiques.

Le processus réglementaire d'autorisation des nouveaux produits thérapeutiques impose à la société de soumettre les caractéristiques détaillées du produit, celles du processus de fabrication et de contrôle, ainsi que des données précliniques et cliniques et toute information permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité potentielle du produit pour chaque indication. Il peut aussi exiger de façon continue des études post-commercialisation, ainsi que des contrôles qualité de la fabrication.

Ces démarches réglementaires sont coûteuses, peuvent prendre de nombreuses années et leur résultat est imprévisible. Les données provenant des développements précliniques et cliniques sont susceptibles de donner lieu à des interprétations divergentes, ce qui pourrait retarder l'obtention ou restreindre l'étendue de l'autorisation réglementaire. Les exigences et les processus réglementaires varient largement d'un pays à l'autre, de sorte que la société ou ses partenaires stratégiques pourraient ne pas être en mesure d'obtenir à temps l'autorisation dans chaque pays concerné. Les produits candidats de la Société étant basés sur de nouvelles technologies en constante évolution, et n'ayant pas été testés de manière approfondie chez l'homme, les exigences réglementaires

applicables sont encore incertaines et pourraient faire l'objet de modifications importantes. Des modifications de la réglementation pendant le développement du produit candidat et son examen réglementaire pourraient ainsi entraîner des retards ou un refus d'autorisation.

Aux Etats-Unis, en Europe et dans d'autres pays, la réglementation applicable et son évolution est susceptible :

- de retarder et/ou d'augmenter de manière significative le coût de développement, de test, de fabrication et de commercialisation des produits candidats de la Société ;
- de limiter les indications pour lesquelles elle serait autorisée à commercialiser ses produits ;
- d'imposer de nouvelles exigences plus strictes, de suspendre l'autorisation des produits de la Société, d'imposer l'arrêt des essais cliniques menés par la Société ou celui de la commercialisation si des résultats inattendus sont obtenus pendant des essais par d'autres chercheurs sur des produits similaires à ceux de la Société ; ou
- d'imposer des étiquetages contraignants.

Si la Société ne respecte pas la législation et la réglementation qui régissent ses activités, elle pourra faire l'objet de sanctions, qui pourront inclure un refus d'autoriser des demandes en cours, des rappels de produits, des restrictions de vente, la suspension temporaire ou permanente de ses activités ainsi que des poursuites civiles ou pénales.

4.4. RISQUES LIÉS A LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

4.4.1. Risques liés à la propriété intellectuelle

Il est important pour la réussite de son activité que Genkyotex ainsi que ses éventuels concessionnaires futurs de licences, soient en mesure d'obtenir, de maintenir et de faire respecter ses brevets et ses droits de propriété intellectuelle ou assimilés (tels que notamment ses secrets commerciaux, secrets d'affaires et son savoir-faire) en Europe, aux Etats-Unis et dans d'autres pays dans lesquels Genkyotex pourrait vendre, directement ou indirectement, ses produits. Il ne peut notamment pas être exclu que :

- la Société n'arrive pas à développer de nouvelles inventions, méthodes ou compositions qui soient brevetables ;
- la Société ne parvienne pas à déposer tous les brevets nécessaires ou souhaitables à un prix raisonnable et dans les temps requis ou souhaitables ;
- les brevets pour lesquels des demandes sont en cours d'examen, y compris certains brevets importants dans plusieurs juridictions, ne soient pas délivrés ;
- la Société parvienne à se voir délivrer des brevets dans tous les pays susceptibles d'offrir des perspectives importantes de développement commercial ;
- les brevets qui seraient accordés ou licenciés à ses partenaires ou à elle-même soient contestés, réputés non valables, ou que la Société ne puisse les faire respecter ;
- l'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour protéger la Société des concurrents ;
- des tiers revendiquent des droits sur des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle que la Société détient en propre ou sur lesquels elle bénéficie d'une licence ; ou
- des tiers produisent des produits concurrents s'inspirant de nos demandes de brevets et tombant en dehors de la protection offerte par nos brevets.

La délivrance et l'applicabilité d'un brevet dans le domaine des biotechnologies sont hautement incertaines et soulèvent des questions juridiques et scientifiques complexes. Dans la mesure où la délivrance d'un brevet ne garantit pas sa validité ou son applicabilité, les brevets et les demandes de brevets peuvent être contestés en justice ou dans le cadre d'autres procédures, ce qui pourrait avoir pour conséquence une perte d'exclusivité, une réduction de l'étendue de ses brevets, leur invalidité ou leur inapplicabilité en partie ou en totalité. Par ailleurs, une action en justice pourrait s'avérer nécessaire pour faire respecter les droits de propriété intellectuelle de Genkyotex, protéger ses secrets commerciaux ou déterminer la validité et l'étendue de ses droits de propriété intellectuelle. Dans une industrie où les contentieux relatifs à la protection ou la violation de la propriété intellectuelle sont fréquents, tout litige pourrait entraîner des dépenses considérables, réduire ses bénéfices et ne pas lui apporter la protection recherchée. De plus, ces brevets pourraient être contrefaits ou contournés avec succès grâce à des innovations. Compte tenu du temps nécessaire pour le développement, les essais, la revue réglementaire ou la procédure d'autorisation de mise sur le marché de nouveaux candidats médicaments, les brevets protégeant ces candidats médicaments pourraient expirer avant ou juste après la commercialisation.

L'obtention et la maintenance d'un portefeuille de brevets implique des dépenses et des ressources importantes. Une partie des dépenses comprend les taxes de maintenance périodique, les taxes de renouvellement, les annuités, divers autres taxes gouvernementales sur les brevets et/ou les demandes dues en plusieurs étapes tout au long de la durée de vie des brevets et/ou des demandes, ainsi que les coûts associés à la conformité aux nombreuses procédures durant le processus de demande de brevet. En outre, il existe des situations dans lesquelles le défaut de paiement ou la non-conformité à certaines exigences du processus de brevet peut entraîner l'abandon ou la déchéance d'un brevet ou d'une demande de brevet, entraînant une perte partielle ou totale des droits de brevet dans la juridiction concernée. Si la Société renonce à la protection d'un brevet ou si elle choisit qu'une demande de brevet ou un brevet devient caduc délibérément ou par inadvertance, la Société pourrait perdre tout ou partie de son avantage technologique et concurrentiel.

A la connaissance de la Société, sa technologie est à ce jour efficacement protégée par les brevets et les demandes de brevets qu'elle a déposés. Toutefois, si elle ne parvenait pas à maintenir ou à protéger ses droits de propriété intellectuelle, ou si les brevets actuels ou obtenus dans le futur expiraient ou ne pouvaient être étendus avant la commercialisation des produits qu'ils protègent, la Société pourrait perdre ses avantages technologiques et/ou concurrentiels ou ne pas opérer de manière rentable.

4.4.2. Risques liés aux portefeuilles de brevet

4.4.2.1. Risques spécifiques liés à la violation des droits de propriété intellectuelle

Le succès de la Société dépendra en partie de sa capacité à développer des produits ou technologies qui ne violent pas des brevets ou autres droits appartenant à des tiers. Il est important, pour la réussite de son activité, que la Société soit en mesure d'exploiter librement ses produits sans que ceux-ci portent atteinte à des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle, et, inversement, sans que des tiers portent atteinte aux droits notamment de propriété intellectuelle de la Société.

La croissance de l'industrie de recherche et la multiplication corrélative du nombre de brevets déposés augmentent le risque que les produits et technologies de la Société enfreignent les droits de tiers, notamment les droits de propriété intellectuelle.

La Société continue donc de diligenter, comme elle l'a fait jusqu'à ce jour, les études préalables qui lui semblent nécessaires au regard des risques précités avant d'engager des investissements en vue de

développer ses différents produits/technologies. Elle maintient notamment une veille sur l'activité (notamment en termes de dépôts de brevets) de ses concurrents.

Dans la mesure où les brevets allient l'utilisation de molécules multiples, la Société doit examiner et surveiller les droits qui pourraient avoir été obtenus ou qui seraient obtenus dans le futur par des tiers sur ces molécules ou antigènes. La Société sera donc éventuellement amenée à entreprendre des actions de contestation des droits de tiers, pour être libre d'exploiter ses produits candidats ou devra le cas échéant obtenir des licences sur des aspects particuliers entrant dans la composition de ses produits candidats ou de ses immunothérapies et qui n'ont pas pu faire l'objet d'une protection par la Société, notamment parce qu'ils concernent des produits ou des procédés antérieurs à ses recherches dans le domaine ou concernent des domaines distincts bien que connexes.

Des brevets appartenant à des tiers ont par exemple été identifiés par la Société dans le domaine des adjuvants nécessaires à la préparation et ces brevets appartenant à des tiers font l'objet d'une surveillance par la Société afin de déterminer leur pertinence dans la perspective d'un projet d'exploitation à terme. Des actions pourraient devoir être engagées par la Société pour, le cas échéant, contester ces brevets.

En revanche, surveiller l'utilisation non autorisée des produits et de la technologie de la Société, et l'atteinte à ses propres droits notamment de propriété intellectuelle, est délicat et peut nécessiter d'engager des dépenses que la Société ne pourrait assumer ou assumer dans les temps voulus. La Société ne peut donc garantir :

- qu'elle pourra empêcher et obtenir réparation des détournements ou utilisations non autorisées de ses produits et de sa technologie, notamment dans des pays étrangers où ses droits seraient moins bien protégés en raison de la portée territoriale des droits de propriété industrielle ;
- qu'il n'existe pas des brevets ou autres droits antérieurs notamment de propriété intellectuelle de tiers susceptibles de couvrir certains produits, procédés, technologies, résultats ou activités de la Société et qu'en conséquence des tiers agissent en contrefaçon ou en violation de leurs droits à l'encontre de la Société en vue d'obtenir notamment des dommages-intérêts et/ou la cessation de ses activités de fabrication et/ou de commercialisation de produits, procédés et autres ainsi incriminés ;
- qu'il n'existe pas de droits de marques ou d'autres droits antérieurs de tiers susceptibles de fonder une action en contrefaçon ou en responsabilité à l'encontre de la Société ; et/ou
- que les noms de domaine de la Société ne feront pas l'objet, de la part d'un tiers qui disposerait de droits antérieurs (par exemple des droits de marques), d'une procédure UDRP (Uniform Dispute Resolution Policy) ou assimilée ou d'une action en contrefaçon.

En cas de survenance de litiges sur la propriété intellectuelle qu'elle utilise, la Société pourrait être amenée à devoir :

- cesser ou faire cesser de développer, vendre ou utiliser le ou les produits qui dépendraient de la propriété intellectuelle contestée ;
- revoir la conception de certains de ses produits/technologies ou, dans le cas de demandes concernant des marques, renommer ses produits, afin d'éviter de porter atteinte aux droits de propriété intellectuelle de tiers, ce qui pourrait s'avérer impossible ou être long et coûteux, et pourrait, de fait, impacter les efforts de commercialisation des produits concernés par la Société et/ou ses partenaires.

Des tiers (voire des employés de la Société) pourraient utiliser ou tenter d'utiliser les éléments de la technologie de la Société protégés par un droit de propriété intellectuelle, ce qui créerait une situation dommageable pour la Société. La Société pourrait donc être contrainte d'intenter à l'encontre de ces

tiers et/ou employés des contentieux judiciaires ou administratifs afin de faire valoir ses droits notamment de propriété intellectuelle (brevets, marques, dessins et modèles ou noms de domaine) en justice.

Tout litige ou contentieux, quelle qu'en soit l'issue, pourrait entraîner des coûts substantiels que la Société pourrait ne pas pouvoir assumer ou pas en temps voulu, affecter la réputation de la Société, influencer négativement le résultat et la situation financière de la Société et éventuellement ne pas apporter la protection ou la réparation recherchée. Des concurrents disposant de ressources plus importantes que celles de la Société pourraient être capables de mieux supporter les coûts d'une procédure contentieuse.

A la date du Document de référence, la Société n'a toutefois été confrontée à aucune de ces situations ni n'a été impliquée dans un quelconque litige, en demande ou en défense, relatif à ses droits, notamment de propriété intellectuelle, ou ceux d'un tiers.

4.4.2.2. Risques spécifiques liés aux accords relatifs à la propriété intellectuelle et à la confidentialité des informations et du savoir-faire de la Société

Les accords conclus par la Société pour protéger sa technologie, ses secrets commerciaux et son savoir-faire pourraient se révéler insuffisants

Il est important pour la Société de se prémunir contre l'utilisation et la divulgation non autorisées de ses informations confidentielles, de son savoir-faire et de ses secrets commerciaux. En effet, les technologies, procédés, méthodes, savoir-faire et données propres non brevetés et/ou non brevetables sont considérés comme des secrets commerciaux que la Société tente en partie de protéger par des accords de confidentialité. Par ailleurs, les règles de dévolution au profit de la Société des inventions que ses salariés ont pu ou pourraient réaliser, ainsi que leurs modalités de rémunération, sont régies par l'article L. 611-7 du code de la propriété intellectuelle qui est d'ordre public au sein des entités françaises du Groupe.

Dans le cadre de contrats de collaboration, de partenariat, de recherche ou autre type de coopération conclus entre la Société avec des chercheurs d'institutions universitaires ainsi qu'avec d'autres entités publiques ou privées, des sous-traitants, ou tout tiers cocontractant, diverses informations et/ou des produits peuvent leur être confiés notamment afin de conduire certains tests et essais cliniques. Dans ces cas, la Société exige la signature d'accords de confidentialité. Par ailleurs, la Société veille à ce que les contrats de collaboration, de partenariat ou de recherche qu'elle signe lui donnent accès à la pleine propriété ou, tout du moins, à la copropriété des résultats et/ou des inventions résultant de cette collaboration, dès lors qu'elle a effectivement participé à la création des résultats et/ou de l'invention. La Société cherche également, dans le cadre de contrats de licence qu'elle signera avec ses partenaires, à garder le contrôle sur la gestion des brevets ou à ne donner des licences que dans des domaines particuliers qu'elle n'exploite pas.

Il ne peut être exclu que les accords mis en place pour protéger la technologie et les secrets commerciaux de la Société et/ou les savoir-faire mis en place n'assurent pas la protection recherchée ou soient violés, que la Société n'ait pas de solutions appropriées contre de telles violations, que ses secrets commerciaux soient divulgués à ses concurrents ou développés indépendamment par eux. Par ailleurs, la Société a un contrôle très limité sur les conditions dans lesquelles les tiers avec lesquels elle contracte, ont eux-mêmes recours à des tiers, et protègent ses informations confidentielles, et ce indépendamment du fait que la Société prévoit dans ses accords avec ses cocontractants qu'ils s'engagent à répercuter sur leurs propres cocontractants ces obligations de confidentialité.

De tels contrats exposent donc la Société au risque de voir les tiers concernés (i) revendiquer le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur les inventions ou autres droits de propriété

intellectuelle de la Société, (ii) ne pas assurer la confidentialité des innovations ou perfectionnements non brevetés des informations confidentielles et du savoir-faire de la Société, (iii) divulguer les secrets commerciaux de la Société à ses concurrents ou développer indépendamment ces secrets commerciaux et/ou (iv) violer de tels accords, sans que la Société ait de solution appropriée contre de telles violations.

En conséquence, les droits de la Société sur ses informations confidentielles, ses secrets commerciaux et son savoir-faire pourraient ne pas conférer la protection attendue contre la concurrence et la Société ne peut pas garantir :

- que son savoir-faire et ses secrets commerciaux ne pourront être obtenus, usurpés, contournés, transmis sans son autorisation ou utilisés par des tiers non autorisés ;
- que les concurrents de la Société n'ont pas déjà développé une technologie, des produits ou dispositifs semblables ou similaires dans leur nature ou leur destination à ceux de la Société ;
- qu'aucun cocontractant ne revendiquera le bénéfice de tout ou partie de droits de propriété intellectuelle sur des inventions, connaissances ou résultats que la Société détient en propre ou en copropriété, ou sur lesquels elle serait amenée à bénéficier d'une licence ; ou
- que des salariés de la Société ne revendiqueront pas des droits ou le paiement d'un complément de rémunération ou d'un juste prix en contrepartie des inventions à la création desquelles ils ont participées.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

4.4.2.3. Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits

La responsabilité de la Société pourrait être engagée du fait des candidats médicaments qu'elle développe

La Société pourrait être exposée à des risques de responsabilité lors du développement clinique de ses produits (en particulier la responsabilité du fait des produits, liée aux essais de produits thérapeutiques chez l'homme et chez l'animal). Sa responsabilité pourrait ainsi être engagée par des patients participant aux essais cliniques dans le cadre du développement des produits thérapeutiques testés et en raison notamment des effets secondaires qui pourraient résulter de l'administration de ces produits.

La responsabilité de la Société pourrait également être engagée dans la phase de commercialisation de ses produits. Des procédures civiles ou pénales pourraient être engagées contre la Société par des patients, les agences réglementaires, des sociétés pharmaceutiques et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ses produits. Ces actions peuvent inclure des réclamations résultant d'actes de ses partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels la Société n'exerce pas ou peu de contrôle.

La Société ne peut garantir que sa couverture d'assurance soit suffisante pour répondre aux actions susceptibles d'être engagées contre elle, ou pour répondre à une situation inattendue.

Si sa responsabilité ou celle de ses partenaires, licenciés et sous-traitants était ainsi mise en cause, si elle-même ou si ses partenaires, licenciés et sous-traitants n'étaient pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou si la Société n'était pas en mesure de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité, ceci aurait pour conséquence d'affecter gravement la commercialisation des produits de la Société et plus généralement de nuire à ses activités, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives de développement.

4.5. RISQUES FINANCIERS

4.5.1. La Société affiche des pertes d'exploitation depuis sa création et estime que cette situation devrait perdurer. Il est possible qu'elle ne devienne jamais profitable

Depuis le début de ses activités, la Société affiche des pertes d'exploitation. Ces pertes reflètent à la fois l'importance des dépenses engagées en matière de recherche et développement et la faiblesse de ses revenus.

La Société prévoit que ces pertes perdureront au cours des prochaines années, du moins jusqu'à la commercialisation de ses candidats-médicaments, en raison des investissements significatifs qu'exigent la recherche, le développement, la fabrication, le contrôle et la distribution de ses candidats-médicaments, les essais précliniques et cliniques, les activités administratives, les activités liées au développement de la propriété intellectuelle, ainsi que, le cas échéant, des accords de licence sur de nouveaux candidats-médicaments et les accords d'acquisition de nouvelles technologies éventuellement nécessaires. La Société pourrait ne jamais commercialiser de candidats-médicaments et de ce fait ne jamais devenir rentable.

Au 31 décembre 2018, les pertes cumulées en normes IFRS sur les deux derniers exercices clos s'élevaient à un montant total de 37 190 K€ dont une perte de 11 417 K€ au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2018. Il est précisé que la perte comptabilisée au 31 décembre 2017 inclut des charges opérationnelles non courantes pour 11 408 K€.

La Société prévoit d'accroître encore ses pertes d'exploitation dans un futur proche, en particulier lorsque :

- certains de ses candidats-médicaments passeront du stade de développement préclinique à celui de développement clinique ;
- elle sera confrontée à un accroissement des exigences réglementaires pour la fabrication et les essais de ses candidats-médicaments (dont le GKT831 qui est son seul produit candidat en phase avancée de développement) ;
- elle accroîtra son portefeuille de candidats-médicaments en y ajoutant de nouveaux candidats-médicaments pour un futur développement ;
- elle développera ses activités de recherche et développement et achètera, le cas échéant, de nouvelles technologies, candidats-médicaments ou licences ; et
- elle devra financer des frais de structure en rapport avec le développement de son activité.

Le montant des pertes nettes et le temps nécessaire pour atteindre une rentabilité stable sont très difficilement évaluables et dépendent de plusieurs facteurs, notamment :

- du degré d'avancement des activités de recherche et développement de la société, en particulier les développements précliniques et les essais cliniques ;
- du calendrier des procédures réglementaires dans le cadre de la préparation, de l'instruction et de la protection des brevets et des droits de propriété intellectuelle ;
- des modifications, le cas échéant, des collaborations mises en place par la Société ; et
- d'autres facteurs, dont un grand nombre échappent à son contrôle.

L'augmentation de ces dépenses pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

4.5.2. Risque de dilution

La participation des actionnaires de la Société dans son capital pourrait être diluée significativement

Depuis sa création, la Société a émis et attribué des bons de souscription d'actions (BSA), des *stock-options* et des obligations convertibles en actions avec bons de souscription d'actions attachés (OCABSA). À la Date du Document de référence, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation à ce jour permettrait la souscription de 651 547 actions nouvelles, générant alors une dilution égale à 8,12% sur la base du capital existant à ce jour et 7,51% sur la base du capital pleinement dilué (voir section 21.1.4 du Document de référence pour le détail des instruments dilutifs).

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants et salariés et afin d'attirer et retenir un personnel qualifié, la Société pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou l'attribution d'actions ou de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital de la Société pouvant entraîner une dilution supplémentaire, potentiellement significative, pour les actionnaires de la Société.

Dans le cadre de son développement, la Société pourrait également avoir recours à des sources de financement potentiellement dilutives pour les actionnaires de la Société.

4.5.3. Risques liés au crédit d'impôt recherche

La Société pourrait ne plus bénéficier du crédit d'impôt recherche dans les années à venir

Pour financer ses activités, la Société a recours, entre autres, au Crédit d'Impôt Recherche (« CIR »), qui consiste pour l'État à accorder un crédit d'impôt aux entreprises investissant significativement en recherche et développement. Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent, notamment, les salaires et traitements, les amortissements du matériel de recherche, les prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés) et les frais de propriété intellectuelle.

Les montants reçus en 2018 au titre du CIR 2017 s'élèvent à 558 K€. Le montant qui a été demandé par le Groupe au titre du CIR 2018 à recevoir en 2019 est de 893 K€.

La Société ne peut exclure que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par la Société ou que le CIR soit remis en cause (au titre des exercices passés ou à venir) par un changement de réglementation ou par une contestation des services fiscaux alors même que la Société se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses, étant précisé que le droit de reprise de l'administration s'exerce jusqu'au terme de la troisième année suivant celle du dépôt de la déclaration spéciale prévue pour le calcul de ce crédit d'impôt. Les montants déclarés par la Société Genkyotex SA (anciennement Genticel) et Genkyotex Innovation SAS (fusionnée dans Genkyotex SA en 2017) au titre des exercices 2016 à 2018 s'élèvent à 4 391 K€.

Si une telle situation devait se produire, cela pourrait avoir un effet défavorable sur les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

4.5.4. Risques liés aux avances publiques auxquelles la Société a recours

La Société bénéficie d'avances publiques et, en cas de cessation de ces avances, devrait avoir recours à d'autres sources de financement

La Société a bénéficié ou bénéficie des aides remboursables suivantes :

A la date du Document de référence En milliers d'euros	Montant reçu	Montant remboursé	Montant restant dû
OSEO 2 : développement et essais cliniques d'un vaccin thérapeutique contre le cancer et les lésions précancéreuses du col de l'utérus causées par le papillomavirus humain (HPV)	1 500	1 500	-
OSEO 3 : extension des études cliniques de phase I du projet ProCervix (GTL001)	812	752	60
Total	2 312	2 252	60

Les informations relatives aux différents contrats d'avances (versements, calendrier de remboursement ou clauses spécifiques) sont présentées dans la note 9.1 de l'annexe aux comptes consolidés figurant à la section 20.1 « Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 ».

Pour les avances remboursables OSEO (devenu Bpifrance), dans le cas où la Société ne respecterait pas les conditions contractuelles prévues dans les conventions d'aides conclues, elle pourrait être amenée à rembourser les sommes avancées de façon anticipée.

Une telle situation pourrait priver la Société de moyens financiers nécessaires pour ses projets de recherche et développement et elle ne peut garantir qu'elle trouverait les moyens financiers supplémentaires nécessaires, le temps ou la possibilité de remplacer ces ressources financières par d'autres.

4.5.5. Risques liés à l'utilisation future des déficits reportables

Les déficits reportables accumulés de la Société pourraient ne pas être imputables sur les bénéfices futurs

Au 31 décembre 2018, après prise en compte de la perte nette dégagée sur l'exercice, le Groupe disposait de déficits reportables estimés à 133 199 K€. Ils se décomposaient comme suit :

- déficits fiscaux français indéfiniment reportables pour 78 652 K€

En France, l'imputation de ces déficits est plafonnée à 50% du bénéfice imposable de l'exercice, cette limitation est applicable à la fraction des bénéfices qui excède 1 million d'euros. Le solde non utilisé du déficit reste reportable sur les exercices suivants, et est imputable dans les mêmes conditions sans limitation dans le temps.

- déficits fiscaux en Suisse pour 54 547 K€

En Suisse, les déficits fiscaux sont reportables pendant 7 ans à compter de leur date de constitution.

Se référer à la note 18 de la section 20.1 pour plus d'informations sur le traitement comptable des déficits fiscaux dans les comptes établis en normes IFRS.

Il ne peut être exclu que des évolutions réglementaires ou législatives en matière de fiscalité des sociétés viennent à remettre en cause, pour tout ou partie, la possible imputation de ces déficits antérieurs sur les bénéfices futurs ou à limiter dans le temps, leur imputation.

4.6. RISQUES DE MARCHE

4.6.1. Risques de liquidité

La Société pourrait avoir besoin de renforcer ses fonds propres ou de recourir à des financements complémentaires afin d'assurer son développement

Depuis sa création, la Société a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations successives de capital, d'obtention d'aides publiques à l'innovation, de prêts convertibles en actions et de remboursement de créances de CIR

D'importantes dépenses liées à la recherche et au développement des études cliniques ont été engagées depuis le démarrage de l'activité du Groupe, ce qui a généré jusqu'à ce jour des flux de trésorerie négatifs liés aux activités opérationnelles. Ces derniers se sont élevés respectivement à - 9,4 M€ et - 8,9 M€ pour les exercices clos les 31 décembre 2017 et 31 décembre 2018.

A la date d'arrêté des comptes de la Société, le principe de la continuité d'exploitation a été retenu au regard des données et hypothèses suivantes :

- du niveau de la trésorerie et équivalents de trésorerie (y compris concours bancaires courants) consolidées nette au 31 décembre 2018, qui s'élève à 10 297 K€ ;
- de l'encaissement prévisionnel du crédit impôt recherche 2018 pour un montant de 893 K€ ;
- de la trésorerie consommée par l'activité de la société sur 2019 ;
- de la conversion de l'emprunt obligataire convertible en action avant sa maturité pour 3 250 K€.

Au 31 mars 2019, le Groupe disposait de trésorerie et d'équivalents de trésorerie pour 7,3 M€. Compte tenu de la baisse attendue de ses coûts opérationnels, la Société estime que sa trésorerie devrait lui permettre de financer ses opérations prévues jusqu'en avril 2020.

La Société continuera dans le futur d'avoir des besoins de financements importants pour le développement de sa technologie, la poursuite de son programme de développement clinique et l'équipement de son propre laboratoire pharmaceutique ainsi, qu'à l'avenir, pour la production et la commercialisation de ses produits. Il se pourrait que la Société se trouve dans l'incapacité d'autofinancer sa croissance ce qui la conduirait à rechercher d'autres sources de financement, en particulier par le biais de nouvelles augmentations de capital.

Le niveau des besoins de financement de la Société et leur échelonnement dans le temps dépendent d'éléments qui échappent largement au contrôle de la Société tels que :

- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux anticipés pour ses programmes de recherche et de développement et d'études cliniques ;
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- des coûts associés à d'éventuelles demandes de modification des études, ou d'inclusion d'un nombre supérieur de patients ;
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux anticipés pour l'obtention des autorisations réglementaires de mise sur le marché de ses produits ainsi que de leur accès au remboursement, y compris le temps de préparation des dossiers de demandes auprès des autorités compétentes ; et
- des nouvelles opportunités de développement de nouveaux produits ou d'acquisition de technologies, de produits ou de sociétés.

La Société pourrait ne pas réussir à se procurer des capitaux supplémentaires quand elle en aura besoin, ou ces capitaux pourraient ne pas être disponibles à des conditions financières acceptables pour la Société. Si les fonds nécessaires n'étaient pas disponibles, la Société pourrait devoir :

- retarder, réduire ou supprimer le nombre ou l'étendue de son programme d'essais précliniques et cliniques ;
- accorder des licences sur ses technologies à des partenaires ou des tiers ; et/ou conclure de nouveaux accords de collaboration à des conditions moins favorables pour elle que celles qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent.

Dans la mesure où la Société lèverait des capitaux par émission d'actions nouvelles, la participation de ses actionnaires pourrait être diluée. Le financement par endettement, dans la mesure où il serait disponible, pourrait par ailleurs comprendre des engagements contraignants pour la Société et ses actionnaires.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

4.6.2. Risque lié à l'évolution du cours de l'action et à la valorisation en bourse de la Société

Les titres de la Société ont été admis aux négociations sur les marchés réglementés Euronext Paris et Euronext Brussels le 9 avril 2014.

Compte tenu du niveau de cours de bourse et de la capitalisation boursière ainsi que de leur évolution depuis l'introduction en bourse, tout échec ou retard dans la réalisation d'étapes scientifiques, financières ou réglementaires, pourrait avoir un effet défavorable significatif sur le cours de bourse et la valorisation boursière de la Société, ainsi que son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives.

Ainsi, au cours de l'exercice 2018, le cours de bourse a atteint son niveau le plus haut le 22 janvier 2018 à 1,926 euros et son plus bas niveau le 13 décembre 2018 à 0,903 euros. Au 31 décembre 2018, le titre a clôturé à 1,016 euros.

Sur les premiers mois de l'exercice 2019, le titre est passé de 9,83 euros (cours de clôture tenant compte de la prise d'effet du regroupement des actions par 10, effectif depuis le 29 mars 2019) le 2 janvier 2019 à 9,00 euros le 25 avril 2019 faisant ainsi ressortir la capitalisation boursière de la Société à un montant d'environ 71,9 millions euros (en tenant compte du regroupement des actions par 10 effectif depuis le 29 mars 2019).

4.6.3. Risques de change

Le développement de son activité à l'étranger ferait peser sur la Société un risque de change plus important

Au 31 décembre 2018, la trésorerie de la Société était principalement libellée en euros et en francs suisse. La valorisation initiale de l'incorporel relatif au contrat SILL a été déterminée sur la base d'un plan d'affaires dont les revenus sont libellés en euro. Une baisse du dollar américain par rapport à l'euro pourrait avoir un effet défavorable sur la valeur de ce contrat.

La Société n'a pas pris, à son stade de développement actuel, de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change, les dépenses anticipées à ce stade par la Société étant prévues principalement en euros et en francs suisse. En revanche, la Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité à l'étranger, notamment du fait de

l'accord de licence avec l'entreprise pharmaceutique SILL (dont les revenus sont en dollars américains et en euros), ne la contraigne à une plus grande exposition au risque de change.

Si la Société ne parvenait pas, à l'avenir, à prendre des dispositions en matière de couverture de change efficaces, les résultats d'exploitation de la Société pourraient en être altérés.

4.6.4. Risque de crédit

La Société exerce une gestion prudente de sa trésorerie disponible, en excluant tout placement sur des instruments spéculatifs ou comportant un risque de perte en capital.

Au 31 décembre 2018, la trésorerie s'élevait à 10,3 M€, et étaient composés de comptes bancaires.

Le risque de crédit est associé aux dépôts auprès des banques et des institutions financières.

4.6.5. Risques de taux d'intérêt

La Société n'a pas d'exposition au risque de taux d'intérêt en ce qui concerne les postes d'actifs de son bilan qu'aucune dette n'a été souscrite à taux variable.

Compte tenu du faible niveau de rémunération actuelle des placements de la Société, celle-ci considère que toute évolution de +/- 1% aurait un impact non significatif sur son résultat net au regard du montant des pertes générées par son activité opérationnelle.

En conséquence, la Société estime ne pas être exposée à un risque significatif de variation de taux d'intérêts.

4.7. ASSURANCE ET COUVERTURE DES RISQUES

La couverture d'assurance souscrite par la Société pourrait se révéler inadéquate

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec la nature de son activité. Elle ne peut toutefois garantir que la couverture de ces risques soit adéquate. Le montant des charges payées par la Société au titre de l'ensemble des polices d'assurances s'élevait à 94 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Tableau récapitulatif des principales assurances souscrites par la Société :

Type d'assurance	Assureur	Montants couverts	Franchise par sinistre
Responsabilité Civile des Dirigeants Le contrat couvre les dirigeants de la Société et de ses filiales pour toute réclamation introduite à leur encontre pendant la période d'assurance (du 1 ^{er} mars au 28 février) mettant en jeu leur responsabilité civile individuelle ou solidaire et imputable à toute faute professionnelle réelle ou alléguée, commise dans l'exercice de leurs fonctions de dirigeant. Afin de respecter la réglementation suisse, une police locale suisse a également été souscrite par la filiale Genkyotex Suisse SA auprès de la même compagnie.	XL CATLIN	10 000 000 EUR par année	Néant
	XL CATLIN	1 000 000 CHF par année	Néant
Responsabilité Civile Exploitation Tous dommages confondus dont : Dont : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Faute inexcusable ▪ Dommages matériels et immatériels Dont : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dommages immatériels non consécutifs ✓ Dommages aux biens confiés ✓ Pollution soudaine et accidentelle Défense et Recours Une assurance Responsabilité Civile Exploitation a également été souscrite auprès de CNA pour couvrir Genkyotex Suisse SA et pour répondre aux exigences suisses en terme d'assurance.	CNA	<i>(par sinistre et par année d'assurance)</i> 7 000 000 EUR 1 000 000 EUR par année 1 500 000 EUR 300 000 EUR 250 000 EUR 500 000 EUR par année 50 000 EUR	<i>(par sinistre sauf mention contraire)</i> Néant 5 000 EUR par victime 2 000 EUR 2 000 EUR 2 000 EUR 2 000 EUR Litiges supérieurs à 500 EUR
Marchandises transportées (Dans le cadre de l'étude clinique GSN000300) Transport <ul style="list-style-type: none"> • Par expéditions maritime, aérienne et terrestre • Par lieu de séjour et/ou transit occasionnel survenu en cours de transport 	CHUBB	<i>(par sinistre et par évènement)</i> 10 000 EUR 10 000 EUR 10 000 EUR	Néant

Type d'assurance	Assureur	Montants couverts	Franchise par sinistre
<ul style="list-style-type: none"> Par colis postal Stock & transit		80 000 EUR (par sinistre et/ou par évènement et par an)	800 EUR (par sinistre)
Choses entreprises et perte d'exploitation (Plan-les-Ouates) <ul style="list-style-type: none"> Biens meubles et Frais Installations à la valeur à neuf et marchandises au prix du marché <ul style="list-style-type: none"> ✓ Incendie, Dommages Naturels, Dégâts des eaux ✓ Vol avec effraction / Détournement (Marchandises spéciales, valeur totale, indemnité limitée) ✓ Frais ✓ Frais supplémentaires (suite à Incendie et Dommages naturels) Durée de la garantie 12 mois ✓ Transports / expositions : marchandises, matériel de stand, outils et appareils professionnels, SA au premier risque ✓ Vitrages / Installations sanitaires Bris de glace, SA au premier risque ✓ Assurance technique <ol style="list-style-type: none"> Machines et appareils techniques en valeur actuelle, SA au premier risque Installations électroniques en valeur actuelle, en cas de vol en valeur à neuf, données, frais supplémentaires, logiciels, SA au premier risque Influence de facteurs extérieurs et vol au lieu du risque, SA en valeur totale Valeurs pécuniaires SA au premier risque Conditions spéciales : <ul style="list-style-type: none"> • Droit de résiliation annuel • Libre circulation : En dérogation à l'Article 4 de la description du module Machines et appareils techniques , le montant des machines de 350 000 CHF situé au Chemin des Aulx 16 peut se trouver en partie au chemin des Aulx 14, c/o Ecllosion SA.	LA MOBILIERE	584 500 CHF 50 000 CHF 20% de l'assurance 300 000 CHF 10 000 CHF 5 000 CHF 100 000 CHF 50 000 CHF 30 000 CHF 5 000 CHF	200 CHF 200 CHF Franchise Dommages naturels 10 %, minimum CHF 2 500, maximum CHF 50 000 200 CHF 200 CHF 200 CHF 200 CHF 200 CHF
Responsabilité Entreprise (Plan-les-Ouates) Développement préclinique de médicaments dans le domaine cardiovasculaire Assurance de base <ul style="list-style-type: none"> ✓ Risque d'installation ✓ Risque d'exploitation ✓ Risque du fait des produits ✓ Frais de prévention de sinistres ✓ Atteintes à l'environnement 	ZURICH	5 000 000 CHF en cas de lésion corporelle et/ou dommages matériels	100 CHF

Type d'assurance	Assureur	Montants couverts	Franchise par sinistre
✓ Manifestations Assurance complémentaire Choses prises en charge (ex : biens confiés, locaux loués)		1 000 000 CHF	500 CHF
Assurance Multi-risques professionnelles Laboratoire d'Archamps Incendie et risques annexes – dégâts des eaux – gel <ul style="list-style-type: none"> • Bâtiments Matériels et mobiliers professionnels, Marchandises et aménagements <ul style="list-style-type: none"> ✓ Incendie et risques annexes* ✓ Dégâts des eaux-gel Dont : <ul style="list-style-type: none"> Espèces et valeurs Biens personnels • Responsabilité du locataire <ul style="list-style-type: none"> ✓ Risques locatifs ✓ Trouble de jouissance ✓ Pertes de loyers • Responsabilité du propriétaire <ul style="list-style-type: none"> ✓ Recours du locataire ✓ Trouble de jouissance • Recours des voisins et des tiers Accidents aux appareils électriques Vol <ul style="list-style-type: none"> • Matériels et mobiliers professionnels, marchandises et aménagements Dont : biens personnels • Espèces et valeurs contenues dans les meubles et caisses-enregistreuses • Espèces et valeurs sorties des meubles, caisses et coffres-forts en cas d'agression dans les locaux Bris des glaces et des enseignes Tous risques des matériels informatiques et de bureautique Tous autres dommages « sauf » et pertes d'exploitation consécutives <ul style="list-style-type: none"> • Dommages matériels et pertes d'exploitation Dont : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dommages aux espèces et valeurs ✓ Dommages aux biens personnels Frais et pertes consécutifs aux dommages matériels garantis	ALLIANZ	300 000 EUR 60 000 EUR 4 600 EUR 9 200 EUR Conséquences pécuniaires de la responsabilité encourue 750 000 EUR 2 années de loyers hors charges 750 000 EUR 750 000 EUR 800 000 EUR 50 000 EUR 120 000 EUR 9 200 EUR 2 000 EUR 2 000 EUR 4 000 EUR 20 000 EUR 80 000 EUR 4 600 EUR 9 200 EUR	200 EUR Franchises spécifiques : - Choc de véhicules terrestres non identifiés : 460 EUR - Ruissellement des eaux, engorgement ou refoulement des égouts, inondations ou marées, débordement de sources, cours d'eau ou étendues d'eau : franchises prévues au tableau des catastrophes naturelles 200 EUR 200 EUR 200 EUR

Type d'assurance	Assureur	Montants couverts	Franchise par sinistre
<ul style="list-style-type: none"> Montant des frais et pertes subis ou engagés sans pouvoir excéder le plus élevé des deux montants suivants : <ul style="list-style-type: none"> ✓ % de l'indemnité versée au titre des dommages matériels ✓ Montant minimum de la garantie <p>Défense</p> <ul style="list-style-type: none"> Défense devant les juridictions civiles, commerciales ou administratives. Défense des intérêts civils devant les juridictions répressives. 		<p>20% avec minimum de 2 300 000 EUR</p> <p>23 000 EUR</p> <p>Frais à la charge de l'Assureur, sans imputation sur le montant de garantie des dommages correspondants. Si le montant des dommages et intérêts dépasse le plafond de garantie correspondant, l'Assureur prend en charge les frais de défense au prorata du montant de garantie par rapport au montant de l'indemnité due au tiers lésé.</p>	75 000 EUR par année d'assurance
<p>Assurances de l'étude clinique GSN000300 en Belgique (garantie effective du 15/06/17 au 30/06/19)</p>	CNA-HARDY	<p>(dans le respect des pratiques et obligations locales)</p> <p>400 000 EUR par sujet 3 000 000 EUR par protocole</p>	Néant
<p>Assurances de l'étude clinique GSN000300 au Canada (garantie effective du 15/06/17 au 30/06/19)</p>	AGCS	<p>(dans le respect des pratiques et obligations locales)</p> <p>2 000 000 CAD par sinistre 5 000 000 CAD par protocole</p>	Néant
<p>Assurances de l'étude clinique GSN000300 en Allemagne (garantie effective du 15/06/17 au 30/06/19)</p>	CNA-HARDY	<p>(dans le respect des pratiques et obligations locales)</p> <p>500 000 EUR par sujet 5 000 000 EUR par protocole</p>	Néant
<p>Assurances de l'étude clinique GSN000300 en Espagne (garantie effective du 15/06/17 au 30/06/19)</p>	CNA-HARDY	<p>(dans le respect des pratiques et obligations locales)</p> <p>250 000 EUR par sujet 2 500 000 EUR par année d'assurance</p>	Néant
<p>Assurances de l'étude clinique GSN000300 au Royaume-Uni (garantie effective du 15/06/17 au 30/06/19)</p>	CNA-HARDY	<p>(dans le respect des pratiques et obligations locales)</p> <p>5 000 000 GBP par protocole</p>	Néant
<p>Assurances de l'étude clinique GSN000300 en Italie (garantie effective du 15/06/17 au 30/06/19)</p>	CNA-HARDY	<p>(dans le respect des pratiques et obligations locales)</p> <p>1 000 000 EUR par sujet 5 000 000 EUR par protocole</p>	Néant
<p>Assurances de l'étude clinique GSN000300 aux Etats-Unis d'Amérique (garantie effective du 15/06/17 au 30/06/19)</p>	CNA-HARDY	<p>(dans le respect des pratiques et obligations locales)</p> <p>5 000 000 USD par sujet 5 000 000 USD par protocole</p>	5 000 USD par sinistre
<p>Assurances de l'étude clinique GSN000300 en Grèce</p>	AGCS	<p>(dans le respect des pratiques et obligations locales)</p> <p>300 000 EUR par sujet</p>	Néant

Type d'assurance	Assureur	Montants couverts	Franchise par sinistre
(garantie effective du 15/06/17 au 30/06/19)		5 000 000 EUR par protocole	
Assurances de l'étude clinique GSN000300 en Israël (garantie effective du 15/06/17 au 30/06/19)	CNA-HARDY	(dans le respect des pratiques et obligations locales) 3 000 000 USD par sujet 3 000 000 USD par protocole	Néant
Assurances de l'étude clinique GSN000299 en France (garantie effective du 15/12/18 au 30/04/19)	HDI GLOBAL SE	(dans le respect des pratiques et obligations locales) 1 000 000 EUR par sujet 6 000 000 EUR par protocole	Néant

4.8. RISQUES INDUSTRIELS ET ENVIRONNEMENTAUX

Les activités de la Société sont réalisées au sein de deux sites situés :

- à Archamps où sont localisées ses activités cliniques et un laboratoire de recherches au sein duquel les molécules développées par le Groupe sont testées sur des modèles animaux ; et
- à Plan-les-Ouates où sont localisées des activités de type tertiaire et où est également implanté un laboratoire de recherche.

La Société conduit ses activités de recherche dans un cadre réglementaire pharmaceutique extrêmement contraint et estime bénéficier de l'ensemble des agréments nécessaires à ses activités.

Ses activités ne comprennent ni production industrielle, ni distribution, et ne comportent donc pas d'utilisation significative de matières premières en vue de productions destinées à être commercialisées, ni de rejets significatifs dans l'environnement.

Pour ses activités de recherche, la Société a recours à l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés (OGM) fournis par les laboratoires Janvier Labs ou Charles River. La Société a demandé et obtenu les autorisations nécessaires à la manipulation de ces OGM auprès du Ministère de la Recherche, assisté du Haut Conseil des Biotechnologies et de l'Autorité Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). L'ensemble des méthodes de manipulation de ces OGM est décrit dans des procédures opératoires et dans des protocoles d'expérimentation ce qui permet de cadrer très précisément leur utilisation et ce de manière standardisée.

Afin de préserver la biodiversité de tous risques liés à l'utilisation de ces OGM, la Société astreint son personnel à des règles de sécurité contraignantes et la manipulation de ces OGM se fait au sein du laboratoire situé à Plan-les-Ouates.

La Société possède de même une autorisation de la Direction départementale de la protection des populations (DPPP 74) lui permettant de mener des expériences sur animaux, les seuls animaux utilisés pour les recherches étant ceux fournis par les laboratoires Janvier ou Charles River. Cette autorisation a été renouvelée en 2018 pour une période de cinq ans. Dans ce cadre, des mesures validées par les autorités françaises ont été mises en place pour s'assurer que les animaux utilisés par la Société sur le site d'Archamps puissent provenir de l'extérieur et sortir des locaux sans risques.

Tous les membres du personnel, qui travaillent dans les locaux où la manipulation des animaux est réalisée, possèdent l'accréditation la plus haute « Module 1 » pour la conduite d'expérience sur les animaux. Toutes les manipulations d'animaux sont réalisées en accord avec la législation française. De

plus, la personne en charge du laboratoire à Plan-les-Ouates a obtenu une certification en 2012 en tant que responsable de la biosécurité, sécurité niveau 2 selon la législation suisse.

En dépit des mesures prises pour l'éviter, la Société ne peut éliminer les risques de contamination accidentelle liés aux OGM qu'elle manipule et pourrait, le cas échéant, en cas d'accidents, d'infraction à la réglementation applicable ou d'atteintes aux tiers, être exposée à des amendes, faire l'objet de poursuites, engager sa responsabilité pour des montants supérieurs à ceux couverts par ses assurances ou à ses actifs ou encore subir des dommages réputationnels importants.

5. INFORMATIONS CONCERNANT L'ÉMETTEUR

5.1. HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE

5.1.1. Dénomination sociale de la Société

La Société a pour dénomination sociale : Genkyotex SA.

5.1.2. Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

La Société est immatriculée auprès du Registre du commerce et des sociétés de Thonon-les-Bains sous le numéro d'identification 439 489 022.

Le code NAF de la Société est le 7211Z.

5.1.3. Date de constitution et durée

La Société a été constituée le 15 octobre 2001 pour une durée de 95 ans arrivant à expiration le 15 octobre 2096, 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 au 218 avenue Marie Curie - Forum 2 Archamps Technopole, 74166 Saint-Julien-en-Genevois Cedex, France.

Les coordonnées de la Société sont les suivantes :

Téléphone : +33 4 80 16 06 07

Site internet : www.genkyotex.com

La Société est une société anonyme à conseil d'administration depuis l'assemblée générale des actionnaires du 28 février 2017. Avant cette date, elle était dotée d'un directoire et d'un conseil de surveillance.

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

2001	<ul style="list-style-type: none">• Création de la Société Gentigel.
2006	<ul style="list-style-type: none">• Création de la Société Genkyotex.
2013	<ul style="list-style-type: none">• Achèvement de quatre essais cliniques de Phase 1 par la Société Genkyotex qui ont permis de constater le très bon profil de sécurité et d'activité pharmacodynamique du GKT831.
2014	<ul style="list-style-type: none">• Introduction en bourse de la Société sur les marchés réglementés d'Euronext Paris et Euronext Brussels.
2015	<ul style="list-style-type: none">• Achèvement d'un essai de Phase 2 avec le GKT831 dans la néphropathie diabétique. Sans atteindre son critère principal d'évaluation de l'efficacité, l'essai a toutefois permis d'observer un effet statistiquement significatif sur plusieurs critères secondaires prédéfinis d'efficacité.• Accord de licence signé entre la Société et le Serum Institute of India concernant l'utilisation de la plateforme Vaxiclase.
2016	<ul style="list-style-type: none">• Arrêt des projets de recherche de la Société dans le domaine HPV.

	<ul style="list-style-type: none"> • Annonce du rapprochement avec le groupe Genkyotex (Suisse) et signature du traité d'apport.
2017	<ul style="list-style-type: none"> • Décision de l'assemblée générale mixte des actionnaires de la Société du 28 février, approuvant le rapprochement avec le groupe Genkyotex (Suisse) par voie d'apport en nature de la totalité des actions de Genkyotex (Suisse) à Gentigel, et aboutissant à la création d'un groupe franco-suisse coté dont l'activité est principalement dédiée au développement d'un portefeuille d'inhibiteurs de NOX, une nouvelle classe thérapeutique dans la fibrose et la douleur inflammatoire. Emission de 62 279 951 actions nouvelles au profit des apporteurs avec une parité de 11,8355 actions Genkyotex SA (anciennement dénommée Gentigel SA) pour chaque action Genkyotex SA (Suisse) apportée. • Initiation fin juin 2017 d'un essai clinique dans la cholangite biliaire primitive (CBP) avec le GKT831. • Initiation d'un essai clinique de phase 2 avec le GKT831, d'une durée de 48 semaines, chez des patients atteints de diabète de type 1 et d'insuffisance rénale mené par le <i>Baker Heart and Diabetes Institute</i> de Melbourne (Australie) avec le soutien financier de la Fondation australienne de la recherche sur le diabète juvénile (JDRF) pour une étude dans plusieurs centres en Australie dans la néphropathie diabétique.
2018	<ul style="list-style-type: none"> • Extension de l'accord de licence initial couvrant uniquement les marchés émergents, signé en 2015, pour la plateforme Vaxiclase avec le Serum Institute of India Private Ltd (SIIPL) afin d'inclure des pays industrialisés dans leurs marchés adressables. A la suite de l'extension de l'accord, la Société peut désormais recevoir 100 M€ supplémentaires, portant le montant total de l'accord à environ 150 M€ sous forme d'un paiement initial et de paiements d'étape de développement et commerciaux. La Société est également éligible aux paiements de redevances sur les ventes à un chiffre. La signature de cette extension a généré la comptabilisation d'un produit de 750 K€ au cours de l'exercice 2018. • Le NIH (National Institutes of Health) aux États-Unis octroie une subvention de 8,9 M\$ au Professeur Victor Thannickal de l'Université d'Alabama à Birmingham (UAB) pour financer un programme de recherche pluriannuel évaluant le rôle des enzymes NOX dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), une maladie pulmonaire chronique entraînant une fibrose des poumons. L'élément central du programme sera la réalisation d'une étude de phase 2 d'une durée de 24 semaines avec le produit candidat phare de la Société, le GKT831, chez des patients atteints de FPI. Le début du recrutement des patients de l'étude est prévu pour le premier semestre 2019. • La Société obtient un financement permettant une levée de fonds pouvant atteindre 7,5 millions d'euros par émission d'obligations convertibles en actions assorties de bons de souscription d'actions (« OCABSA ») au profit de YA II PN, Ltd, un fonds d'investissement géré par la société de gestion américaine Yorkville Advisors Global LP. Seule la première tranche d'OCABSA d'un montant nominal de 5 M€ a été émise par la Société. • La Société atteint les critères intermédiaires d'efficacité principal et secondaire dans son étude de phase 2 avec le GKT831 dans la cholangite primitive.

2019

- La Société annonce l'obtention par un partenaire universitaire d'une subvention de Cancer Research UK pour poursuivre ses recherches sur les NOX en oncologie.
 - La Société annonce la fin de la période de traitement de 24 semaines de son étude clinique de phase 2 avec le GKT831 dans la cholangite biliaire primitive (CBP). Le taux d'achèvement de l'étude s'est révélé très élevé, avec 107 patients ayant reçu le traitement complet de 24 semaines sur les 111 patients randomisés.
-

5.2. INVESTISSEMENTS

5.2.1. Principaux investissements réalisés au cours des deux derniers exercices

Le 28 février 2017, les actionnaires de la Société ont approuvé les résolutions rendant effectif le rapprochement avec la société Genkyotex Suisse SA conformément au traité d'apport conclu le 22 décembre 2016. La société Genkyotex Suisse SA a été apportée sur la base d'une valeur réelle de 120 M€. Cet apport en nature a été rémunéré par une émission d'actions ordinaires de la Société.

Le 28 septembre 2017, la Société a procédé à l'acquisition de 100% des actions de la société Genkyotex Innovation SAS auprès de la société Genkyotex Suisse SA pour un montant de 2 467 K€. Cette société a été fusionnée le 30 novembre 2017 avec effet rétroactif d'un point de vue comptable et fiscal au 1^{er} janvier 2017.

Il est également précisé que la Société consacre une part importante de ses ressources à la recherche et au développement de ses candidats médicaments. Ces frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges (se référer à la note 3.1 de la section 20.1 du Document de référence) et ne sont donc pas présentés au titre de cette section.

La Société n'a pas réalisé d'investissements significatifs au cours de l'exercice 2018.

5.2.2. Principaux investissements depuis la dernière clôture

Aucun investissement significatif n'a été réalisé depuis le 1^{er} 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. Elle continuera dans le futur à consacrer une part importante de ses ressources à la recherche et au développement de ses candidats médicaments.

6. APERÇU DES ACTIVITÉS

6.1. PRESENTATION GENERALE DES ACTIVITES DE LA SOCIETE

Genkyotex est une société biopharmaceutique de stade clinique spécialisée dans la découverte et le développement de petites molécules thérapeutiques capables d'inhiber de manière sélective un complexe enzymatique, appelé NADPH oxydase (ou NOX).

La fonction des NOX est de catalyser la réduction de l'oxygène moléculaire pour générer les dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) qui sont oxydants et toxiques pour les cellules. L'augmentation de l'activité des NOX ayant pour conséquence une augmentation indésirable de ROS, les NOX ont été identifiées comme des facteurs potentiellement clés du développement de plusieurs maladies complexes et difficiles à traiter dont de nombreuses pathologies fibrosantes, inflammatoires, neurodégénératives et oncologiques. A ce jour, aucun inhibiteur de NOX n'a été approuvé et le challenge technologique est d'identifier des inhibiteurs sélectifs ayant un profil d'efficacité et de sécurité optimale pour traiter des pathologies spécifiques.

Compte tenu du rôle prépondérant que semblent jouer les isoformes NOX1 et NOX4 dans l'initiation et le maintien de pathologies inflammatoires et fibrosantes, Genkyotex a privilégié le développement de son principal candidat-médicament, le GKT831, qui est un inhibiteur sélectif de NOX1 et NOX4.

Leader dans le développement des thérapies NOX, la Société mène depuis juin 2017 un essai clinique de Phase 2 sur le GKT831 dans la cholangite biliaire primitive (CBP), une maladie auto-immune chronique orpheline causant la destruction progressive des canaux biliaires intra-hépatiques cholahépatiques et qui, si elle n'est pas traitée de manière adéquate, peut conduire à la cirrhose, à une insuffisance hépatique et à la mort. Portant sur 111 patients dans 9 pays (Etats-Unis, Canada, Allemagne, Belgique, Grande-Bretagne, Espagne, Israël, Grèce et Italie) et d'une durée de 24 semaines, cet essai clinique vise à évaluer l'efficacité sur la réduction de l'inflammation et la fibrose hépatique, l'innocuité et la bonne tolérance du GKT831 chez des patients souffrant de PBC. La société a annoncé en novembre 2018 avoir atteint les critères intermédiaires d'efficacité principal et secondaire de cette étude (sur la base de 92 patients ayant complété 6 semaines de traitement) et anticipe d'en communiquer les résultats finaux début mai 2019.

Des résultats positifs ouvriraient la voie à une poursuite du développement dans la PBC et, le cas échéant, dans d'autres pathologies hépatiques inflammatoires et fibrosantes comme la cholangite sclérosante primitive (PSC) ou la stéatohépatite non-alcoolique (NASH) qui présentent également des besoins importants non-satisfaits.

Depuis mai 2017, une étude de phase 2 avec le GKT831 dans le diabète de type 1 et la néphropathie diabétique, a été initiée par le Baker Institute de Melbourne en Australie. Cette étude de 48 semaines, initiée par l'investigateur et financée par la Fondation australienne de la recherche sur le diabète juvénile (JDRF Australia), porte sur 142 patients dans au plus 15 centres en Australie. Cette étude est en cours de recrutement.

Enfin, la Société a annoncé en juillet 2018 que le NIH (National Institutes of Health) aux États-Unis a octroyé une subvention de 8,9 M\$ au Professeur Victor Thannickal de l'Université d'Alabama à Birmingham (UAB) pour financer un programme de recherche pluriannuel évaluant le rôle des enzymes NOX dans une maladie pulmonaire chronique, la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). L'élément central du programme sera la réalisation par UAB, investigateur initiateur de l'essai (IIT), d'une étude de phase 2 d'une durée de 24 semaines avec le GKT831, chez des patients atteints de FPI.

Dans le cadre de cette étude randomisée, en double aveugle, contre placebo, le GKT831 serait administré à 60 patients traités selon des protocoles standards pour cette indication. Cette étude devrait débuter avant la fin du premier semestre 2019.

Le second programme de la Société est un programme préclinique visant à développer des inhibiteurs de NOX1 pour obtenir un candidat-médicament aux effets anti-inflammatoires, anti-angiogéniques, et analgésiques pour des indications périphériques, topiques ou centrales. Au sein de ce programme figure notamment le GKT771.

A ce dernier s'ajoutent des programmes de recherche préclinique et précoces portant sur de nouveaux inhibiteurs sélectifs de NOX.

La Société a conclu en 2015 un accord de licence avec l'entreprise pharmaceutique Serum Institute of India Private Ltd (SIPL) portant sur sa technologie Vaxiclase, dans le cadre de la mise au point par SIPL de vaccins acellulaires et multivalents contenant notamment des antigènes contre la coqueluche. Cet accord, étendu à l'ensemble des territoires en 2018, et issu du rapprochement entre Genkyotex et Genticel, n'est pas au cœur de la stratégie de Genkyotex, aujourd'hui centré sur les NOX.

Les travaux de recherche et développement, les études pré-cliniques, les essais cliniques, les installations ainsi que la fabrication et la commercialisation des produits candidats de la Société sont soumis aux autorités réglementaires en France (l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)), en Europe (l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)), aux Etats-Unis (la *Food and Drug Administration* (FDA)) et dans d'autres pays dans le monde.

Le siège social de la Société est situé à Archamps (France). Le Groupe, qui comprend 12 salariés, dont 9 sont dédiés à la recherche et au développement, déploie une activité de recherche (biotechnologie, criblage des molécules et pharmacologie) et une activité de développement des essais cliniques gérées à la fois en interne et en collaboration avec des tiers (via des sociétés de recherche sous contrat (*Contract Research Organizations* ou CRO)). Le Groupe fait notamment appel à des CRO pour la conduite et le suivi des essais cliniques, la production des composés, ou encore la conduite des études de toxicologie et ses équipes cliniques collaborent avec des institutions de recherche médicale dans le cadre d'études cliniques initiés par des investigateurs tiers (IIT) et portant sur les produits candidats du Groupe. La Société bénéficie par ailleurs de l'expertise unique des membres de son conseil scientifique qui comprend plusieurs des meilleurs experts mondiaux en matière de NOX.

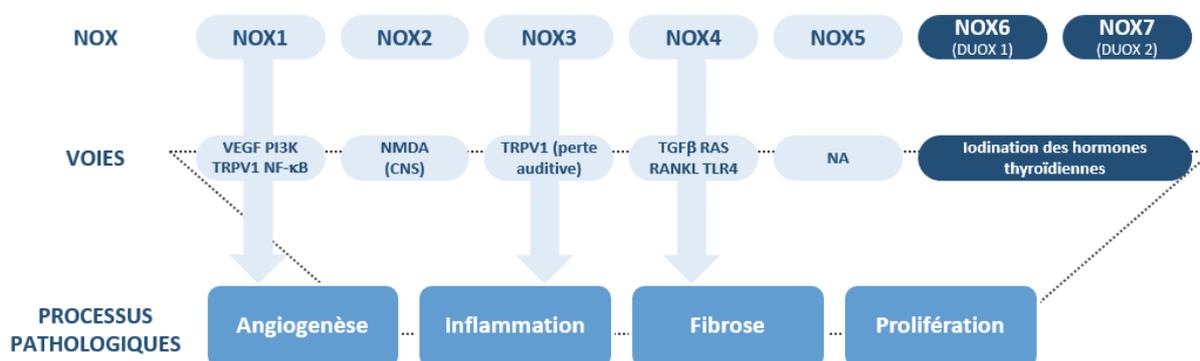
Une approche thérapeutique unique : l'inhibition sélective des NOX

La famille des NOX contient 7 enzymes appelées isoformes NOX (NOX1 à NOX5, ainsi que DUOX1 et DUOX2). La première isoforme NOX à avoir été découverte dans les années 1960 est NOX2 considérée comme la NOX phagocytaire participant à l'élimination des pathogènes étrangers qui pénètrent l'organisme par l'intermédiaire des cellules du sang appelées neutrophiles. La découverte des autres isoformes des enzymes NOX s'est faite à la fin des années 1990 et au début des années 2000.

Les NOX sont impliqués dans de multiples pathologies : les maladies fibrotiques constituent la première cible

NOX : NADPH Oxydase

Une famille de **7** enzymes qui amplifient des voies de signalisation multiples

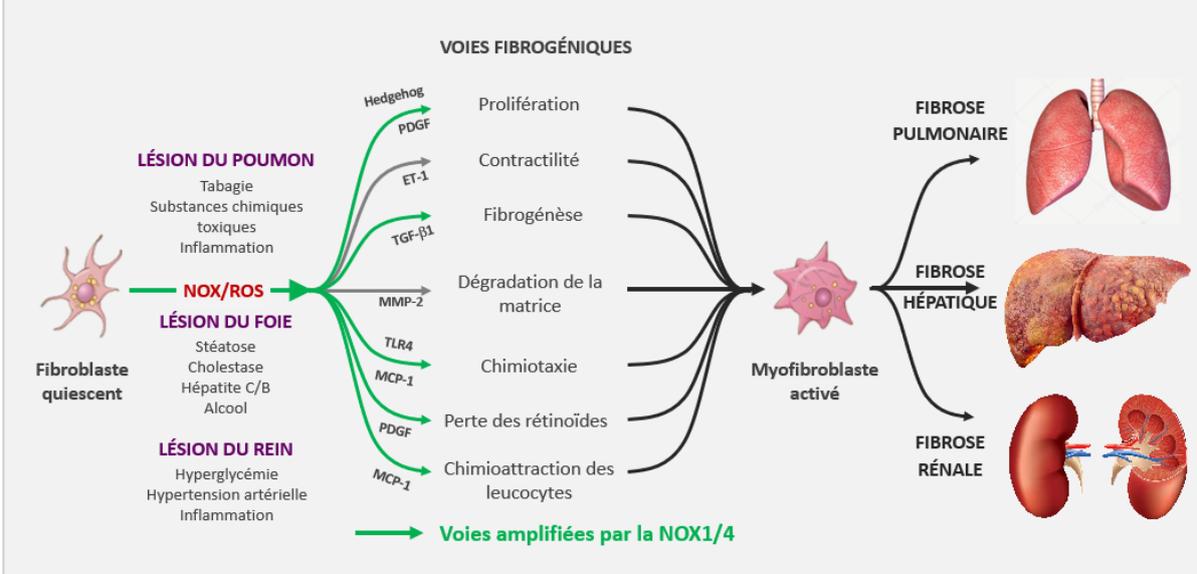


NOX1 et NOX4 sont les deux cibles NOX les plus prometteuses

La fonction des enzymes NOX, qui ont, pour la plupart d'entre elles, été découvertes et caractérisées par les fondateurs et membres actuels du conseil scientifique de la Société, est de catalyser la réduction de l'oxygène moléculaire pour produire en très grande quantité des dérivés réactifs de l'oxygène (*reactive oxygen species* ou ROS) qui agissent comme des messagers secondaires venant oxyder des protéines cibles et ainsi modifier leurs fonctions. Ces protéines remplissent une fonction de signalisation vis-à-vis de très nombreux phénomènes cellulaires et leur oxydation par les ROS produits par les enzymes NOX va conduire à une altération de ce rôle de signalisation. Cela affecte des fonctions aussi variées que la régulation de processus inflammatoires ou ceux liés à la douleur ou encore des voies impliquées dans des processus fibrosants. Par ce mécanisme, les enzymes NOX modulent ainsi de nombreuses voies biologiques impliquées dans de multiples processus physiopathologiques.

Ce phénomène d'amplification de voies inflammatoires et fibrosantes par les ROS produits par NOX1 et NOX4 sont des processus communs à de nombreux organes et impliquent les mêmes types cellulaires. L'inhibition pharmacologique et sélective de NOX1 et NOX4 ouvre ainsi la voie au traitement de nombreuses maladies inflammatoires et fibrosantes touchant le foie, le rein, les poumons, le cœur et la peau ainsi que certains types de cancer.

Les NOX 1 et 4 sont des sources majeures de fibrogenèse dans de nombreux organes. Les NOX agissent en amont des cibles telles que les TGF- β , MCP-1 et ASK1



GKT831 réduit l'activation de nombreuses voies fibrogéniques et apoptotiques validées cliniquement*

* Sources : Brenner DA, Hepatology 2012 ; Brenner DA, PLoS One, 2015 ; Torok N, Free Radic Biol Med, 2012. Torok N, Gastroenterology, 2015 ; Thannickal V, Science Trans Med, 2014 ; Gray SP, Circulation, 2013.

Un focus actuel sur les pathologies fibrosantes avec le candidat-médicament GKT831

Le candidat-médicament le plus avancé développé par Genkyotex, le GKT831, un inhibiteur de NOX1 et NOX4, a montré des propriétés anti-inflammatoires et anti-fibrosantes dans de nombreuses études précliniques ainsi que son efficacité dans plusieurs modèles animaux de fibroses hépatique, pulmonaire, rénale mais aussi cutanée et cardiaque. Ces résultats, qui ont fait l'objet de plus d'une cinquantaine de publications dans des revues scientifiques de premier plan ont conduit la Société à identifier les processus fibrosants dont on estime qu'ils contribuent à environ 45% des décès dans le monde industrialisé, comme une cible thérapeutique très importante. La Société a ainsi identifié les pathologies fibrosantes dans le foie, et dans un second temps dans d'autres organes, comme des cibles prioritaires de son candidat médicament GKT831.

Dans le foie, les pathologies fibrosantes présentant un intérêt potentiel pour la Société sont nombreuses et incluent la cholangite biliaire primitive (CBP), la cholangite sclérosante primitive (CSP) et la stéatohépatite non-alcoolique (nonalcoholic steatohepatitis ou NASH).

Cholangite biliaire primitive (CBP)

La CBP est une pathologie auto-immune chronique et orpheline qui affecte très majoritairement (à 90%) des femmes et entraîne une destruction progressive des voies biliaires intra-hépatiques. Ce processus cause une accumulation d'acides biliaires dans les voies biliaires et dans le foie, ce qui entraîne des processus progressifs inflammatoires et fibrosants. Si elle n'est pas traitée, la CBP induit en 7 à 10 ans une cirrhose hépatique, une insuffisance hépatique grave et la nécessité d'une transplantation du foie.

Il n'existe pas, à ce jour, de médicament permettant de guérir la CBP même si l'acide ursodeoxycholique (AUDC ou UDCA en anglais), médicament générique, permet de ralentir la progression de la maladie chez 60 à 70% des patients. De plus, l'AUDC n'améliore pas la qualité de vie des patients atteints de CBP, qui souffrent de démangeaisons (prurit) et de fatigue extrême. Plus récemment, Ocaliva® (acide obéticholique ou OCA) d'Intercept Pharmaceuticals, a été approuvé aux Etats-Unis et dans plusieurs pays européens pour le traitement de la CBP chez les patients ne répondant pas suffisamment à l'AUDC. Ce médicament permet de ralentir la progression de la maladie chez ces patients mais il aggrave le prurit chez certains patients (Pate J, *BMJ Open Gastroenterol*, 2019 Feb 1 ; 6(1)). Il existe donc un besoin important de développement de nouvelles thérapies pour cette maladie permettant de retarder la survenue d'une cirrhose et d'éviter une transplantation hépatique, mais également d'améliorer la qualité de vie, et ceci avec des médicaments bien tolérés.

Bien qu'il soit difficile d'estimer la taille du marché de la CBP, compte tenu de l'existence d'un seul médicament non générique commercialisé à ce jour (Ocaliva®), la Société estime que le marché de la CBP, sur la base de la prévalence de cette maladie orpheline et du prix de commercialisation d'Ocaliva®, s'élève à un chiffre d'affaires compris entre 1,5 et 2 milliards USD.

Outre son potentiel thérapeutique et commercial, la démonstration d'une efficacité clinique dans la CBP permettrait d'étendre l'évaluation du GKT831 dans d'autres pathologies fibrosantes du foie, telles que la CSP et la NASH, mais également dans d'autres pathologies fibrosantes d'organes tels que le rein et les poumons ou encore dans certains types de cancer.

Maladie rénale chronique (MRC)

La maladie rénale chronique (MRC) représente un problème majeur de santé en raison du vieillissement de la population mais également et surtout à cause de la pandémie mondiale de diabète. Une variété de mécanismes incluant l'hypertension, le diabète ou diverses agressions immunologiques ou toxiques induit l'activation des enzymes NOX et la production de ROS aboutissant à une perte des néphrons fonctionnels et à une inflammation chronique du parenchyme rénal empêchant la réparation tissulaire et conduisant au développement de la fibrose de ces compartiments et au final au déclin de la fonction rénale. L'inhibition des enzymes NOX dans la maladie rénale chronique représente une possibilité de traitement majeure dans un contexte mondial où la prévalence du diabète et des maladies cardiovasculaires augmente de façon drastique et préoccupante.

Le GKT831 a montré un effet protecteur sur l'inflammation et la fibrose rénale dans plusieurs modèles murins de maladie rénale chronique dans des conditions de diabète de type 1 ou de type 2 ou lors d'altérations génétiques (You YH, et al. *Metabolomics Reveals a Key Role for Fumarate in Mediating the Effects of NADPH Oxidase 4 in Diabetic Kidney Disease*; *J Am Soc Nephrol*. 2016 Feb; 27(2):466-81. Gorin Y, et al. *Targeting NADPH oxidase with a novel dual Nox1/Nox4 inhibitor attenuates renal pathology in type 1 diabetes*; *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015 Jun 1; 308(11):F1276-87. Jha JC, et al. *Genetic targeting or pharmacologic inhibition of NADPH oxidase nox4 provides renoprotection in long-term diabetic nephropathy*; *J Am Soc Nephrol*. 2014 Jun; 25(6):1237-54).

Maladies pulmonaires fibrosantes

La Société estime également que le développement d'un traitement inhibiteur des NOX dont le rôle est aujourd'hui clairement établi dans l'apparition et le développement des maladies pulmonaires fibrosantes, tout particulièrement la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est un axe de développement à privilégier. Comme pour la PBC, il n'existe à ce jour pas de médicament permettant de guérir la fibrose pulmonaire idiopathique même si certains ralentissent la progression de cette pathologie. L'inhibition pharmacologique de NOX1 et NOX4 avec le GKT831 a permis de montrer un

effet direct sur la production de tissus cicatriciel dans plusieurs modèles murins de fibrose pulmonaire ce qui permet d'envisager la possibilité de proposer une alternative de traitement efficace aux patients souffrant de fibrose pulmonaire. (Hecker L, et al. Reversal of persistent fibrosis in aging by targeting Nox4-Nrf2 redox imbalance. *Sci Transl Med.* 2014).

A ce jour, un total d'environ 260 sujets ont été exposés au GKT831, dans le cadre des essais cliniques suivants :

- quatre essais cliniques de Phase 1 menés par la Société qui ont permis de constater le très bon profil de sécurité et d'activité pharmacodynamique du GKT831. Ces essais ont été achevés en 2013 et ont porté sur un total de 117 sujets sains.
- un essai de Phase 2 dans la néphropathie diabétique achevé en 2015 et qui a porté sur 136 patients (dont 68 qui ont reçu le GKT831). Si cet essai n'a pas atteint son critère principal d'évaluation de l'efficacité, il a toutefois permis d'observer un effet statistiquement significatif sur plusieurs critères secondaires prédéfinis d'efficacité.
- fin juin 2017, la Société a initié dans 62 centres dans 9 pays en Europe, en Amérique du Nord et en Israël un essai de Phase 2 dans la CBP portant sur 111 patients (dont environ 74 patients qui ont reçu le GKT831). Les résultats intermédiaires de cet essai portant sur 92 patients ayant complété 6 semaines de traitement ont été rendus publics dévoilés en novembre 2018 et les résultats finaux seront dévoilés début mai 2019.

La Société a déposé une demande INN auprès de l'OMS pour la classe thérapeutique des NOX sous le nom de « naxib » qui a été acceptée en mars 2019. En parallèle, la Société a également proposé la dénomination commerciale de « Setanaxib » pour le GKT831 et anticipe que ce nom sera officiellement accepté au terme de la période ouverte pour commentaire soit, au plus tard, le 14 juin 2019.

L'identification d'inhibiteurs de NOX1 pouvant déboucher sur un candidat-médicament aux effets analgésiques et anti-inflammatoires pour des indications périphériques, topiques et centrales.

Le second programme de la Société est un programme préclinique visant à développer des inhibiteurs de NOX1 adressant des pathologies liées à l'inflammation et à la douleur. Il est aujourd'hui admis que NOX1 joue un rôle dans l'induction des mécanismes de la douleur au travers de l'activation du canal TRPV1, favorise la prolifération cellulaire ainsi que dans les processus inflammatoires car NOX1 est fortement exprimé dans les macrophages, cellules appartenant aux globules blancs qui infiltrer les tissus dans de nombreuses pathologies inflammatoires.

Ces trois processus sont des composantes majeures dans un nombre important de pathologies rhumatismales, inflammatoires cutanées ou encore dans plusieurs types de douleurs inflammatoires et dans des pathologies du cerveau comme la maladie de parkinson.

La société souhaite donc identifier des inhibiteurs de NOX1 qui pourraient être utilisés dans des pathologies périphériques comme dans certains cancers épithéliaux ou dans le traitement de la douleur chronique inflammatoire. Genkyotex est également intéressé par l'identification et le développement d'inhibiteurs de NOX1 pour des applications topiques cutanées, ophtalmiques ou encore intra-articulaires et également par des molécules qui pourraient passer la barrière hématoencéphalique pour le traitement de pathologies du cerveau comme la maladie de parkinson.

Au sein de ce programme préclinique figure, le GKT771, un inhibiteur sélectif de NOX1 possédant des effets anti-inflammatoires, anti-angiogéniques, et analgésiques (voir section 6.8.3 du Document de référence).

Statut du développement clinique et préclinique des produits candidats de Genkyotex

Le tableau suivant résume l'état d'avancement du développement clinique et préclinique des produits candidats de Genkyotex.

Un vaste réservoir de projets pour les maladies à besoins médicaux élevés

Données intermédiaires d'efficacité contre la PBC positives publiées le 5 novembre 2018 – Résultats finaux prévus début mai 2019

Programme	Préclinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3
GKT831 – Fibrose hépatique (Inhibiteur NOX1/4)	Cholangite biliaire primitive (PBC) (Données d'efficacité intermédiaires positives publiées le 5 novembre 2018)			
GKT831 – Fibrose rénale (Inhibiteur NOX1/4)	Néphropathie diabétique (DKD) chez T1D (EIC ¹ financé par la JDRF ² – essai lancé au 2 nd semestre 2017)			
GKT831 – Fibrose pulmonaire (Inhibiteur NOX1/4)	Fibrose pulmonaire idiopathique (IPF) (EIC financé par l'US NIH ³ – essai lancé au 1 ^{er} semestre 2019)			
Inhibiteur NOX1 (GKT771 inclus)	Préclinique			
Nouvel inhibiteur NOX	Découverte			

JDRF

NIH
National Institutes
of Health

¹ Essai initié par le chercheur

² Cette étude est menée par l'institut australien Baker et intégralement financée par la Juvenile Diabetes Research Foundation

³ Cette étude sera réalisée par l'université d'Alabama et intégralement financée par le National Institutes of Health américain

6.1.1. Avantages concurrentiels

Genkyotex estime disposer des avantages concurrentiels suivants :

- **La Société dispose d'un savoir-faire unique sur les NOX conforté par sa position de premier entrant dans ce domaine.** Genkyotex est la première société à avoir mené un inhibiteur des NADPH oxydases jusqu'au stade clinique. Fondée par des scientifiques qui ont découvert et caractérisé la plupart des enzymes NOX, Genkyotex dispose d'un savoir-faire et d'une avance technologique et scientifique unique dans cette nouvelle aire thérapeutique. Genkyotex se présente comme la première société développant des inhibiteurs des enzymes NOX à avoir positionné un candidat médicament en clinique et le nombre d'essais cliniques réalisés par la Société lui a permis en outre de démontrer la faisabilité clinique de cette approche thérapeutique. L'identification et le développement des inhibiteurs des enzymes NOX ne peut se faire que grâce à la mise en place d'une plateforme unique aux standards de l'industrie pharmaceutique.
- **Un profil de sécurité favorable et la preuve d'une activité pharmacologique significative pour le GKT831.** Le GKT831 a fait l'objet de quatre essais cliniques distincts de Phase 1 qui ont montré un profil de sécurité favorable et permis de démontrer son activité pharmacologique. La Société a également conduit un essai clinique de Phase 2 évaluant le GKT831 dans la néphropathie diabétique qui a été achevé en 2015 et porté sur 136 patients. Si cet essai n'a pas atteint son critère principal d'évaluation de l'efficacité, il a toutefois permis d'observer un effet statistiquement significatif sur plusieurs critères secondaires prédéfinis d'efficacité. En

outre, le bon profil de sécurité constaté lors de l'essai de phase 2 sur la néphropathie diabétique a permis l'évaluation du GKT831 dans le rein, le foie et d'autres organes pendant une période de traitement plus étendue et avec des doses plus élevées. Le profil de sécurité favorable d'un candidat médicament est un facteur clé dans des pathologies fibrosantes telles que la CBP ou la fibrose pulmonaire (IPF). A cet égard, l'ensemble des patients de l'étude de Phase 2 évaluant le GKT831 dans la CBP ont maintenant terminé leur période de 24 semaines de traitement et le profil de sécurité a été très favorable tout au long de l'étude.

- **L'inhibition des enzymes NOX et notamment l'inhibition de NOX1 et/ou NOX4 offre une alternative thérapeutique pour des besoins non satisfaits importants.** Les thérapies NOX développées par la Société offrent une alternative thérapeutique pour plusieurs indications et en particulier pour les pathologies fibrosantes et inflammatoires dont les besoins ne sont aujourd'hui pas ou très incomplètement satisfaits. Cet effet combiné anti-fibrosant et anti-inflammatoire permettrait de cibler une population de patients très avancés dans leur pathologie ainsi qu'une population de patients ne répondant pas ou peu aux traitements proposés ce qui permettrait de couvrir des besoins aujourd'hui non satisfaits très importants.
- **La technologie de la Société permet de viser plusieurs voies biologiques avec un composé unique.** La technologie NOX développée par la Société permet d'envisager de viser plusieurs voies biologiques avec un composé unique de manière efficace et avec un profil de sécurité favorable. La société possède en outre une plateforme de sélection et d'identification d'inhibiteur des NOX unique de par la possession de lignées cellulaires exprimant les diverses enzymes NOX et ce, dans différentes espèces, et de par la mise en place d'essais de filtrage permettant d'éliminer toutes les molécules qui pourraient être identifiées comme de faux inhibiteurs des NOX.
- **Une équipe de direction et un conseil d'administration expérimentés et assistés par un comité scientifique de tout premier plan composé de spécialistes parmi les plus réputés dans le monde en matière de NOX.** Le directeur général, le directeur médical, le directeur financier, les membres du conseil d'administration et les quatre membres du comité scientifique de la Société, les professeurs Karl-Heinz Krause (Université de Genève), Chihiro Yabe (Université de Kyoto), Robert A. Clark (Université du Texas) et Dave Lambeth (Emory University Medical School, Atlanta) sont très expérimentés et complémentaires de par leur formation et leur expérience de l'industrie pharmaceutique. Ils réunissent notamment des expériences approfondies en recherche translationnelle, préclinique, clinique, affaires réglementaires, *business development* et finance.

6.1.2. Stratégie

L'ambition de Genkyotex est de développer une approche nouvelle dans le traitement de plusieurs maladies dont les besoins ne sont aujourd'hui pas satisfaits ou imparfaitement satisfaits. Les principaux éléments de sa stratégie sont les suivants :

- **Confirmer l'efficacité anti-fibrotique et anti-inflammatoire d'un inhibiteur de NOX1 et NOX4 avec le GKT831 dans une pathologie hépatique.** L'objectif principal de la Société est de confirmer l'efficacité de son produit candidat le plus avancé, le GKT831 qui est un inhibiteur sélectif de NOX1 et de NOX4, dans l'inflammation et la fibrose hépatique avec une étude dans la PBC. Pour atteindre cet objectif, la Société a initié fin juin 2017 un essai clinique de Phase 2. Cet essai a été conduit dans plus de 62 centres activés aux Etats-Unis, au Canada, en Allemagne, en Belgique, en Grande Bretagne, en Italie, en Grèce, en Espagne et en Israël. Après l'annonce par la Société en novembre 2018 de l'atteinte des critères intermédiaires

d'efficacité principal et secondaire de cet essai (sur la base de 92 patients ayant complété 6 semaines de traitement), une réussite dans cet essai permettrait d'ouvrir d'autres voies thérapeutiques pour d'autres pathologies inflammatoires et fibrosantes. Tout résultat positif dans cette étude de Phase 2 pourrait permettre notamment à la Société de poursuivre son développement dans une étude de Phase 3 dans la PBC mais également d'envisager un développement en parallèle dans d'autres indications hépatiques inflammatoires et fibrosantes comme la NASH ou PSC.

- **Confirmer l'efficacité anti-inflammatoire et fibrotique du GKT831 dans une pathologie rénale.** La Société a conclu avec le *Baker Heart and Diabetes Institute* de Melbourne, en Australie, agissant comme investigateur initiateur de l'essai (IIT), un accord portant sur la réalisation par ce dernier d'un essai clinique de phase 2 d'une durée de 48 semaines visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du GKT831, chez des patients atteints de diabète de type 1 et d'insuffisance rénale. Cette étude est menée au Baker Institute ainsi que dans plusieurs centres cliniques sur le territoire australien. Cette étude est financée par la Fondation australienne de la recherche sur le diabète juvénile (JDRF Australia), qui bénéficie des fonds de l'Australian Research Council dédiés à la Special Research Initiative for Type 1 Juvenile Diabetes, avec le soutien financier du Baker Institute. La randomisation des patients est en cours et, au total, le recrutement cible 142 patients dans au plus 15 centres en Australie.
- **Lancement de l'étude de phase 2 à l'initiative de chercheurs avec le GKT831 dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) prévu au 1er semestre 2019 :** l'élément central de ce programme, financé par une subvention de 8,9 M\$ accordée par les National Institutes of Health américains (NIH) au professeur Victor Thannickal de l'UAB, sera la réalisation d'une étude de phase 2 d'une durée de 24 semaines avec le GKT831. Dans le cadre de cette étude randomisée, en double aveugle, contre placebo, le GKT831 sera administré à 60 patients traités selon des protocoles standards pour une FPI.
- **Etre en mesure d'identifier et développer un inhibiteur sélectif de NOX1 pour des indications topiques et périphériques :** NOX1 joue un rôle important anti-inflammatoire, anti-angiogénique, et analgésique, trois composantes majeures dans beaucoup de pathologies rhumatismales, de pathologies inflammatoires cutanées ou encore de plusieurs types de douleurs inflammatoires ouvrant ainsi des possibilités de développement dans des indications périphériques mais aussi locales ou centrales. Genkyotex mène aujourd'hui des études précliniques sur des modèles d'application topique en dermatologie avec le GKT771 et en ophtalmologie afin de définir des indications cliniques prioritaires. Parallèlement à ce programme, Genkyotex cherche à identifier des molécules qui pourraient être développées pour une indication périphérique mais également centrale.
- **Valoriser la plateforme NOX de la Société en continuant à mener des programmes de recherche préclinique exploratoires.** Genkyotex entend continuer à mener des programmes de recherche préclinique exploratoire NOX portant notamment sur l'oncologie.

6.2. L'INHIBITION DES NOX : UNE APPROCHE THERAPEUTIQUE NOUVELLE ET COMPLEXE

A ce jour, aucun inhibiteur des NOX n'a été approuvé par une autorité réglementaire. L'objectif poursuivi par la Société est d'identifier et de faire approuver des inhibiteurs sélectifs des isoformes NOX impliqués dans des pathologies cibles, afin d'obtenir un profil d'efficacité et de sécurité optimal pour traiter ces pathologies précises.

Les enzymes NOX constituent des systèmes biologiques très complexes. L'identification et le développement d'inhibiteurs sélectifs requièrent donc une plateforme technologique très sophistiquée. La Société, depuis la création de Genkyotex en 2006, a été pionnière dans ce domaine, s'appuyant initialement sur les connaissances scientifiques de ses fondateurs et dont les équipes de recherche ont découvert et caractérisé la plupart des enzymes NOX.

Des études précliniques réalisées avec les inhibiteurs des NOX générés par Genkyotex semblent confirmer le rôle des NOX dans des voies biologiques importantes comme la fibrose, l'inflammation, l'angiogenèse, et la croissance tumorale. Ces données ont été générées en collaboration avec des groupes académiques renommés et ont été publiées dans des journaux scientifiques de premier plan, avec plus de 50 publications à ce jour (voir Section 6.13 du Document de référence).

Les données scientifiques publiées suggèrent que les isoformes NOX1 et NOX4 pourraient jouer un rôle prépondérant dans le développement de processus inflammatoires et fibrotiques.

6.2.1. Plateforme propriétaire NOX de Genkyotex

Complexité des essais

La mise au point d'une plateforme de développement d'inhibiteurs des NOX est particulièrement complexe. Il est actuellement très difficile voire impossible d'établir un processus de conception rationnelle de médicament (*rational drug design*) sur les NOX dans la mesure où :

- les NOX sont des protéines à 6 hélices transmembranaires et sont donc très difficiles à cristalliser, étape nécessaire pour le développement d'un modèle tridimensionnel de haute définition ;
- il est donc impossible de modéliser correctement la structure transmembranaire des NOX et extrêmement difficile d'extrapoler le mode de liaison du NADPH ; et
- la structure des NOX est unique, de ce fait on ne peut pas se baser sur une structure cristalline qui serait proche (e.g. modélisation des 7TM à partir de la bactériorhodopsine).

En ce qui concerne les études de liaisons (*binding*), elles sont à ce jour impossibles à réaliser. Les deux substrats des NOX, l'oxygène moléculaire et le NADPH, sont réduits dès qu'ils interagissent avec les enzymes NOX et le produit ainsi obtenu n'a plus assez d'affinité pour l'enzyme et est libéré. A ce jour, il n'a pas été possible de synthétiser un NADPH radioactif qui ne soit pas réduit (comme par exemple le GTPγS qui n'est pas hydrolysé et qui reste lié sur la sous-unité a de la protéine G). Il n'a pas non plus été possible de radiomarquer un ligand des NOX, ces ligands, à part ceux de Genkyotex, n'existant pas.

Le criblage de molécules en haut débit repose donc sur un test fonctionnel qui évalue l'activité inhibitrice des molécules candidates sur l'activité enzymatique des NOX. Ces tests fonctionnels évaluent la production des dérivés réactifs de l'oxygène (les produits enzymatiques) ainsi que la consommation d'oxygène et de NADPH (les substrats enzymatiques).

Pour réaliser ces essais enzymatiques la Société a d'abord dû exprimer chaque isoforme NOX avec ses sous-unités dans des cellules n'ayant pas de NOX endogène afin d'être sûr de l'activité mesurée. Ensuite, il fallait exprimer les enzymes à un taux assez élevé pour pouvoir mesurer des ROS. Or une forte production de ROS tue les cellules. Pour résoudre ce paradoxe, la Société a exprimé de manière constitutive toutes les sous-unités nécessaires dans des cellules, et la sous-unité catalytique (NOX1-NOX5) a été exprimée de manière inductible à la tetracycline. En d'autres termes, pour que l'isoforme choisie soit exprimée, il faut traiter les cellules avec de la tetracycline.

Le second défi à relever par la Société, a été la mesure à haute fréquence et de manière solide des ROS. Les ROS sont des espèces très réactives et de courte durée de vie. De plus, les sondes de détection des ROS existantes ne sont pas toujours très spécifiques d'une ROS et peuvent être sujet à artefacts. Pour cela, Genkyotex a mis en place une batterie d'essais avec des sondes différentes et qui peuvent être utilisées à haut débit. La Société a également développé des essais à faible débit mais qui sont indépendants d'une sonde afin d'être en mesure d'évaluer les consommations d'oxygène moléculaire et de NADPH qui sont les deux substrats naturels des NOX.

Essais cellulaires et membranaires des NADPH oxydases

Pour chaque isoforme NOX, il est ainsi possible de mesurer l'inhibition par des petites molécules des ROS produites par les cellules. Cependant, afin de minimiser des effets hors cible (e.g. inhibition d'une enzyme en amont des NOX), pour chaque isoforme Genkyotex a développé un essai membranaire. Pour ce faire, à partir de cellules sur-exprimant l'isoforme de choix, une préparation membranaire très pure a été faite. Ces membranes contiennent la protéine p22 ainsi que la sous-unité catalytique (i.e. l'isoforme NOX). Pour les isoformes NOX1, NOX2 et NOX3, ont été rajoutées les sous-unités nécessaires à leur fonctionnement. Ces sous-unités ont été produites de manière recombinante dans des bactéries et hautement purifiées. A la connaissance de la Société, Genkyotex est la seule société à avoir ainsi toute la batterie d'essais NOX, aussi bien membranaire, que cellulaire. Les meilleures molécules identifiées dans les essais membranaires sont ainsi également testées sur nos cellules sur-exprimant l'isoforme voulue. De plus, comme mentionné ci-dessus, plusieurs sondes ont été utilisées, aussi bien sur membrane que sur cellules entières.

Enfin, les molécules candidates pour des tests *in vivo* ont également été testées sur des cellules exprimant des NOX de manière endogène et qui sont pertinentes de chacune des pathologies qui intéressent la Société.

Contrôles négatifs et essais de « counter screening »

Afin d'éliminer des faux positifs, la Société a également mis au point toute une batterie de tests capable d'identifier aussi bien les antioxydants que les inhibiteurs de flavoprotéines en général. Tout d'abord, pour éliminer les antioxydants la réduction du DPPH a été mesurée. Cette molécule est capable d'identifier les donneurs d'hydrogène, i.e. des molécules à capacité d'antioxydant. De plus, la Société a également développé un essai xanthine oxydase et un essai glucose oxydase. Ces deux enzymes sont également des oxydases à fonctionnement très proche des NOX i.e. la production (même à moindre mesure) de superoxyde et de peroxyde d'hydrogène à partir de l'oxygène moléculaire. La mesure de l'activité de ces deux enzymes a été réalisée avec les mêmes sondes que celles utilisées pour les NOX. Cette batterie de test a donc permis d'éliminer les molécules agissant principalement par un mécanisme antioxydant, ainsi que les inhibiteurs généraux des flavoprotéines. D'autres essais permettent d'éliminer d'autres sources d'artefacts, comme par exemple l'inhibition d'enzymes impliquées dans nos systèmes de détection des ROS.

6.3. PLAN DE DEVELOPPEMENT CLINIQUE DU GKT831

Le composé le plus avancé de Genkyotex est le GKT831, un inhibiteur de NOX1 et NOX4, deux isoformes NOX qui jouent un rôle important dans le développement et le maintien de pathologies fibrosantes et inflammatoires. L'inhibition de NOX1 et NOX4 joue ainsi un rôle prépondérant dans l'initiation, le maintien et la progression de nombreuses pathologies inflammatoire et fibrosantes car la production des ROS par les enzymes NOX est le point de départ de l'activation de nombreuses voies métaboliques par l'oxydation de nombreuses protéines.

La Société estime que, compte tenu du fait que les enzymes NOX sont en amont de l'activation de nombreuses voies métaboliques, l'inhibition de ces enzymes NOX avec une seule petite molécule

devrait permettre de contrôler des pathologies multifactorielles et faisant intervenir de multiples composantes cellulaires et voies de signalisations. Les enzymes NOX sont de plus activées que lors de phénomènes pathologiques et sont en général relativement silencieuses en l'absence de pathologies, l'inhibition de ces enzymes NOX ne devrait donc pas présenter de problématiques de sécurité. Ainsi que décrit ci-dessous, le GKT831 est en cours d'évaluation chez des patients atteints de PBC ainsi que chez des patients diabétiques présentant une atteinte rénale et devrait également l'être à compter de l'été 2019 dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

A la suite de résultats précliniques et cliniques encourageants sur aujourd'hui environ 260 sujets ayant bien toléré l'administration du produit, l'objectif de Genkyotex est d'étendre l'évaluation du GKT831 dans des pathologies fibrosantes pour lesquelles un protocole d'étude optimal pourrait être réalisé.

6.3.1. Aire thérapeutique stratégique pour le GKT831 : les pathologies fibrosantes

Les études précliniques réalisées à ce jour indiquent que le GKT831 possède des effets anti-inflammatoires et anti-fibrotiques directs. Les effets anti-inflammatoires incluent une réduction de l'expression de cytokines, chemokines, et molécules d'adhésion, ainsi que d'une réduction de l'infiltration de cellules inflammatoires. Les effets anti-fibrotiques incluent une réduction de l'activation de myofibroblastes, la principale source cellulaire de composants de la matrice extracellulaire. Ces derniers effets semblent être dus à une action directe puisqu'ils peuvent être reproduits sur des myofibroblastes cultivés *in vitro*. Ces propriétés anti-inflammatoires et anti-fibrotiques pourraient être particulièrement utiles dans des pathologies fibrosantes dans différents organes. Ces pathologies sont généralement dues à des facteurs génétiques et environnementaux qui induisent une souffrance des cellules parenchymateuses qui initie à son tour une réponse inflammatoire. Le développement de la fibrose (i.e. fibrogenèse) apparaît ensuite comme une réponse initialement favorable aux dégâts cellulaires et tissulaires, mais à terme la fibrose contribue à la perte progressive et souvent irréversible de la fonction des organes impliqués. Il est estimé que la fibrose contribue à environ 45% des décès dans les pays industrialisés (Wynn T.A, *Nature Rev Immunol* 2004 Aug ; 4(8) :583-94; Mehal WZ, *Nature Med* 2011 May ; 17(5) :552-3). Cependant, aucune thérapie anti-fibrotique n'a été approuvée à ce jour.

Les pathologies fibrosantes incluent des maladies pulmonaires comme la fibrose pulmonaire idiopathique, des maladies cutanées comme la sclérodémie, des maladies hépatiques d'origine virale, métabolique, cholestatique, ou immunologiques. La fibrose participe également à des pathologies rénales comme la néphropathie diabétique ou la glomérulonéphrite sclérosante focale. La compréhension des mécanismes fibrogéniques a beaucoup progressé au cours des dernières années. L'origine cellulaire des composants de la matrice extracellulaire, ainsi que les voies biologiques impliquées dans ce processus sont mieux comprises. Il apparaît ainsi que la fibrogenèse représente un processus très complexe faisant intervenir une myriade de médiateurs et types cellulaires interconnectés. Il apparaît de même que certaines voies biologiques jouent un rôle central et ont la capacité de moduler des réseaux de gènes et protéines impliqués dans la fibrogenèse. L'activation des NOX semble représenter donc une voie biologique majeure, nécessaire à l'action de multiples voies fibrogéniques.

Les études précliniques réalisées à ce jour avec le GKT831 semblent confirmer cette hypothèse, ces études ayant révélé le potentiel d'efficacité du GKT831 dans des pathologies fibrosantes hépatique, pulmonaire, et rénales. L'objectif de la Société est donc d'évaluer le potentiel thérapeutique du GKT831 dans des pathologies fibrosantes pour lesquelles il existe un besoin médical important.

6.3.2. Essais cliniques du GKT831 effectués

Les essais de phase 1 réalisés chez le sujet sain ont indiqué un profil de sécurité favorable ainsi qu'une bonne biodisponibilité orale. Ces études ont également indiqué que le GKT831 peut être administré avec les repas et est peu susceptible d'induire des interactions médicamenteuses. Finalement, l'étude

de phase 1 à dose répétée, conduite en double aveugle et contrôlée par placebo, a également fourni les premières indications d'activité pharmacodynamiques.

Par la suite, le GKT831 a été évalué chez des patients présentant une néphropathie diabétique. Cette étude internationale, conduite dans 75 sites d'investigations en Amérique du Nord, en Europe, et en Australie, a enrôlé 155 patients, dont 136 ont été randomisés et traités avec le GKT831 ou un placebo. Le critère principal d'efficacité, une baisse de la protéinurie, n'a pas été atteint. Ainsi que décrit dans la section 6.7.2. ci-dessous l'absence d'efficacité sur le critère d'efficacité principal pourrait être lié à plusieurs facteurs incluant la courte durée du traitement (12 semaines), une dose insuffisante, la prise en charge médicamenteuse déjà intensive chez ces patients, ou peut-être l'absence d'induction des NOX dans cette population. En revanche, le GKT831 a réduit de manière statistiquement significative les concentrations plasmatiques de plusieurs marqueurs d'inflammation et de souffrance hépatocytaire (e.g. hsCRP, GGT).

Ces résultats, obtenus sur ces critères secondaires d'efficacité prédéfinis dans le protocole d'étude, suggèrent que le GKT831 est actif chez l'homme. Par ailleurs, le profil de sécurité du GKT831 s'est révélé particulièrement favorable, ainsi que décrit dans la section 6.7.1. ci-dessous. Ce bon profil de sécurité permet l'évaluation du GKT831 à des doses plus élevées et sur une durée de traitement supérieure.

6.3.3. Poursuite de l'évaluation clinique du GKT831 dans des pathologies fibrosantes hépatiques

A la suite de ces résultats cliniques encourageant, l'objectif de la Société est d'étendre l'évaluation du GKT831 dans des pathologies fibrosantes pour lesquelles un protocole d'étude optimal pourrait être réalisé. Parmi les pathologies fibrosantes, les maladies hépatiques représentent des cibles thérapeutiques favorables, le GKT831 ayant généré des effets bénéfiques, notamment anti-inflammatoires et anti-fibrotiques, dans plusieurs modèles précliniques (cf. section 6.7.2.). Des publications récentes ont par ailleurs confirmé l'induction de NOX1 et/ou NOX4 chez des patients atteints de fibrose hépatique. De plus, le GKT831 est métabolisé dans le foie et éliminé par les voies biliaires, et s'accumule dans le tissu hépatique par un facteur de 3 à 5 fois par rapport aux autres organes. Cette distribution tissulaire favorable permet une bonne exposition des tissus cibles tout en minimisant l'exposition systémique. Les pathologies hépatiques inflammatoires et fibrosantes incluent des maladies suivantes :

- Les pathologies cholestatiques chroniques comme la cholangite biliaire primitive (PBC) et la cholangite primitive sclérosante (PSC) ;
- Les pathologies métaboliques comme la stéatohépatite non-alcoolique (NASH) ;
- Les pathologies virales telles que les hépatites virales B et C ;
- L'hépatite auto-immune ;
- L'hépatite alcoolique chronique.

La Société a ainsi mis en place en juin 2017 un essai clinique de Phase 2 sur 111 patients dans 9 pays (Etats-Unis, Canada, Allemagne, Belgique, Grande-Bretagne, Espagne, Israël, Grèce, Italie) d'une durée de 24 semaines et visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du GKT831 chez des patients souffrant de cholangite biliaire primitive. Les traitements proposés aujourd'hui n'ont qu'un effet limité avec un profil de sécurité parfois limitant (induction de démangeaisons) et une action très faible sur la qualité de vie des patients. L'inhibition des NOX1 et NOX4 avec le GKT831 permettrait de réduire l'inflammation et la fibrose hépatique tout en étant bien toléré ouvrant ainsi la voie à une poursuite de développement dans la PBC mais également au développement de portes secondaires de traitement de pathologies hépatiques inflammatoires et fibrosantes comme la cholangite sclérosante primitive (PSC) et NASH.

6.3.4. Lancement d'une étude dans des pathologies fibrosantes du rein (DKD)

La Société a conclu en juin 2017 avec le *Baker Heart and Diabetes Institute* de Melbourne, en Australie (« Baker Institute ») un accord portant sur la réalisation d'un essai clinique de phase 2 d'une durée de 48 semaines, dirigé par le Baker Institute et visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du GKT831 chez des patients atteints de diabète de type 1 et d'insuffisance rénale. Cette étude qui est entreprise à l'initiative de chercheurs (*investigator initiated study*) est menée au sein du Baker Institute ainsi que dans plusieurs centres cliniques sur le territoire australien. Elle est entièrement financée par la Fondation de la recherche sur le diabète juvénile (*Juvenile Diabetes Research Foundation* ou JDRF Australia), qui bénéficie des fonds de l'*Australian Research Council Special Research Initiative in Type 1 Juvenile Diabetes*.

Dans le cadre de cet accord (voir la section 22.4 du présent Document de référence), la Société a collaboré à l'établissement du protocole, met à disposition le produit-candidat utilisé dans le cadre de cette étude et participe à des comités de pilotage conjoints. L'accord prévoit également la mise en place d'un comité de surveillance indépendant.

La néphropathie diabétique (DKD) est une maladie fibrotique caractérisée par une glomérulosclérose progressive et une fibrose interstitielle, entraînant une insuffisance rénale terminale. Le GKT831 est un inhibiteur des NOX 1 et 4 qui a démontré une forte action anti-fibrotique dans une large gamme de modèles précliniques, y compris plusieurs modèles DKD1-4. Lors d'un précédent essai de phase 2, réalisé sur une période de courte durée chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale, le GKT831 a démontré un excellent profil de sécurité et a obtenu des réductions statistiquement significatives dans plusieurs critères d'évaluation secondaires. En revanche, aucune amélioration de l'albuminurie, soit le critère d'évaluation principal de l'étude, n'a été constatée après 12 semaines de traitement.

L'étude menée par le Baker Institute prend la forme d'un essai de phase 2 randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo et en groupes parallèles, pour évaluer les effets de l'administration du GKT831 par voie orale sur le rapport albumine/créatinine dans les urines des patients atteints de diabète de type 1 et d'albuminurie persistante, malgré un traitement optimal. Le critère d'évaluation principal de l'étude est la différence entre les rapports albumine/créatinine des différents groupes de patients à la fin de la période de traitement de 48 semaines, après ajustement en fonction des valeurs de base. Les autres critères d'évaluation secondaires retenus pour cette étude permettront d'évaluer l'effet du GKT831 sur la fonction rénale (taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR)). Des échantillons sanguins sont également prélevés pour évaluer des marqueurs d'atteintes rénales (KIM-1, NGAL), et pour conduire des analyses métaboliques et transcriptomiques. Les patients se voient administrer 200 mg du GKT831 par voie orale ou un placebo, deux fois par jour, pendant 48 semaines. À la date du Document de référence, la randomisation des patients est en cours; au total, environ 142 patients devraient participer à cette étude dans une quinzaine de centres de recherche en Australie.

6.3.5. Lancement d'une étude dans des pathologies fibrosantes du poumon (IPF)

Le lancement d'une étude de phase 2 à l'initiative de chercheurs avec le GKT831 dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est prévue au 1er semestre 2019. L'élément central de ce programme, financé par une subvention de 8,9 M\$ accordée par le National Institute of Health américains (NIH) au professeur Victor Thannickal de l'University of Alabama at Birmingham (UAB), sera la réalisation d'une étude de phase 2 d'une durée de 24 semaines avec le GKT831. Dans le cadre de cette étude randomisée, en double aveugle, contre placebo, le GKT831 sera administré à 60 patients traités selon des protocoles standards pour une FPI.

La fibrose pulmonaire idiopathique est une pathologie du poumon dont la cause est inconnue. Elle se caractérise par une destruction progressive et irréversible du parenchyme pulmonaire et une accumulation de tissu fibrosant et cicatriciel produit par des myofibroblastes. Les patients souffrent

d'une forte insuffisance respiratoire et d'une hypoxémie progressive conduisant à une médiane de survie de seulement 3 à 4 années. Même si aujourd'hui deux traitements sont approuvés (nintedanib (Ofev®) and pirfenidone (Esbriet®)) leur effet semble principalement limité à réduire la progression de la pathologie après le diagnostic.

Si la cause de la fibrose pulmonaire idiopathique n'est pas connue, de nombreux travaux et publications montrent le rôle important que pourrait jouer les enzymes NOX, et notamment NOX4, dans le maintien d'un processus inflammatoire et la progression vers une fibrose progressive et invasive du poumon. Le GKT831 est un inhibiteur des NOX 1 et 4 qui a démontré une forte action anti-fibrotique dans un modèle préclinique de fibrose pulmonaire et il a particulièrement montré une amélioration de l'état corporel des souris et une amélioration de la survie (Hecker L, et al. Reversal of persistent fibrosis in aging by targeting Nox4-Nrf2 redox imbalance. *Sci Transl Med.* 2014).

L'étude qui sera menée par l'Université d'Alabama prendra la forme d'un essai de phase 2 randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo et en groupes parallèles, pour évaluer les effets de l'administration du GKT831 par voie orale sur le niveau circulant de o.o'-dityrosine, un marqueur de stress oxydatif. Les autres critères d'évaluation secondaires retenus pour cette étude permettront d'évaluer l'effet du GKT831 sur la fonction pulmonaire avec le test de six minutes de marche. Les patients se veront administrer 400 mg du GKT831 par voie orale ou un placebo, deux fois par jour, pendant 24 semaines. À la date du Document de référence, la Société finalise avec l'UAB les termes contractuels de leur collaboration dans le cadre de cet essai. Au total, 60 patients devraient participer à cette étude regroupant un consortium universitaire aux Etats-Unis.

L'obtention de données positives dans ces deux pathologies (DKD et IPF) permettra à la société d'envisager un développement futur dans deux nouvelles maladies inflammatoires et fibrosantes et ainsi confirmer le rôle de NOX1 et NOX4 dans ces pathologies.

6.4. PRESENTATION DE LA PBC ET DE SON MARCHE

6.4.1. Présentation de la PBC

La cholangite biliaire primitive (PBC), est une maladie auto-immune chronique orpheline touchant le foie qui, si elle n'est pas traitée de manière adéquate, peut conduire à la cirrhose, à une insuffisance hépatique et à la mort. La PBC atteint en très grande majorité (90%) des femmes et est aux Etats-Unis la seconde maladie cause de transplantation du foie chez les femmes.

Le diagnostic clinique de la maladie est basé sur une combinaison de signes cliniques, d'anomalies biochimiques du foie dans un tableau de cholestase persistant plus de six mois et sur la présence d'anticorps sériques anti-mitochondries (AMA). Une biopsie hépatique est parfois effectuée pour établir le diagnostic.

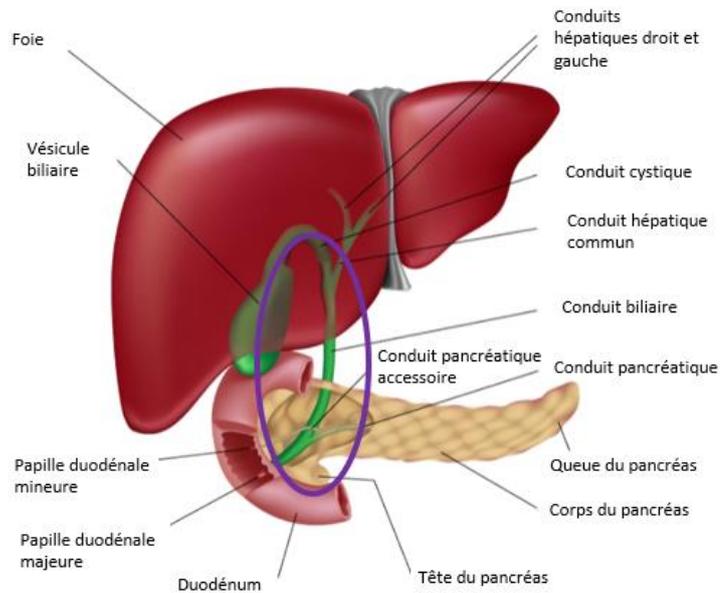
La bile, qui contient les acides biliaires, joue notamment un rôle dans la solubilisation des lipides alimentaires. Toutefois, ces acides biliaires ont des propriétés détergentes et sont donc toxiques pour les cellules dont la membrane est lipidique. La destruction des voies biliaires induit l'accumulation d'acides biliaires dans les voies biliaires et dans le foie, ce qui induit des dégâts cellulaires ainsi qu'une réponse inflammatoire chronique. Par la suite, une tentative de réparation tissulaire se met en place sous la forme d'une fibrose hépatique.

Les premiers symptômes de la PBC apparaissent typiquement entre 30 et 65 ans avec une incidence qui augmente à partir de 50 ans. La progression de la maladie varie selon les patients de manière importante avec une espérance médiane de survie des patients traités variant de 7,5 ans si les

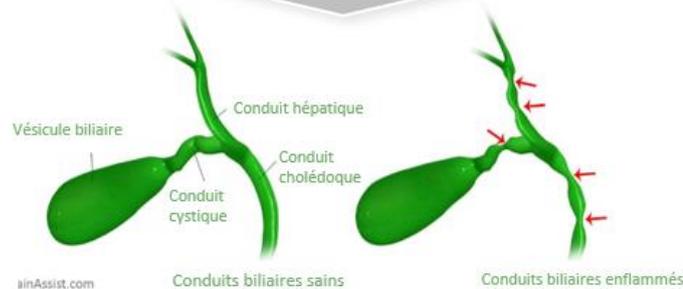
symptômes de la maladie sont observés lors du diagnostic et de 16 ans si les symptômes ne sont pas identifiés lors du diagnostic.

Toutefois, sur le long terme, cette réponse fibrosante induit une diminution progressive de la fonction hépatique, ainsi qu'une augmentation de la pression du sang à l'intérieur du système veineux portal qui dirige le sang vers le foie (hypertension portale). Cette insuffisance hépatique se traduit par une baisse de la capacité de synthèse du foie, pouvant causer une réduction des facteurs de coagulation qui entraîne une tendance hémorragique, et/ou des protéines plasmatique qui induit des œdèmes périphérique et intra-abdominaux (ascite). Cette insuffisance hépatique induit également la rétention de substances neurotoxiques pouvant mener à une encéphalopathie hépatique. L'hypertension portale induit l'apparition de varices œsophagiennes qui sont la cause d'hémorragies digestives sévères. A terme, une transplantation hépatique est nécessaire afin d'éviter un décès.

Les patients atteints de PBC ont également une incidence très augmentée de carcinome hépatocellulaire, un type de cancer particulièrement agressif. La PBC est souvent associée à d'autres maladies auto-immunes comme le syndrome de Sjögren, la sclérodermie, la maladie de Raynaud et le syndrome CREST.



Cholangite biliaire primitive



Bien que certaines personnes atteintes de cholangite biliaire primitive restent sans symptômes plusieurs années après leur diagnostic, d'autres observent certains signes et éprouvent certains symptômes.

Les premiers symptômes communs sont les suivants :

- Fatigue ;
- Prurit (démangeaisons) ;
- Xérostomie et xérophtalmie (yeux et bouche secs).

Les signes et symptômes postérieurs peuvent inclure :

- Douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen ;
- Douleurs musculo-squelettiques ;
- Jaunisse ;
- Ascite ;
- Dépôts graisseux cutanés autour des yeux et paupières, ou dans les plis des paumes, semelles, coudes ou genoux (xanthélasmas) ;
- Ostéoporose pouvant entraîner des fractures osseuses ;
- élévation des lipides sanguins ;
- Diarrhée (stéatorrhée) ;
- Troubles thyroïdiens.

6.4.2. Marché de la PBC

La cholangite biliaire primitive (PBC) est une maladie orpheline chronique caractérisée par une inflammation ainsi qu'une destruction progressive des voies biliaires interlobulaires avec une prévalence en Europe, aux Etats-Unis et au Japon estimée entre 1,91 et 40,2 pour 100 000 habitants (*Boonstra K. et al. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. J Hepatol. 2012 May; 56(5):1181-8*), la variabilité étant due à la petite taille des séries publiées.

Il apparaît toutefois que la prévalence de la maladie s'accroît au cours du temps. Une incidence croissante a ainsi été notée tant en Europe qu'aux Etats-Unis et au Japon qui s'explique probablement par une meilleure connaissance de la maladie et l'utilisation en routine de nouveaux outils de diagnostic comme la recherche d'anticorps anti-mitochondriaux.

Il existe un besoin médical majeur pour cette maladie pour laquelle seuls deux médicaments ont été approuvés :

- L'acide ursodésoxycholique (UDCA), approuvé spécifiquement pour le traitement de la PBC, est commercialisé sous forme de médicament générique sous le nom Ursodiol. Il s'agit d'un acide biliaire présent en petites quantités dans le corps humain dont le mécanisme d'action, à doses thérapeutiques, est de diluer des acides biliaires plus détergents que lui et présents dans le foie. Le traitement à long terme par UDCA améliore les tests biochimiques hépatiques, retarde la progression histologique et prolonge la survie sans transplantation hépatique. Une monothérapie par UDCA semble suffisante pour de nombreux patients. Cependant, le taux de survie sans transplantation des patients traités par l'UDCA reste significativement inférieur à celui d'une population de contrôle appariée selon l'âge et le sexe. Des études ont également montré qu'entre 40 à 50% des patients atteints de PBC ne répondent pas correctement à l'UDCA en monothérapie et restent ainsi, en dépit du traitement, exposés à un risque significatif d'insuffisance hépatique dont la seule alternative est alors la transplantation hépatique. La posologie du médicament, avec plusieurs doses quotidiennes devant être administrées, soulève enfin des problèmes d'observance thérapeutique pour certains patients.

- En mai 2016, l'acide obéticholique (OCA), développé par Intercept Pharmaceuticals, a obtenu de la FDA une autorisation accélérée de mise sur le marché aux Etats-Unis en qualité de médicament orphelin pour le traitement de la PBC en association avec UDCA pour les adultes ayant une réponse insuffisante à UDCA ou comme monothérapie chez ceux ne tolérant pas UDCA. Il a également fait l'objet en décembre 2016 d'une autorisation conditionnelle de mise sur le marché (AMM) par l'EMA pour l'Union Européenne pour le traitement de la PBC. Ce médicament a commencé à être commercialisé sous le nom d'Ocaliva par Intercept Pharmaceuticals peu de temps après son approbation par la FDA aux Etats-Unis et cette société a également annoncé le lancement de sa commercialisation en Europe à compter de janvier 2017 ainsi que le dépôt de dossiers de remboursement auprès de plusieurs pays au sein de l'Union Européenne. Le coût du traitement annuel par patient s'élève à environ US\$ 70.000 aux Etats-Unis (Cassidy et collègues, Nat Rev Drug Discov, 2016) et Intercept Pharmaceuticals a fait état de ventes d'Ocaliva® de 129,2 millions USD au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017. Conformément aux obligations post-commercialisation découlant de la procédure d'approbation accélérée dont il a bénéficié aux Etats-Unis et de l'autorisation conditionnée de mise sur le marché reçue de l'EMA, Intercept Pharmaceuticals conduit actuellement un essai clinique confirmatoire d'Ocaliva® pour la PBC de phase 4 (essai Cobalt en cours de recrutement) destiné à confirmer et décrire les bénéfices cliniques du médicament en vue de son approbation définitive. Cymabay conduit actuellement un essai de Phase 3 avec son agoniste PPAR-delta, Seladelpar, et plusieurs sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques mènent actuellement des essais de Phase 2 avec notamment plusieurs nouvelles générations d'agonistes FXR.

Par conséquent, il existe un besoin continu de nouvelles options thérapeutiques dans la PBC, le même constat pouvant être fait pour les patients atteints de cholangite biliaire sclérosante (PSC).

6.4.3. Principaux acteurs et molécules en cours de développement dans la PBC

Un échantillon des principaux produits actuellement en cours de développement dans la PBC est le suivant :

Sociétés	Molécule	Mécanisme d'action	Stade clinique/commercialisation
Intercept Pharmaceuticals	OCA	FXR agoniste	Approuvé (NDA)
CymaBay	MBX-8025 (seladelpar)	PPAR delta	Phase 3
EA Pharma Ltd	E6011	Anti-fractalkine	Phase 2
Enanta Pharmaceuticals	EEDP-305	FXR agoniste	Phase 2
Genfit	Elafibranor	PPAR α	Phase 2
Gilead Sciences	GS-9674	FXR agoniste	Phase 2
GlaxoSmithKline	GSK233067	IBAT Inhibiteur	Phase 2
Novartis	LJN452	FXR agoniste	Phase 2
Fast Forward	FFP104	CD40	Phase 1/2

6.5. PRESENTATION DE NASH ET DE SON MARCHE

Genkyotex estime que le GKT831 a par ailleurs le potentiel de cibler directement les processus fibrogéniques chez les patients présentant une autre maladie du foie, la stéatohépatite non-alcoolique (NASH). Bien qu'aucune décision de lancement ou aucun projet de calendrier de lancement d'un tel essai n'aient été prévus ou arrêtés à ce jour, cette indication pourrait ainsi faire l'objet dans le futur d'un essai clinique avec le GKT831.

6.5.1. NASH

La stéatohépatite non-alcoolique (NASH), la composante hépatique du syndrome métabolique, englobe un spectre de maladies allant d'une stéatose hépatique simple jusqu'à une NASH avec ou sans cirrhose, ainsi que le carcinome hépatocellulaire.

La pandémie d'obésité et de diabète de type 2, ainsi que l'amélioration de la prise en charge des hépatites virales chroniques ont entraîné la naissance de la NASH comme la cause principale de maladie hépatique chronique, devenant en 2016 la première cause de transplantation hépatique (*Banini BA, et al. Abstract #46. Présenté à American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting; Oct. 14-19, 2016; Las Vegas, NV, USA*).

Plus largement, la cirrhose hépatique est la sixième cause de décès dans les pays développés et la neuvième dans les pays en développement (*Lim YS1, Kim WR. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease; ClinLiver Dis.2008 Nov; 12(4):733-46*).

Pour des raisons qui ne sont pas encore complètement comprises, chez les patients atteints de NASH, la stéatose et d'autres facteurs tels que la résistance à l'insuline induisent une inflammation chronique du foie et peuvent entraîner une fibrose et une cirrhose progressive. Ces processus pathologiques peuvent entraîner une insuffisance hépatique et un décès éventuel.

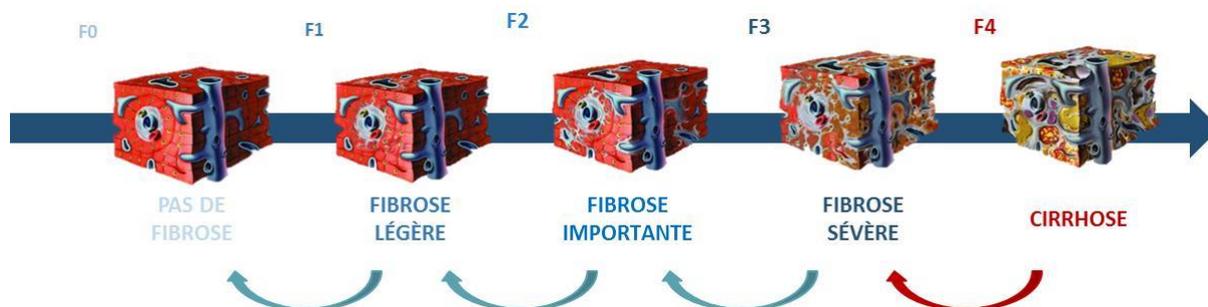
A ce jour, aucun médicament n'a été approuvé pour le traitement de la NASH. Il existe donc un besoin médical considérable. Cependant, divers agents thérapeutiques sont utilisés hors étiquette, tels que la vitamine E (un antioxydant), des sensibilisants à l'insuline (tels que la metformine), des agents hypolipémiants (tels que le gemfibrozil) et la pentoxifylline. Les changements de mode de vie, y compris la modification du régime alimentaire et de l'exercice pour réduire le poids corporel, ainsi que le traitement du diabète concomitant et de la dyslipidémie, sont communément acceptés comme faisant partie du standard de soins, mais leur efficacité n'a pas été démontrée de manière définitive dans la NASH. Histologiquement, la NASH est définie comme la présence de stéatose hépatique et d'inflammation avec lésion des hépatocytes (*ballooning*), avec ou sans fibrose. Habituellement, la NASH cause peu ou pas de symptômes pendant les stades précoces. Il s'agit donc d'une maladie relativement silencieuse jusqu'au développement d'une insuffisance hépatique, d'un carcinome hépatocellulaire, ou du développement d'une hypertension portale. Bien que la présence d'une stéatose hépatique simple ait peu d'impact sur la mortalité pour causes hépatiques, elle initie toutefois des processus inflammatoires et fibrotiques. C'est la présence de fibrose hépatique qui réduit la survie des patients NASH.

Il est donc particulièrement important d'identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques permettant de prévenir, ralentir, ou reverser la fibrose hépatique. Toutefois, la plupart des traitements en cours ciblent principalement les mécanismes responsables de la stéatose hépatique.

En théorie, l'élimination de la stéatose devrait permettre, à terme, une régression des processus fibrotiques. Toutefois, la fibrogenèse est un processus complexe dont les causes vont au-delà de la simple stéatose. La présence d'une résistance à l'insuline, l'activation du système rénine angiotensine, l'exposition des hépatocytes à des produits bactériens d'origine entérique, ainsi que des facteurs

génétiques, participent également aux processus fibrogéniques. De plus, les patients présentant un stade de fibrose avancé (F2-F3 (fibrose importante à sévère)) ont un risque de développer des complications hépatiques majeures, notamment une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire.

Différents stades d'évolution de la fibrose



Il est donc important de développer de nouveaux médicaments capables de cibler ces processus fibrotiques de manière directe et efficace. De telles thérapies pourraient être utilisées en première intention, ou en association avec des médicaments ciblant les causes métaboliques de la NASH.

Genkyotex estime que le GKT831 a le potentiel de cibler directement les processus fibrogéniques chez les patients présentant une NASH.

6.5.2. Marché de la NASH

Il n'existe aujourd'hui aucun traitement pour NASH sur le marché et les prescriptions médicales se font sur des médicaments n'ayant pas prouvé leur efficacité en clinique chez des patients souffrant de NASH et donc sur des médicaments hors indications. Dans la plupart des cas, il s'agit de médicaments prescrits pour contrôler le diabète de type 2 ou l'hypercholestérolémie.

Devant l'augmentation du nombre de cas de diabétiques, de patients souffrant d'hypertension et l'augmentation croissante de l'obésité la prévalence de NASH est attendue en forte progression dans les dix prochaines années. Il est également attendu l'arrivée sur le marché de nouvelles solutions thérapeutiques qui sont spécifiquement approuvées pour cette indication avec notamment plusieurs études de phase 3 qui sont actuellement en cours ou complétées tels que l'acide obéticholique d'Intercept Pharmaceuticals et le PPAR α/δ agoniste de Genfit, le Ask-1 inhibiteur de Gilead ou l'antagoniste CCR2/CCR5 de Allergan. L'augmentation de la prévalence de la pathologie associée à l'arrivée sur le marché de thérapies spécialement approuvées dans NASH laisse présager une croissance forte du marché.

Bien qu'il soit difficile d'estimer la taille du marché NASH en l'absence de médicament approuvé à ce jour, sur la base de plusieurs études, de la prévalence de la maladie (notamment estimée de 3% à 12% aux Etats-Unis selon les sources (source : NIH, Spengler and Loomba, Mayo Clin Proc)) et de l'estimation du prix de commercialisation éventuel de médicaments, ce marché global a été évalué entre 30 et 40 milliards USD par an.

Un échantillon des principaux produits candidats actuellement en développement dans NASH est listé dans le tableau ci-dessous :

Sociétés	Molécule	Mécanisme d'action	Stade clinique
Intercept Phramaceuticals	OCA (REGEN)	FXR agonist	Registration process
Allergan (Tobira)	Cenicriviroc (TBR-652)	Antagoniste dual CCR2 / CCR5	3
Conatus	Emricasan	Caspase	3
Genfit	GFT505 (Resolve-IT)	PPAR	3
Gilead	Selonsertib (STELLAR3/4)	Ask-1	3
Galmed	Aramchol	Conjugué d'acide biliaire	2
Gilead (Nimbus)	NDI-010976	FAAH	2
Inventiva Pharma	IVA337	PPAR	2
Madrigal	MGL-3196	Thyroid Hormone Receptor	2
Novartis	LJN452 & LMB763	FXR	2
Novo	Liraglutide	GLP-1	2
Viking Therapeutics	VK2809	Thyroid Hormone Receptor	2
Galecto	GB1211	Galectin	2

Tableau 1 : Principaux acteurs et molécules en développement dans NASH.

6.6. CARACTERISTIQUES ET RESULTATS PRECLINIQUES DU GKT831

6.6.1. Stades de développement

6.6.1.1. Criblage haut débit de 150.000 molécules et identification de la série chimique

Genkyotex a initié en 2006 une campagne de criblage à haut débit sur une librairie de 150.000 molécules. Ce criblage dans les essais NOX miniaturisés a permis d'identifier des molécules positives basé sur un Z score et d'initier ensuite un programme d'optimisation de molécules d'une durée de 18 mois environ.

Les molécules positives ont été testées de nouveau au sein de Genkyotex dans les essais membranaires sur NOX1 et NOX4 et seules les molécules reconfirmées ont ensuite été testées à plusieurs concentrations afin de déterminer une IC₅₀. Afin d'éliminer de potentiels faux positifs et notamment des potentiels antioxydants, les molécules positives ont été testées dans un essai xanthine oxydase.

Plusieurs séries chimiques ont été identifiées et la série des pyrazolopyridine dont est issue le GKT831 a été sélectionnée pour commencer une optimisation. Cette série chimique présentait une affinité prometteuse pour les NOX de l'ordre du micro molaire et elle présentait également une bonne relation entre la structure chimique et l'activité (Structure Activity Relationship ou SAR) sur les NOX ainsi que des propriétés ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination) prometteuses.

i. Optimisation de la série chimique et identification du GKT831

Durant les 18 mois d'optimisation de la série chimique pas moins de 700 molécules ont pu être synthétisées permettant l'identification du GKT000239, du GKT901 et du GKT831. Cette optimisation a permis d'améliorer fortement l'affinité des molécules pour les NOX et passant d'une affinité de l'ordre d'une dizaine de micromolaires à moins de 100nM pour les meilleures molécules. La compréhension de la SAR a également permis d'améliorer les propriétés ADME des molécules testées mais également d'améliorer la pharmacocinétique des molécules et donc leur efficacité *in-vivo*.

Lors de la période d'optimisation, les molécules synthétisées ont été testées sur l'ensemble des essais NOX développés par Genkyotex (NOX1, NOX2, NOX3, NOX4 et NOX5) afin de connaître leur profil de sélectivité complet et de ne développer que les molécules les plus sélectives de NOX1 et NOX4.

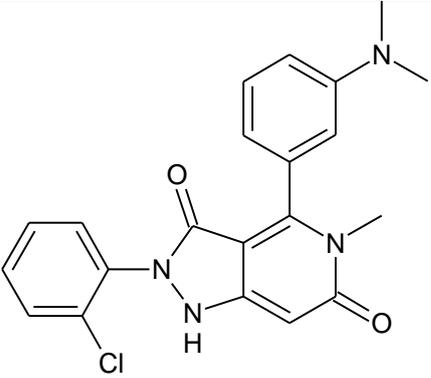
A l'issue des 18 mois d'optimisation trois candidats précliniques potentiels ont été testés dans une étude préliminaire de toxicité chez le rat et dans des essais de toxicité génétique afin de ne sélectionner que la molécule présentant le profil de sécurité le plus sain.

L'ensemble de ces données ont ainsi permis de sélectionner le GKT831 comme candidat préclinique démontrant ainsi la capacité de Genkyotex de conduire un criblage à haut débit puis une campagne d'optimisation aux standards de l'industrie pharmaceutique.

ii. Caractéristiques physico-chimiques du GKT831

Le GKT831 est une petite molécule organique de faible poids moléculaire (394.85 g/mol) de la famille des pyrazolopyridine dione. Le GKT831 est la molécule la plus aboutie de cette classe chimique de molécule et a été le premier inhibiteur des NOX administré chez l'homme.

La structure chimique du GKT831 est indiquée dans le tableau ci-dessous :

	<p>Formule chimique: C₂₁H₁₉ClN₄O₂</p> <p>Poids Moléculaire : 394.85 g/mol</p> <p>Nom chimique : 2-(2-chlorophenyl)-4-[3-(dimethylamino)phenyl]-5-methyl-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-3,6(2H,5H)-dione</p>
-------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Les caractéristiques physico-chimiques du GKT831 sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Paramètres	Caractéristiques
Loi de Lipinski	Respect des lois (<5 hydrogen bond donor, <10 hydrogen bond acceptor, MW<500 daltons, log P<5)
Apparence	Poudre jaune claire
Hygroscopicité	Polymorphe non-hygroscopique
Solubilité dans l'eau	Solubilité modérée dans l'eau à pH 7 (0.3mg/mL), soluble dans l'eau à pH 1.0 (30mg/mL), soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'acetonitrile
Synthèse à grande échelle	Batch GMP jusqu'à 60 kg
Stabilité	Données de stabilité validées supérieures à 36 mois

iii. Pharmacologie du GKT831

Cette molécule est un inhibiteur préférentiel des isoformes NOX1 et NOX4. En effet, le GKT831 montre une affinité dans des essais membranaires isolés et purifiés de 90mM pour NOX4 et de 150mM pour NOX1 contre une affinité de l'ordre de 350mM pour NOX3 et NOX5 et supérieure à 2µM pour NOX2. Le GKT831 a également été testé dans des essais cellulaires sur des cellules surexprimant chaque isoforme NOX. Il montre ainsi une IC₅₀ de l'ordre de 150nM sur NOX4, d'environ 210nM pour NOX1, de l'ordre de 500nM pour NOX3 et NOX5 et enfin de plus de 2µM pour NOX2. Le tableau ci-dessous résume la constante d'inhibition (Ki) du GKT831 sur les enzymes NOX humaines.

Isoforme NOX	Ki (µM)	N° d'étude
NOX1	0.150 ± 0.02	GSN000050
NOX2	2.13 ± 0.21	GSN000006
NOX3	0.36 ± 0.15	GSN000264
NOX4	0.09 ± 0.01	GSN000005
NOX5	0.325 ± 0.04	GSN000023

Figure 1 : Affinité (Ki) du GKT831 sur les enzymes NOX humaines isolées

Afin de démontrer que le GKT831 inhibe de manière sélective la production des ROS par la voie des NOX, le GKT831 a été testé dans deux essais de Phase I produisant également des ROS, mais par d'autres voies enzymatiques. Il s'agit des essais xanthine oxydase et glucose oxydase. Dans l'essai xanthine oxydase le GKT831 a été trouvé inactif avec un Ki supérieur à 100µM, alors que le GKT831 inhibe le glucose oxydase avec un Ki de 1.7µM démontrant ainsi une très bonne sélectivité pour les NOX par rapport à d'autres oxydases. Il faut toutefois noter que le GKT831 est un faible donneur d'électron (une activité antioxydante) car il réduit le DPPH (1,1-Diphényl-2-picryl-hydrazyl) avec une IC₅₀ de 20µM, c'est à dire avec une constante d'inhibition nettement inférieure à son activité inhibitrice des NOX.

Deux métabolites très proches structurellement du GKT831 ont pu être identifiés, synthétisés et sujets aux mêmes tests pharmacologiques que le GKT831 dans le but d'établir leur pharmacologie. Il s'agit du GKT137184 correspondant à une N-monodéméthylation de phase 1 et du GKT137185 correspondant à une N-didéméthylation. Ces deux métabolites présentent ainsi un profil d'activité, d'affinité et de sélectivité strictement similaire à celui du GKT831 participant ainsi également à l'activité du GKT831.

Le GKT831 est un inhibiteur spécifique des NOX car il a montré une quasi absence d'affinité sur un large panel d'autres enzymes, de kinases ou des récepteurs.

Ainsi que mentionné plus haut, il était important de vérifier que le GKT831 n'affectait pas la fonction phagocytaire liée à NOX2. Le GKT831 (25 et 100µM) n'affecte pas le potentiel de phagocytes humains isolés et stimulés par le phorbol ester et ne diminue pas leur capacité à détruire les bactéries *Staphylococcus aureus in-vitro*. Le GKT831 administré pendant 25 jours à une dose de 100mg/kg/j n'affecte pas non plus la capacité des souris à tuer efficacement ces *Staphylococcus aureus* et à réduire efficacement l'inflammation qu'ils induisent *in-vivo*.

iv. Mécanisme d'action : données in-vitro et in-vivo du GKT831

i.Effet du GKT831 dans des modèles d'inflammation et de fibrose hépatique, de stéatose et de cholestase

Effet du GKT831 dans un modèle de fibrose hépatique induit par un agent toxique

Pour induire une fibrose hépatique, des souris mâles C57BL/6J ont reçu sur 6 semaines des injections intra péritonéales répétées d'un agent toxique, le tétrachlorure de carbone (CCl₄). Cette étude, publiée dans le Journal Hepatology par le groupe du Professeur David Brenner à l'Université de Californie à San Diego.

Dans une première étude des souris mutantes pour le gène de la SOD (superoxyde dismutase) et des souris contrôles ont reçu des injections de CCl₄ ou d'un véhicule inoffensif. L'hypothèse était que cette mutation particulière de SOD, présente chez une petite proportion de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique, induisait une interaction physique entre la SOD et NOX1 et induisant la production de ROS par NOX1. Ce modèle représentait donc un bon système expérimental pour tester un inhibiteur de NOX1. Après 6 semaines d'injections répétées de CCl₄, une inflammation hépatique marquée associée à une fibrose a été observée. Comme attendu, le niveau d'inflammation et de fibrose s'est révélé nettement supérieur chez les souris portant la forme mutante de SOD. Le GKT831 dosé à 60mg/kg par jour par voie orale pendant les 3 dernières semaines d'induction de la pathologie hépatique (mode thérapeutique) a réduit de manière significative la souffrance hépatocellulaires ainsi que l'inflammation et la fibrose hépatique. Il est important de noter que le GKT831 a également réduit l'inflammation et la fibrose chez les souris normales exposées au CCl₄ (Figure 2).

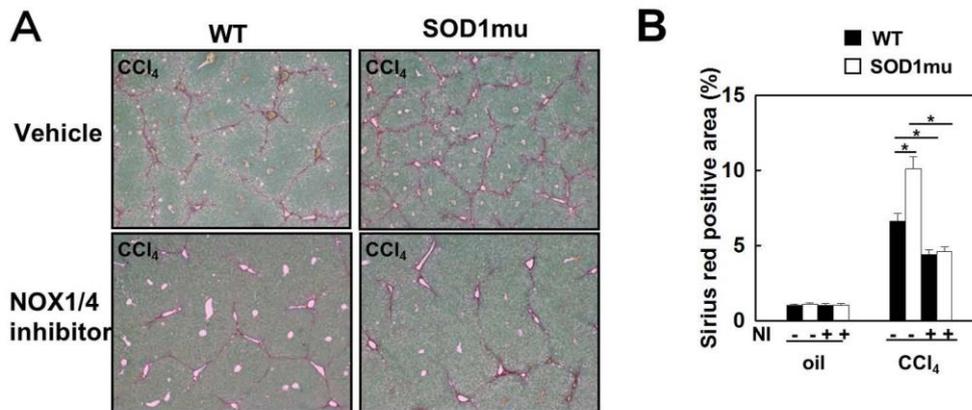


Figure 2 : Effet du GKT831 (NOX1/4 inhibiteur) sur le dépôt de fibrose dans un modèle murin de fibrose hépatique induit par des injections répétées de CCl₄

Des investigations mécanistiques ont également été conduites in-vitro. Le mécanisme fibrogénique principal est l'activation des cellules stellaires hépatiques (HSC) par le TGF- β et l'angiotensine 2, afin d'induire la transdifférenciation de ces HSC en myofibroblastes activés. Le co-traitement de ces cellules avec 20 μ M de GKT831 a permis de prévenir l'induction de gènes fibrogéniques et pro-inflammatoires.

Une seconde étude, également conduite par le Professeur Brenner et ses collègues, a permis de définir plus précisément les rôles respectifs de NOX1 et de NOX4 dans ce modèle. Des souris présentant une délétion des gènes NOX1 (NOX1 KO) ou NOX4 (NOX4 KO) et des souris contrôles ont subi l'injection répétée de CCl₄ pendant 6 semaines. Comme attendu les souris contrôles ont montré une élévation significative des transaminases ainsi qu'une augmentation des marqueurs de fibrose hépatique tant au niveau de l'expression de gènes impliqués dans les voies fibrotiques que de la quantification de la

fibrose. La sévérité de ce phénotype inflammatoire et fibrotique s'est révélée nettement diminuée autant chez les souris NOX1 KO que chez les souris NOX4 KO suggérant bien un rôle individuel pour chacune de ces deux isoformes des NOX dans l'induction de processus inflammatoire et fibrotique dans des pathologies hépatiques. Ceci explique probablement l'efficacité marquée du GKT831 dans une large série de modèles d'inflammation et fibrose hépatique (Figure 3).

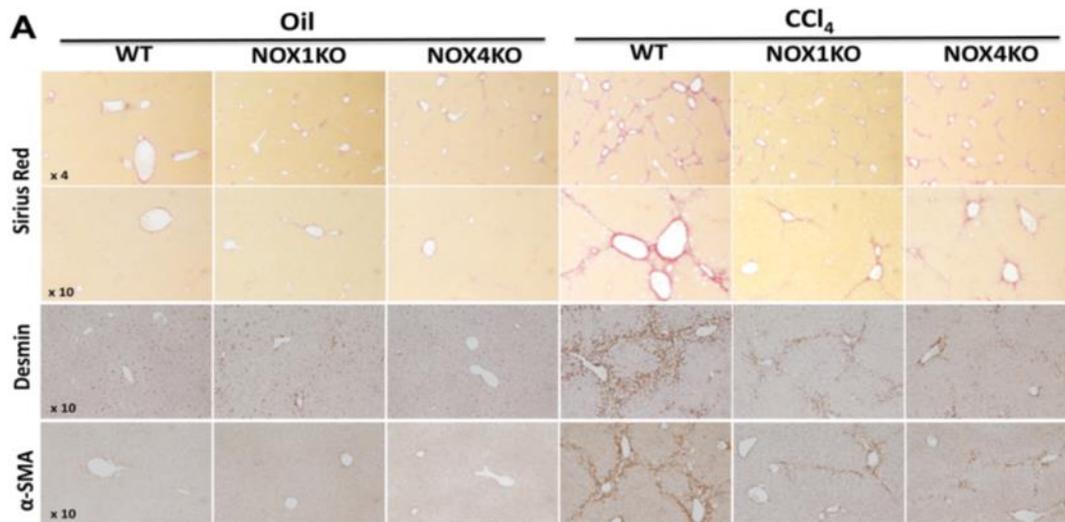


Figure 3 : Effet bénéfique de la perte de NOX1 et NOX4 sur divers marqueurs de fibrose dans un modèle murin de fibrose hépatique induit par des injections répétées de CCL4.

Au-delà du TGF- β et l'angiotensine 2, de multiples voies de signalisation pro-inflammatoires et fibrogéniques ont été décrites. En conséquence, des HSC ont été stimulées avec les ligands induisant les voies TLR4, Hedgehog, et PDGF. Des gènes reporteurs spécifiques ont été utilisés pour évaluer l'activation de ces voies biologiques. De manière très marquante, le GKT831 a permis de bloquer ces voies pro-inflammatoires et fibrogéniques.

Vus dans leur ensemble, ces résultats illustrent la capacité du GKT831 à bloquer simultanément de multiples voies biologiques pathogéniques, et confortent l'intérêt du profil de sélectivité NOX1/4 du GKT831.

Effet du GKT831 dans un modèle de stéatose et de fibrose hépatique induit par un régime riche en calories

Dans une première étude conduite par le groupe de la Professeure Natalie Torok à l'Université de Californie de Davis, des souris C57BL/6J mâles ont été nourries entre 12 et 20 semaines à l'aide d'une diète hypercalorique afin d'induire une stéatose hépatique ainsi que d'une inflammation et fibrose secondaires. Ces souris ont été traitées avec 60mg/kg par jour de GKT831 par voie orale, ou par un véhicule inactif, de manière thérapeutique pendant 6 semaines. Afin de confirmer l'approche pharmacologie par une approche génétique, une lignée de souris a été produite afin d'éliminer le gène NOX4 des hépatocytes (NOX4^{hepKO}).

Les souris contrôles recevant la diète hypercalorique montrent une augmentation significative des enzymes hépatiques, ainsi que de l'expression de gènes impliqués dans des voies d'inflammatoires et de fibrogéniques. Ces phénomènes sont accompagnés par une augmentation du nombre de cellules inflammatoires recrutées dans le foie, d'une proportion augmentée d'hépatocytes ayant initié un processus de mort cellulaire apoptotique, et d'une augmentation de la quantité de collagène présent

dans le tissu hépatique. A contrario, chez les souris NOX4^{hepKO} et chez les souris traitées avec le GKT831 il a pu être montré une réduction significative des transaminases, de la sévérité de l'inflammation tissulaire et de mort cellulaire ainsi qu'une réduction significative du dépôt de collagène dans le foie (Figure 4).

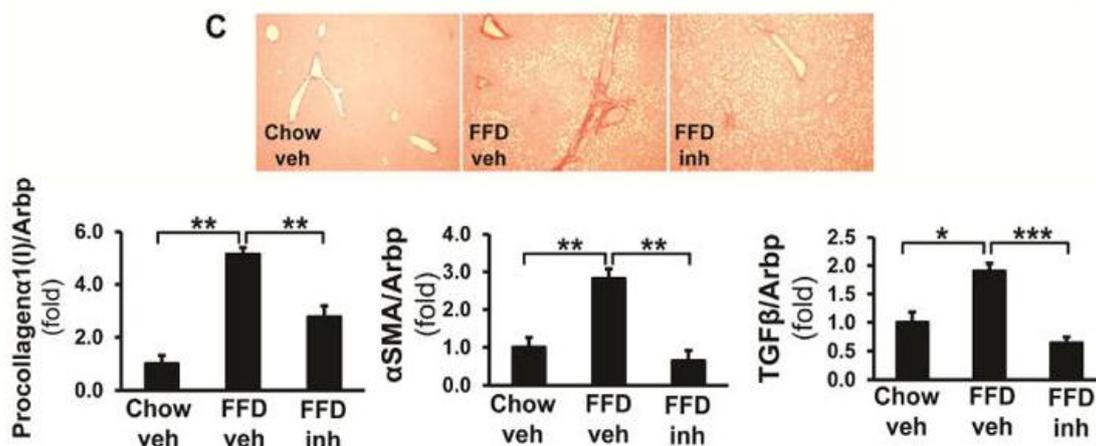


Figure 4 : Effet du GKT831 sur le dépôt de collagène et l'expression de gènes pro-fibrogéniques dans un modèle murin de NASH induit par une diète hypercalorique.

L'analyse tissulaire de l'expression de protéines impliquées dans des voies de signalisation liées au stress et à la mort cellulaire révèle que la délétion spécifique de NOX4 au niveau des hépatocytes prévient l'activation et la phosphorylation de nombreuses kinases et protéines impliquées dans l'induction de la mort cellulaire.

Enfin, les souris recevant une diète hypercalorique présentent une tolérance au glucose altérée ainsi qu'une sensibilité à l'insuline moindre, deux anomalies qui sont également significativement diminuées chez les souris NOX4^{hepKO} et chez les souris traitées avec le GKT831 suggérant que NOX4 pourrait avoir un rôle important dans la survenue de l'inflammation et de la fibrose hépatique mais également dans la résistance à l'insuline.

Une analyse histologique démontre par ailleurs que le GKT831 ne semble pas avoir d'effet sur la stéatose, alors qu'il exerce un effet anti-inflammatoire et anti-fibrotique très marqué. Le mécanisme d'action du GKT831 semble être donc bien un effet direct sur l'inflammation et la fibrogenèse, telle qu'il est observé dans des HSC. Ceci diffère de la plupart des produits candidats en développement dans la NASH, qui semblent eux principalement réduire la stéatose et la lipotoxicité associée. Le GKT831 pourrait donc avoir un potentiel thérapeutique différencié et particulièrement utile chez des patients présentant une NASH plus avancée et une fibrose établie. Il est aussi logique de postuler que le GKT831 pourrait permettre des effets thérapeutiques particulièrement puissants chez un large nombre de patients s'il était associé à une approche métabolique comme par exemples des agonistes de PPAR, FXR, ou encore des antidiabétiques oraux.

Effet du GKT831 dans un modèle de fibrose hépatique induit par une cholestase hépatique

Afin d'évaluer le potentiel thérapeutique du GKT831 dans les pathologies inflammatoires et fibrosantes d'origine cholestatiques, l'effet du GKT831 a été évalué par le groupe du Professeur Natalie Torok à l'Université de Californie de Davis, dans un modèle de ligature des voies biliaires.

Des souris C57BL/6 ont subi une ligature complète des voies biliaires afin d'induire une cholestase. Ainsi que décrit plus haut, l'accumulation intra-hépatique des acides biliaires cause une

inflammation des voies biliaires ainsi que des hépatocytes. Ces processus inflammatoires vont à leur tour activer les voies de signalisation fibrogéniques dans les HSC, ce qui conduit à l'accumulation de collagène dans le tissu hépatique. Deux groupes supplémentaires d'animaux ont été traités avec une dose orale quotidienne de GKT831 (60mg/kg) soit de manière préventive dès la ligature de voies biliaires et pendant les 3 semaines de l'expérience, soit de manière thérapeutique pendant les 15 derniers jours de l'expérience. Que ce soit de manière préventive ou thérapeutique le traitement avec le GKT831 a réduit de manière significative le niveau plasmatique des enzymes hépatiques et de bilirubine. De façon locale, on a pu constater une diminution marquée du nombre d'hépatocytes en phase de mort cellulaire, du dépôt de collagène, de l'expression de gènes fibrogéniques dans le tissu hépatique (Figure 5).

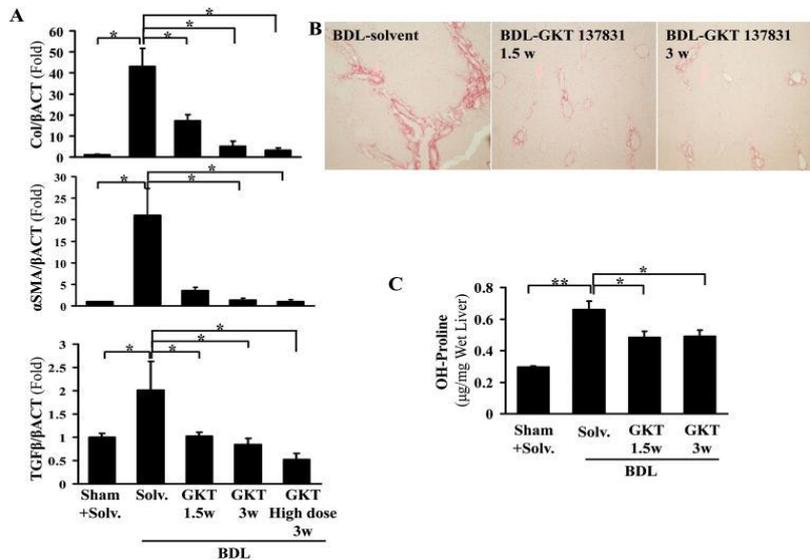


Figure 5 : Effet du GKT831 sur le dépôt de collagène et l'expression de gènes pro-fibrogéniques dans un modèle murin de cholestase hépatique induit par ligature du canal biliaire.

Pour confirmer le rôle de NOX4 dans l'induction de mort cellulaire des hépatocytes et dans l'activation des HSC, des hépatocytes et des HSC ont été traités avec du ligand Fas dans le but d'induire une mort cellulaire. Les HSC ont été spontanément activés afin d'acquérir un phénotype fibrotique et l'activation de gènes impliqués dans des voies de signalisation liées à la fibrose. Un traitement avec le GKT831 à la concentration de 20µM permet de réduire de manière significative la mort des hépatocytes et l'activation de gènes impliqués dans l'activation des HSC confirmant le rôle important de NOX1 and NOX4 dans le développement de la fibrose dans les pathologies cholestatiques.

L'ensemble des résultats de cette étude semblent suggérer ainsi que le traitement avec le GKT831 procure une protection significative des hépatocytes et réduit l'activation des HSC lors de pathologies cholestatiques du foie, primitive ou non.

ii. Effet du GKT831 dans des modèles d'inflammation et de fibrose rénale

Effet du GKT831 dans un modèle de fibrose rénale induit par le diabète chez des souris ApoE

De nombreuses données circonstanciées suggèrent que les NOX, en particulier NOX1 et NOX4 (mais également peut être NOX5) jouent un rôle important dans le développement de complications diabétiques, et en particulier dans la néphropathie diabétique et l'artériosclérose. Le groupe australien mené par les Professeurs Mark Cooper et Karin Jandeleit-Dahm au Baker IDI Institute de Melbourne ont donc testé de manière systématique les rôles respectifs de NOX1, NOX2, et NOX4,

dans ces complications diabétiques vasculaires et rénales. Il est important de noter que la néphropathie diabétique est une maladie fibrotique progressive.

Afin d'induire ces complications rénales et vasculaires, des souris déficientes en alipoprotéine E (ApoE^{-/-}) sont rendues diabétique à l'aide d'une injection de streptozotocine quelques jours après leur naissance. Après 20 semaines de diabète ces souris ApoE^{-/-} diabétiques développent une protéinurie sévère accompagnée d'une sclérose des glomérules rénaux ainsi que d'une inflammation et fibrose rénale [71]. Dans cette étude le GKT831 a été administré oralement de manière préventive à la dose de 60mg/kg par jour. Les résultats indiquent que le GKT831 réduit fortement la protéinurie ainsi que les marqueurs d'inflammation et de fibrogenèse (Figure 6).

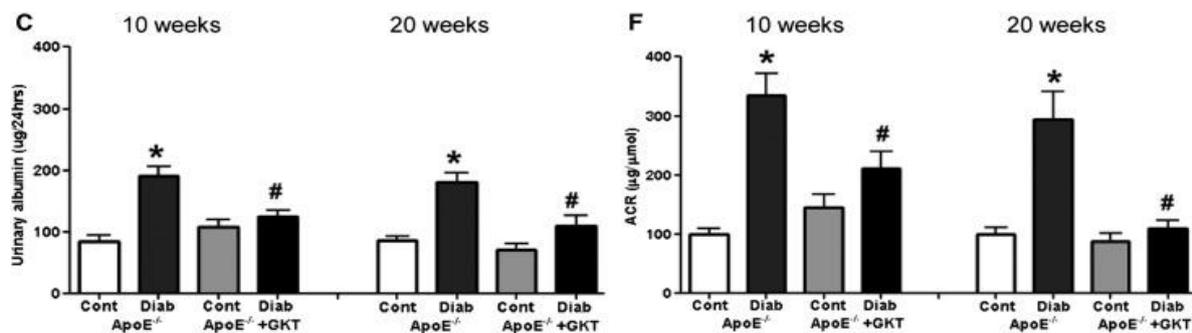


Figure 6 : Effet du GKT831 sur le niveau d'albumine urinaire après 10 et 20 semaines de diabète induit par la Streptozotocine chez des souris ApoE^{-/-}.

Des observations histologiques ont permis de confirmer un effet protecteur du GKT831 sur la structure rénale en bloquant la perte du nombre de glomérules dans le cortex rénal. Des marquages spécifiques ont permis de montrer une diminution significative de marqueurs de prolifération, de marqueurs inflammatoires mais également de marqueurs de fibrose confirmé par analyse quantitative.

Dans cette même étude, l'étendue des plaques d'artériosclérose, les marqueurs vasculaires fibrotiques et inflammatoires, ainsi que l'infiltration de cellules inflammatoires se sont également révélés de manière significative par le GKT831. Il est important de noter que les souris déficientes en NOX1 se sont montrées protégées des complications vasculaires, alors que les souris déficientes en NOX4 se sont montrées protégées des complications rénales.

Ces résultats illustrent la capacité de ces systèmes génétiques à élucider le rôle spécifique des isoformes NOX dans des pathologies précises, et donc à valider un profil de sélectivité précis pour des inhibiteurs adaptés. Les résultats rénaux ont été publiés dans *the Journal of the American Society of Nephrology*, et les données vasculaires ont été publiées dans *Circulation*, les publications les mieux cotées dans chacune de ces aires thérapeutiques. Un éditorial indépendant a été publié dans *Circulation* afin d'illustrer l'importance de ces résultats.

Dans une seconde étude, les animaux ont été laissés 30 semaines sous diabète afin d'induire un phénotype plus sévère chez les animaux contrôle. Le GKT831 a été administré cette fois de manière thérapeutique pendant 10 semaines de la semaine 20 à la semaine 30. Les mêmes constatations et les mêmes résultats positifs ont pu être observés avec le GKT831.

Les podocytes jouent un rôle majeur dans la modulation de la filtration glomérulaire, et leur destruction entraîne une fuite de macromolécules dont les protéines plasmatiques dans les urines. Des podocytes humains fraîchement isolés ont été mis en culture avec du TGF- β , un facteur de

croissance activant des voies de signalisation de la prolifération cellulaire et de la fibrose. Un traitement de ces cellules avec 10 μ M de GKT831 a permis de bloquer la production de ROS par ces cellules mais encore de bloquer l'activation de nombreux gènes impliqués dans la prolifération cellulaire et dans la fibrose (en presse).

Effet du GKT831 dans un modèle de fibrose rénale chez les souris OVE26 :

Pour étudier l'effet du GKT831 dans un second modèle de néphropathie diabétique, le groupe du Professeur Hanna Abboud à l'Université de San Antonio a utilisé des souris OVE26. Il s'agit de souris transgéniques qui présentent un diabète de Type 1 dès la naissance et qui présentent une protéinurie rapidement progressive associée à une néphropathie sévère. Après 24 semaines de diabète les souris contrôles présentent un niveau très élevé de protéinurie couplée à une hypertrophie rénale. Des marquages complémentaires ont permis de montrer une forte augmentation du nombre de cellules inflammatoires dans le cortex et la médulla, ainsi qu'une augmentation de marqueurs de fibrose. Deux groupes supplémentaires d'animaux ont reçu par voie orale une dose de 20 et 40mg/kg par jour de GKT831 de manière thérapeutique pendant 4 semaines de la semaine 20 à la semaine 24. Le traitement avec le GKT831 réduit de manière significative la protéinurie et l'hypertrophie rénale (Figure 7).

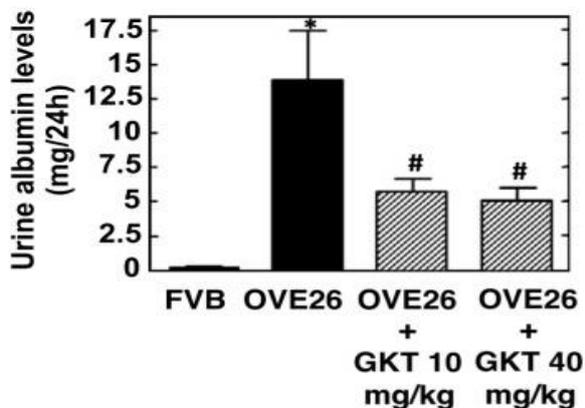


Figure 7 : Effet du GKT831 sur le niveau d'albumine urinaire après 24 semaines de diabète de type 1 chez des souris OVE26.

Ces améliorations sont associées avec une réduction très marquée de l'infiltration des cellules inflammatoire dans le tissu rénal, et avec une nette réduction du niveau de fibrose rénale. Cette seconde étude conforte l'hypothèse d'un potentiel thérapeutique du GKT831 dans les pathologies rénales associées au diabète.

Effet du GKT831 dans un modèle de fibrose rénale chez les souris AKITA :

Dans ce troisième modèle de néphropathie diabétique, le groupe du Professeur Kumar Sharma à l'Université de Californie de San Diego a utilisé des souris AKITA. Ces souris présentent une mutation sur le gène de l'insuline Ins2 induisant le développement d'un diabète insulino-dépendant dès leur naissance. A 28 semaines d'âge les souris contrôles ont développé exactement les mêmes symptômes et les mêmes caractéristiques que les souris OVE26. Des marquages complémentaires ont également permis de relever une augmentation significative de marqueurs d'hypoxie et une augmentation du nombre de cellules en phase de mort cellulaire. Des études préliminaires conduites chez des patients présentant une néphropathie diabétique ont indiqué qu'il existe une dysfonction mitochondriale dans le rein, et en particulier des anomalies du cycle de Krebs. Ces anomalies incluent en particulier l'inhibition de l'enzyme fumarate hydratase, qui traite le fumarate. Il a récemment été reporté que le fumarate pouvait avoir un rôle important dans les processus d'activation de la fibrose, dans des

modifications épigénétiques et dans la tumorigénèse. Cette inhibition conduit à l'accumulation du fumarate dans les urines, ce qui constitue un biomarqueur intéressant.

Deux groupes de souris ont également reçu un traitement thérapeutique de 16 semaines avec le GKT831 à la dose de 30 et 60mg/kg par jour. Comme chez les souris OVE26, les souris traitées avec le GKT831 ont montré une amélioration significative des atteintes rénales et du niveau d'inflammation et de fibrose rénale. Il a également pu être constaté une réduction importante du niveau d'hypoxie dans le rein associé à une réduction du nombre de cellules rénales en voie de mort cellulaire. De manière remarquable, le GKT831 corrige également les anomalies métaboliques dans le tissu rénal et tend à normaliser le fumarate urinaire (Figure 8).

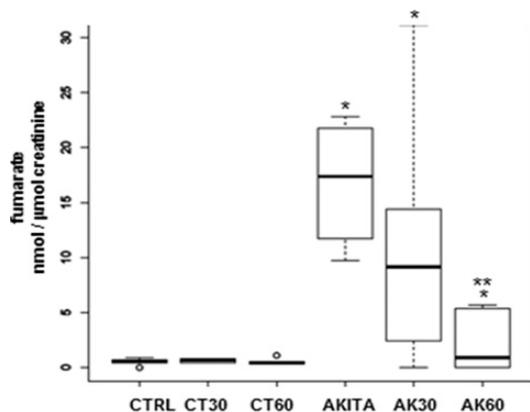


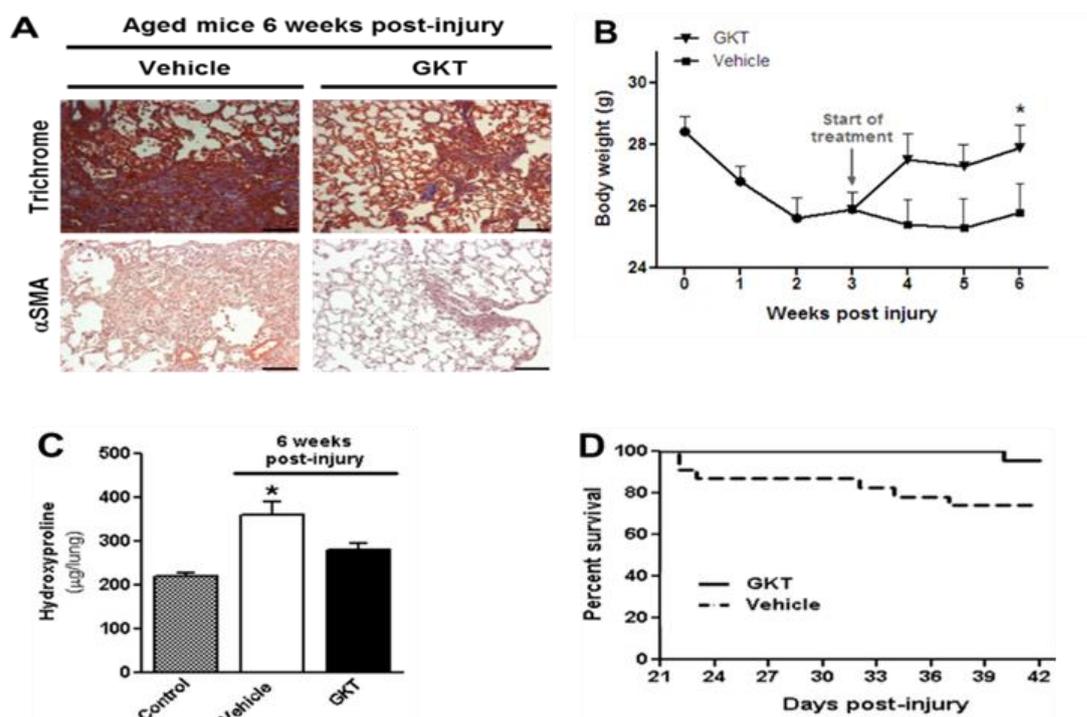
Figure 8 : Effet du GKT831 sur le niveau de fumarate urinaire après 28 semaines de diabète de type 1 chez des souris AKITA.

Effet du GKT831 dans un modèle de fibrose pulmonaire chez les souris traitées à la Bléomycine :

De nombreuses données suggèrent aujourd'hui que le rôle des NOX et principalement NOX4 est primordiale dans le développement de la fibrose pulmonaire idiopathique. Le groupe du Professeur Victor Thannickal de l'Université d'Alabama à Birmingham (UAB) aux Etats-Unis, USA a pu démontrer que les patients souffrant de fibrose pulmonaire présentaient un marquage fort de NOX4 dans la biopsie de leur poumons fibrosés.

Ce groupe scientifique a mis en place un modèle murin de fibrose pulmonaire irréversible en instillant de la Bléomycine en intra pulmonaire à des souris âgées et a ainsi pu tester l'effet du GKT831 à la dose de 40mg/kg et ce, trois semaines après l'induction de la pathologie. Ces souris âgées de 18 mois présentent en effet une capacité altérée de régénération des processus de fibrose contrairement à des souris jeunes de 2 mois. Après trois semaines de traitement avec le GKT831 il a pu être remarqué une baisse très importante de nombreux marqueurs de fibrose dans le poumon des souris instillées avec la Bléomycine. En effet, un marquage histologique des poumons de ces souris a permis de montrer une diminution importante de la surface marquée au Masson de Trichrome et au α -SMA, marqueurs d'accumulation des myofibroblastes responsables du dépôt des fibres de collagène. Le dosage du niveau d'hydroxyproline qui est un composant des fibres de collagène dans les poumons est pratiquement revenu au niveau des animaux contrôles après traitement avec le GKT831.

Le groupe du Professeur Thannickal a également pu montrer que le traitement avec le GKT831 avait un effet favorable sur le taux de survie sur le long terme des souris par rapport aux animaux traités avec le placebo.



Ces résultats suggèrent donc que le traitement avec le GKT831 dans un modèle de fibrose pulmonaire persistant joue un rôle primordial dans la prévention mais aussi dans la réversibilité de cette fibrose établie.

v. Données de toxicologie préclinique

Le profil toxicologique du GKT831 a été évalué dans un panel très large de tests réglementaires chez le rat et le chien. Chez le rat le GKT831 a été testé sur une durée maximale de 26 semaines et jusqu'à une dose de 1000mg/kg par jour. Chez le rat le composé a été extrêmement bien toléré avec une absence de signes cliniques, conduisant à l'attribution d'une NOAEL (dose sans effet toxique observable) de 1000mg/kg/jour.

De plus le GKT831 a été testé sur une durée similaire de 26 semaines chez le chien à la dose maximale de 500mg/kg/jour. La NOAEL attribuée sur cette étude a été de 150mg/kg/jour.

L'ensemble des observations reliées au traitement reportées l'ont été à très fortes doses et sont résumées dans le tableau descriptif ci-dessous.

Type de changements	Etude 28 jours		Etude 13 semaines		Etude 26 semaines	
	300 mg/kg/j	1000 mg/kg/j	100 mg/kg/j	750/500 mg/kg/j	150 mg/kg/j	500/300 mg/kg/j
Altération de l'ECG		X				X (*)

TSH↑ ; T4↓		X		X		X
Hypertrophie des cellules folliculaires	X	X		X		
Globules rouges ↓		X		X		X
Toxicité de la moelle Osseuse						X (**)

(*) Seulement à la semaine 1 et 4 (500mg/kg/j), pas de signal aux semaines 8, 13, 26.

(**) Anémie non-régénérative sur une femelle (semaine 13).

Une nouvelle étude d'une durée maximale de 39 semaines chez le chien aux doses de 50, 150 et 300mg/kg/jour n'a révélé aucun signe clinique, aucune altération des données biochimiques et hématologiques et n'a révélé aucune altération des organes. La NOAEL attribuée sur cette étude a été de 300mg/kg/jour.

Deux études de reprotoxicité ont également été réalisées sur le lapin (300, 100, 300mg/kg/jour) et sur le rat (100, 300, 1000mg/kg/jour) sur la période correspondant à l'embryogénèse. Ces deux études n'ont pas mis en évidence de toxicité embryo-fœtale de la part du GKT831.

Il est enfin à noter qu'aucune étude BPL (Bonne pratiques de Laboratoire) de génotoxicité, de mutagénicité ou de cytotoxicité ne s'est révélée positive avec le GKT831. Enfin aucun symptôme neurologique ou respiratoire n'a été observé lors des études réglementaires sur le Système Nerveux Central (CNS) et sur la fonction respiration.

6.7. GKT831 - RESULTATS CLINIQUES

6.7.1. GKT831 - Etudes de Phase 1 chez le volontaire sain (sécurité et la pharmacocinétique)

Quatre études de Phase 1 ont été menées à ce jour sur des volontaires sains. Ces études avaient pour but d'évaluer la sécurité et la pharmacocinétique du composé après dose unique et dose répétée, d'évaluer l'effet du composé sur le cytochrome CYP3A4 et d'évaluer l'effet de l'alimentation et de la micronisation sur la pharmacocinétique du GKT831. Toutes ces études ont été menées sur des sujets mâles.

Au niveau du profil de sécurité du composé, ces quatre études ont exposé plus de 105 volontaires sains au GKT831. Lors de l'étude de dose répétée les volontaires sains ont reçu jusqu'à 900mg de composé par jour pendant 10 jours. Aucune des quatre études de Phase 1 n'ont donné lieu au constat d'évènements reliés à l'administration du composé et ce quelle que soit la dose administrée : au niveau des paramètres biochimiques ou hématologiques ainsi qu'au niveau cardiaque démontrant ainsi une très bonne tolérance au GKT831.

Les propriétés pharmacocinétiques du composé ont été consistantes pour chacune des études réalisées. L'absorption orale du composé est rapide et le Cmax est obtenu entre 1 et 2h après administration. L'exposition est proportionnelle à la dose jusqu'à 900mg par jour et légèrement moins au-dessus de 900mg par jour. La demi-vie de la molécule se trouve typiquement entre 10 et 20h après administration répétée et plutôt entre 6 et 11h après administration unique. La majorité du composé est en général éliminée 12h après l'administration expliquant l'absence d'accumulation du composé dans le temps ce qui corrobore le bon profil de sécurité du composé. Le GKT138184 qui est le principal métabolite actif du GKT831 présente des caractéristiques pharmacocinétiques similaires à celles de la molécule parente, et son exposition est 60 à 100 fois moins importante que pour le GKT831.

Lors de l'étude d'interaction médicamenteuse, le GKT831 a été administré avec le midazolam qui est un substrat du cytochrome CYP3A4. L'exposition du midazolam a augmenté de 38% et celle de son métabolite principal d'environ 40%. Le ratio entre le midazolam et son métabolite n'étant pas modifié par le GKT831, il ne peut donc pas être conclu ni exclu que l'augmentation du midazolam est due à une inhibition de la CYP3A4. Le GKT831 est donc classé comme un faible inhibiteur de la CYP3A4.

Lors de l'étude d'interaction avec le bol alimentaire, des volontaires sains ont reçu une dose unique de 300mg de GKT831. Les volontaires étaient soit à jeun ou avaient reçu une ration alimentaire riche en graisse. Il a été noté une augmentation de l'exposition sérique du GKT831 et de son métabolite (AUC à jeun : 38200 h.ng/mL ; AUC nourris : 47600 h.ng/mL) ainsi qu'une augmentation de leur demie vie (T1/2 à jeun : 17h ; T1/2 nourris : 29h) chez les volontaires ayant reçu une ration alimentaire.

Un point tout particulier a été apporté sur les signaux principaux de toxicité observés lors des études de toxicité chez le chien, notamment les modifications des tracés ECG, la concentration plasmatique des hormones thyroïdiennes, et les niveaux des globules rouges et réticulocytes. Aucune modification des valeurs concernant ces paramètres n'a pu être observée ou attribuée au traitement avec le GKT831 dans aucune des études de Phase 1 quelles que soient les doses administrées.

6.7.2. GKT831 - Etude de Phase 2 de sécurité et d'efficacité sur une population de patients souffrant de néphropathie liée au diabète

A la suite des quatre essais cliniques de Phase 1 conduits chez le sujet sain, un premier essai clinique de Phase 2 a été conduit afin d'évaluer la sécurité, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, ainsi que l'efficacité du GKT831 chez des patients présentant une néphropathie diabétique.

Il s'agissait de patients diabétiques de type 2, présentant une macro-albuminurie malgré une prise en charge médicale optimale.

La littérature scientifique suggère que NOX1 et NOX4 jouent un rôle important dans le développement de plusieurs complications diabétiques, incluant les atteintes rénales, cardiovasculaires, et ophtalmiques. Sur la base de ces publications, la *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDRF) a attribué une bourse de recherche permettant à plusieurs groupes académiques de renom d'évaluer l'efficacité du GKT831 dans des modèles de complications diabétiques.

Ces données précliniques, publiées dans des parutions scientifiques de premier plan, semblent confirmer le potentiel thérapeutique d'inhibiteurs de NOX1 et NOX4 (et du GKT831 en particulier) dans le traitement de complications diabétiques (You YH, et al. *Metabolomics Reveals a Key Role for Fumarate in Mediating the Effects of NADPH Oxidase 4 in Diabetic Kidney Disease*; *J Am Soc Nephrol*. 2016 Feb; 27(2):466-81. Gorin Y, et al. *Targeting NADPH oxidase with a novel dual Nox1/Nox4 inhibitor attenuates renal pathology in type 1 diabetes*; *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015 Jun 1; 308(11):F1276-87. Jha JC, et al. *Genetic targeting or pharmacologic inhibition of NADPH oxidase nox4 provides renoprotection in long-term diabetic nephropathy*; *J Am Soc Nephrol*. 2014 Jun; 25(6):1237-54).

La néphropathie diabétique est une pathologie fibrosante progressive chronique, la sclérose des glomérules rénaux ainsi que le développement d'une fibrose interstitielle jouant un rôle prépondérant dans la progression de la maladie et notamment la baisse de la fonction rénale. Toutefois, ces phénomènes sont lents et il n'est pas possible d'évaluer l'impact d'une thérapie anti-fibrotique dans le cadre d'un essai clinique de courte durée.

Le but de ce premier essai clinique de Phase 2 (GSN000200) était de caractériser la sécurité et la pharmacocinétique du GKT831 dans cette population de patients, ainsi que d'évaluer l'efficacité thérapeutique du GKT831 sur des marqueurs précoces de souffrance glomérulaire, telle l'albuminurie.

Les données toxicologiques disponibles permettaient d'étendre la durée de traitement jusqu'à 12 semaines seulement. Cet essai clinique GSN000200 a été une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo, multicentrique et en groupes parallèles. Le GKT831 ou le placebo étaient administrés après une période de 4 semaines (« *run-in* ») pendant laquelle les traitements antihypertenseurs (diurétiques, anticalciques, β bloquants) étaient ajustés et ceux prescrits pour une néphropathie diabétique (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) étaient optimisés jusqu'à la dose maximale tolérée puis maintenus inchangés pendant la période de traitement. L'éligibilité des patients permettant d'entrer dans cette période de *run-in* était évaluée pendant une période de sélection préalable pouvant s'étendre jusqu'à 4 semaines.

Au total, 155 sujets ont été enrôlés dans 75 sites d'investigations. L'étude a été réalisée dans 6 pays (Etats-Unis, Canada, République tchèque, Pologne, Allemagne et Australie). Un total de 136 sujets étaient toujours éligibles à la fin de la période de *run-in*, et ont pu être randomisés et répartis équitablement entre les deux bras de traitement GKT831 et placebo.

Les patients se sont auto-administrés oralement le GKT831 100mg matin et soir (200mg par jour) ou placebo pendant les six premières semaines de traitement puis 200mg matin et soir (400mg par jour) pendant les six semaines suivantes. Tous les patients ont ensuite été suivis pendant 30 jours à l'issue de la période de traitement. La rétention des patients a été très bonne avec 125 patients ayant pu terminer la période de traitement complète.

L'essai n'a pas atteint son critère principal d'évaluation de l'efficacité. Aucune différence n'a en effet été détectée entre le GKT831 et le placebo sur la protéinurie (ratio albumine sur créatinine urinaire) après douze semaines de traitement. Le GKT831 n'a pas non plus eu d'impact sur les autres mesures de la fonction rénale telles que la créatinine sérique et le taux de filtration glomérulaire estimé.

Par contre, le GKT831 a atteint un effet statistiquement significatif sur plusieurs critères secondaires d'efficacité qui avaient été prédéfinis dans le protocole. Il avait été décidé d'évaluer l'effet anti-inflammatoire du GKT831, considérant ses effets anti-inflammatoires précliniques, ainsi que sur les indices de souffrance hépatocellulaire. Considérant que les sujets inclus présentaient un diabète de type 2, il était possible qu'ils aient pu présenter une stéatose hépatique non-alcoolique. Ainsi, le GKT831 a entraîné une diminution statistiquement significative de l'enzyme hépatique GGT et de la protéine C réactive (« hs-CRP »), un marqueur d'inflammation produit dans le foie. Une diminution robuste bien que non significative d'autres marqueurs sériques tels que la protéine amyloïde sérique A, l'interleukine 6 (IL-6), et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1), ainsi qu'une diminution des triglycérides ont également été mis en évidence.

Une tendance en faveur du GKT831 a également été observée dans la neuropathie périphérique diabétique évaluée avec l'échelle VAS 100 mm ainsi que dans la dysfonction érectile évaluée avec le questionnaire IIEF (*International Index of Erectile Function*). Cependant, ces tendances n'ont pas été statistiquement significatives.

Au cours de cet essai, le GKT831 dosé jusqu'à 400mg par jour a bien été toléré. Le nombre d'événements indésirables (« AE ») a été peu élevé avec moins de 50% de patients ayant rapportés au moins un AE pendant l'étude. Sur un total de 68 patients traités avec le GKT831, la plupart des AEs émergents étaient de faible sévérité, non reliés au traitement et se sont résolus rapidement. Les AEs le plus souvent rapportés étaient en lien à des infections du tractus respiratoire. Les autres AEs, de fréquence unique, ont été rapportés par un ou deux patients traités. L'augmentation systématique de la dose au bout de 6 semaines de traitement n'a pas eu d'impact sur le nombre d'AE émergents. Une augmentation légère et non cliniquement significative de la pression artérielle diastolique et systolique a été observée chez les patients traités avec le GKT831 en comparaison à ceux sous placebo. Ces variations sont restées dans les normes recommandées et n'ont été associées à aucune

augmentation cliniquement significative de la pression artérielle nécessitant une intervention médicale. L'incidence d'effets indésirables a été en fait nettement plus fréquente chez les patients recevant le placebo (119 cas dans le groupe placebo contre seulement 69 dans le groupe GKT831), soit une baisse de 42%. Si l'on catégorise les effets indésirables par degré de sévérité, on observe une baisse de 12%, 68%, et 93% pour les effets secondaires de sévérité légère, modérée, et sévère, respectivement ($p < 0,001$). Les effets secondaires rapportés chez ces patients reflètent l'histoire naturelle de leur maladie. Il est possible que l'effet du GKT831 sur l'incidence des effets indésirables reflète une diminution de la sévérité de ces complications du diabète.

Enfin, dans cette étude de Phase 2, les signaux de sécurité observés dans les études précédentes de toxicologie chez l'animal n'ont pas été confirmés. En particulier, aucun signal affectant la fonction thyroïde, hépatique, la moelle osseuse ou la conduction cardiaque n'a été observé.

Bien que cet essai clinique ait permis de mettre en évidence le très bon profil de sécurité et l'activité pharmacodynamique du GKT831, il était important d'analyser les raisons potentielles ayant conduit à l'absence d'activité sur le critère d'efficacité principal (l'albuminurie). Plusieurs raisons peuvent être avancées :

- la durée de traitement : des composés agissant sur l'hémodynamique intra-rénale et notamment sur la pression de filtration (tels les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2, ou encore les antagonistes de récepteurs de l'endothéline), permettent généralement d'obtenir une baisse de l'albuminurie en moins de 12 semaines. Toutefois, il n'existe pas de précédents permettant de définir la durée de traitement nécessaire pour des composés agissant sur la fibrose et l'inflammation rénales. Il est donc possible qu'un traitement allant au-delà de 12 semaines aurait été nécessaire pour démontrer un effet néphroprotecteur.
- la dose : la sélection des doses pour cet essai clinique (100mg 2x/jour pendant 6 semaines, puis 200mg 2x/jour pendant 6 semaines) s'est appuyée sur plusieurs éléments. Notamment, il était important d'assurer chez les sujets une exposition au moins équivalente à l'exposition permettant de produire des effets maximaux dans les modèles animaux. Une dose de 20mg/kg semblait être suffisante chez la souris. Toutefois, les données obtenues depuis lors suggèrent qu'une dose de 60mg/kg permet d'atteindre une efficacité maximale. Ceci est apparent par exemple dans le modèle STAM, un modèle de NASH. Par ailleurs, un modèle pharmacocinétique de population a été développé sur la base des données de PK obtenues dans les essais cliniques de phase 1 et de phase 2. Ces données indiquent qu'une proportion significative de patients n'aurait pas été suffisamment exposée avec les doses choisies, notamment pendant les premières 6 semaines de traitement lorsque la dose était de 100mg 2x/jour.

En tout état de cause, le bon profil de sécurité constaté lors de l'essai de phase II sur la néphropathie diabétique permettrait d'envisager l'évaluation du GKT831 pendant une période de traitement plus étendue et avec des doses plus élevées dans le rein, le foie et d'autres organes.

6.7.3. GKT831 - Essai clinique de Phase 2 dans la cholangite biliaire primitive (CBP)

Genkyotex a initié à la fin du second semestre 2017 une étude de Phase 2 en double aveugle contrôlée par placebo, afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du GKT831 chez des patients atteints de cholangite biliaire primitive (PBC), une maladie auto-immune chronique orpheline, porte d'entrée dans les maladies fibrosantes hépatiques. Les thérapies actuelles proposées pour traiter la CBP n'ont aujourd'hui qu'un effet limité sur la progression de la pathologie et avec parfois une sécurité limitante (présence de démangeaisons). Il y a donc un besoin médical fort sur un marché important pour des molécules efficaces ciblant principalement l'inflammation et la fibrose hépatique et pour des molécules bien tolérées. L'inhibition de NOX1 et NOX4 par le GKT831 comme enzymes ciblant

préférentiellement l'inflammation et la fibrose fait de la PBC une porte d'entrée potentielle sur les pathologies fibrosantes avec le candidat médicament GKT831.

L'essai clinique de Phase 2 réalisé par Genkyotex chez des patients atteints de néphropathie diabétique a permis de mettre en évidence un bon profil de sécurité, de caractériser les propriétés pharmacocinétiques du GKT831, et de générer des données pharmacodynamiques encourageantes. Ainsi que décrit ci-dessus, ces résultats cliniques ont mis en lumière des éléments devant être pris en compte afin d'augmenter la probabilité de succès d'essais cliniques ultérieurs.

Le design de ce second essai clinique dans la PBC a pris en compte ces éléments et a été construit afin de maximiser la probabilité de succès thérapeutique en s'appuyant sur l'ensemble des données précliniques et cliniques.

Dans cet essai, la durée de traitement a été étendue jusqu'à 24 semaines, allant bien au-delà de la durée de traitement généralement incluse dans ce type d'essais cliniques (i.e. 12 semaines). De plus, la dose maximale est de 400mg 2x/jour pendant 24 semaines. Il est également important de mentionner que le GKT831 est éliminé par les voies biliaires, ce qui permet une exposition maximale précisément où cela est désirable. Des données précliniques effectuées chez le rat avec du GKT831 radioactif ont mis en évidence des concentrations tissulaires 3 à 5 fois supérieures dans le foie en comparaison avec d'autres organes dont le rein.

L'essai clinique PBC permet une exposition importante et prolongée dans l'organe cible. De plus, le critère principal d'efficacité est la GGT (*gamma glutamyl transpeptidase*), une enzyme hépatique qui est élevée en cas d'inflammation hépatique et/ou de cholestase. Dans l'essai de phase 2 réalisé, le GKT831 a permis une diminution significative de GGT.

L'objectif principal de cet essai clinique sera d'évaluer l'efficacité du GKT831 administré pendant 24 semaines par rapport à un placebo. Deux doses sont évaluées afin de guider la sélection des doses pour les essais cliniques suivants. L'efficacité du GKT831 sera évaluée sur la base de ses effets sur des marqueurs de (i) souffrance hépatocyttaire (transaminases telles que ALT, AST, GGT), (ii) cholestase et atteinte des voies biliaires (ALP, GGT), (iii) apoptose hépatocyttaire (CK-18), (iv) auto-immunité (auto-anticorps, IL-13, IL-4, IP-10, IFNg, IL-12p70), et (v) prurit et qualité de vie, ces deux éléments seront évalués à l'aide d'un instrument spécifique et validé, le questionnaire PBC40. La sécurité du GKT831 sera également évaluée dans cette population de patients, ainsi que la pharmacocinétique du produit candidat.

L'étude a ciblé un recrutement total de 102 patients (en 3 groupes). L'inclusion des patients est fondée sur les critères majeurs suivants:

- Un diagnostic de cholangite biliaire primitive défini par la présence d'au moins 2 des 3 critères suivants : (i) historique de phosphatase alcaline élevée, (ii) des anticorps anti-mitochondriaux positifs, (iii) une biopsie hépatique avec diagnostic histologique de cholangite biliaire primitive ;
- Une phosphatase alcaline $\geq 1.5x$ la limite supérieure de la norme ;
- Une valeur de GGT plasmatique supérieure à la norme ;
- Un traitement à l'acide ursodésoxycholique depuis au moins 6 mois et avec une dose stable depuis au moins 3 mois ;
- Absence de décompensation hépatique ou de cirrhose ;
- Des troubles de la crase ;
- Un historique de transplantation hépatique ou un score MELD supérieur à 15 ;
- Une élévation des transaminases ALT supérieure à 5 fois la norme.

Pour finir 111 patients sont entrés dans l'étude dans neuf pays en Amérique du Nord, en Europe et en Israël et cet enrôlement des patients s'est achevé le 25 Septembre 2018.

Genkyotex a initié l'étude à la fin du deuxième trimestre 2017, avec comme objectif de disposer des résultats préliminaires à l'automne 2018 et des résultats finaux au cours du premier semestre 2019.

Les résultats intermédiaires de l'étude ont été publiés en novembre 2018 et ont porté sur 92 patients qui avaient terminé leurs 6 premières semaines de traitement. L'analyse a porté sur le critère principal d'efficacité, à savoir la modification du taux sanguin de Gamma GT (GGT) à la semaine 6 par rapport aux valeurs basales. Cette analyse a également porté sur plusieurs marqueurs secondaires d'efficacité notamment sur des marqueurs de lésions des voies biliaires (ALP), de lésion du foie (ALT, AST, bilirubine) ainsi que de marqueurs d'inflammation comme la HsCRP. Enfin, une revue intensive de la tolérance du médicament a également été menée lors de cette analyse intermédiaire.

Il a ainsi pu être montré que le traitement avec la forte dose du GKT831 diminuait de manière significative le taux circulant de GGT (-23%, $p < 0.01$) après 6 semaines d'administration. Cette même observation a également été faite pour le taux circulant d'alkaline phosphatase (-17%, $p < 0.001$).

Le comité de revue de la sécurité du médicament a également émis un avis très favorable sur l'étude et ce comité n'a pas émis de recommandations particulières qui pourraient limiter la dose ou la durée du traitement.

Les résultats finaux de l'étude sont attendus début mai 2019.

6.7.4. Programme clinique éventuels de Phase 3 dans la CBP et dans d'autres indications

En cas de résultats positifs de l'étude de Phase 2 avec le GKT831 dans la CBP, des réunions seront organisées avec la FDA et l'EMA pour obtenir leurs avis scientifiques sur la poursuite du développement clinique.

S'agissant d'une pathologie orpheline, un enregistrement accéléré après réalisation du programme de Phase 3 pourrait être envisagé, ainsi qu'il l'a récemment été pour Ocaliva® d'Intercept Pharmaceuticals. Toutefois, il est important de noter que le GKT831 est doté d'un mécanisme d'action différent de celui d'Ocaliva® ou de l'Ursodiol. Il n'est donc pas acquis que les agences réglementaires approuvent un programme de Phase 3 identique et s'appuyant sur les mêmes critères d'enregistrement.

Il sera dans ce cadre peut être nécessaire de démontrer l'effet bénéfique du GKT831 sur des critères histologiques, comme l'inflammation, l'atteinte biliaire, et la fibrose. Ces investigations, si elles s'avèrent nécessaires, pourraient être faites dans le cadre d'une étude de Phase 3, ou dans le cadre d'un essai clinique dédié permettant l'inclusion d'une population de patients adaptée à ces investigations.

Dans le cadre d'un développement du GKT831 dans des pathologies hépatiques, il sera aussi nécessaire de démontrer l'innocuité du GKT831 chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Il est actuellement prévu de conduire cet essai sur 36 sujets de stade Child-Pugh A (12 sujets), B (12 sujets), et C (12 sujets). Il sera utile de bénéficier des données de pharmacocinétique et de sécurité obtenues chez ces patients afin de planifier l'étude pivotale de Phase 3.

La société pourra également envisager le développement du candidat médicament le GKT831 dans la PSC où les patients présentent une inflammation et une fibrose hépatique sévère et actuellement non traitée.

La société envisage potentiellement le test du GKT831 dans la NASH et notamment dans des études de combinaison avec des molécules génériques.

6.8. PROGRAMME PRECLINIQUE NOX1

6.8.1. Présentation

Le second programme sur lequel travaille la société est un programme sur des inhibiteurs sélectifs de NOX1. NOX1 est une isoforme des NADPH oxydases connue pour jouer un rôle primordial dans des processus de prolifération cellulaire, dans l'inflammation et dans la douleur. A l'issue d'une campagne de criblage de 150.000 molécules un certain nombre d'inhibiteurs sélectifs de NOX1 a pu être identifié et une campagne d'optimisation a pu être mise en place. Après 13 mois d'optimisation de la série chimique, ses propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion) ont ainsi pu être améliorées. L'objectif de la Société est de pouvoir identifier et développer plusieurs inhibiteurs sélectifs de NOX1 avec des profils d'utilisation différents pouvant être utilisés par voie orale, dans des programmes en application topique ou pouvant, pour des programmes centraux, passer la barrière hémato-encéphalique.

6.8.2. Stade de développement

Genkyotex mène actuellement des études précliniques afin de définir les indications cliniques prioritaires pour ces inhibiteurs sélectifs de NOX1. Les indications actuellement en considération incluent des pathologies rhumatismales comme l'arthrose et des arthrites inflammatoires, des pathologies inflammatoires cutanées, des pathologies ophtalmologiques, ou encore plusieurs types de douleur inflammatoire. L'exploration du rôle de NOX1 dans des pathologies centrales comme la maladie de Parkinson est également à l'étude.

6.8.3. Résultats précliniques

6.8.3.1. Criblage haut débit 155.000 molécules / identification de la série chimique

Le transfert et la miniaturisation des essais NOX1, NOX2, NOX4 et XO a permis de mener une campagne de criblage à très haut débit de plus de 155.000 molécules sur les trois isoformes NOX susmentionnées. Il a ainsi été possible d'identifier des molécules avec des profils pharmacologiques différents : sélectives pour NOX1 l'une des isoformes criblée, sélectives pour deux des trois isoformes, ou non sélectives. Aucune de ces molécules ne devait montrer de l'activité sur la xanthine oxydase. Parmi ces molécules « hits » (ou « touches »), il a été décidé de mieux caractériser et développer l'une d'elle, hautement sélective de NOX1, le GKT3000126.

i. Optimisation de la série chimique et identification de plusieurs candidats-médicaments potentiels

La molécule hit GKT300126 a une constante d'inhibition (*inhibitory constant* ou K_i) sur NOX1 de $1\mu\text{M}$ et est complètement inactive sur NOX2 et xanthine oxydase. Son inactivité a été confirmée non seulement sur NOX2 et XO, mais également sur NOX3, NOX4 et NOX5. Ces résultats ont encouragé Genkyotex à initier une campagne d'optimisation de cette série chimique. Cette optimisation s'est faite sur une durée de 13 mois avec neo-synthèse d'environ 650 molécules. Cette série a été améliorée non seulement pour sa puissance sur NOX1, mais également pour tous les paramètres physicochimiques nécessaires pour en faire un candidat préclinique. Plusieurs molécules ont pu montrer des constantes d'inhibition (K_i) de inférieures ou égales à 60nM . Cette constante d'inhibition a été mesurée par différents essais avec différentes sondes de détection des ROS. Dans les tests cellulaires,

l'IC₅₀ est sub- μ M dans les essais utilisant une sonde, et d'environ 3 μ M dans le test de la consommation d'oxygène.

Ces molécules ont également montré de bonnes caractéristiques physicochimiques. Par exemple, à 10 μ M, il n'y a pas d'activité sur les principales CYP, il n'y a pas d'inhibition de hERG à 33 μ M. Elles possèdent également de bonnes propriétés de perméabilité membranaire ainsi que de bonnes propriétés pharmacocinétiques mesurées sur différentes espèces animales ce qui en font de potentiels candidats-médicaments.

ii. Mécanisme d'action : données *in-vitro* et *in-vivo*

Effet du GKT771 dans un modèle d'angiogenèse chez la souris

De nombreuses données suggèrent que les ROS jouent un rôle important dans la migration, la prolifération et la survie des cellules endothéliales qui sont des événements majeurs dans les mécanismes de l'angiogenèse. Le groupe du Professeur Beat Imhof à l'Université de Genève a pu démontrer que NOX1 jouait ce rôle. En effet, des cellules endothéliales pour lesquelles le gène de NOX1 a été enlevé montrent une propension moindre à migrer et à former des réseaux tubulaires lorsqu'elles sont stimulées par des facteurs angiogéniques. Ce mécanisme a pu être confirmé *in vivo* sur des souris déficientes en NOX1, chez lesquelles une forte diminution de l'activité angiogénique a été observée en réponse à des facteurs de croissance pro-angiogéniques (*Garrido-Urbani S et collègues, PLoS One, 2011*).

Genkyotex a pu reproduire ces études avec un de ses inhibiteurs les plus avancés le GKT771. Des angioréacteurs contenant des facteurs angiogéniques (VEGF et FGF) ont été placés sous la peau de souris C57BL/6 pour une durée de 2 semaines. L'objectif étant d'induire un recrutement et une prolifération de cellules endothéliales murines à l'intérieur de ces angioréacteurs. Les souris ont reçu en parallèle une administration orale de GKT771 aux doses de 1 et 3mg/kg deux fois par jour. Le GKT771 a réduit de manière significative le recrutement et la prolifération des cellules endothéliales comparativement aux souris contrôles suggérant bien un rôle important de NOX1 dans l'angiogenèse (Figure 10).

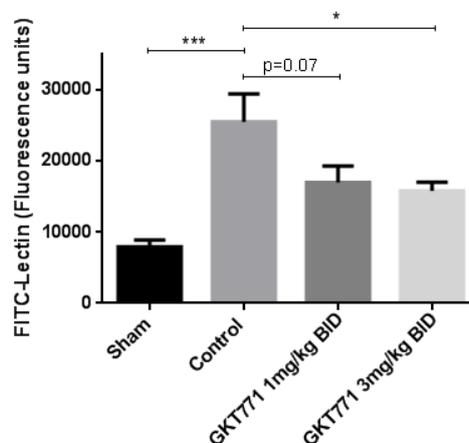


Figure 10 : Effet du GKT771 sur le recrutement de cellules endothéliales dans des angioréacteurs incubés 2 semaines chez la souris.

Effet analgésique du GKT771 dans des modèles de douleur inflammatoire

Les médiateurs chimiques libérés à partir de tissus lésés et de cellules inflammatoires accroissent la perception de la douleur en diminuant le seuil d'activation du potentiel transitoire du récepteur vanilloïde 1 (TRPV1) à travers divers mécanismes post-traductionnels (Ohta et al 2006).

Dans le tissu lésé ou enflammé, une protéine appelée NGF (*Nerve Growth Factor*) est fortement induite et va se lier à son récepteur TrkA (tyrosine kinase receptor A) qui se trouve à la surface des neurones spinaux ou rachidiens. Un signal va être alors transmis à l'intérieur des neurones induisant la translocation de l'isoforme epsilon de la protéine kinase C à la membrane plasmatique. Il va en résulter une activation de TRPV1 et la transmission d'un signal douloureux au système neurosensoriel (Kallenborn-Gerhardt W et collègues, *Pharmacol Ther*, 2013). Le groupe du Professeur Chihiro Yabe a pu mettre en évidence que la production de ROS par NOX1 jouait un rôle primordial dans la translocation membranaire de PKC. Des souris NOX1 KO présentaient une sensibilité moindre à la douleur inflammatoire (Ibi M et collègues, *J Neurosci*, 2008). Il est à noter que TRPV1 peut être activé directement par divers stimuli comme la chaleur, la capsaïcine, des acides ou encore des protons.

Afin de tester son activité sur cette voie nociceptive, le GKT771 a donc été testé dans deux modèles murins de douleur inflammatoire.

Dans le premier modèle les souris ont reçu une dose d'UV au niveau de la voûte plantaire, induisant une réaction inflammatoire accompagnée d'hyperalgésie. Respectivement deux et trois jours après l'irradiation aux UV, les animaux ont subi un test de mesure d'hyperalgésie thermique et mécanique. Une sensibilité accrue a été révélée dans les tests mécaniques et thermiques dans les pattes exposées aux UV, par rapport aux pattes non irradiées. Le GKT771, administré oralement à 30mg/kg deux fois par jour, a permis de diminuer fortement cette hypersensibilité consécutive à l'exposition aux UV. (Figure 11).

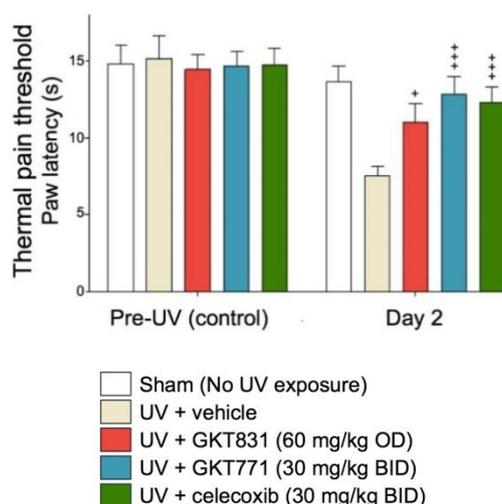


Figure 11 : Effet du GKT771 sur l'hyperalgésie thermique après exposition de la voûte plantaire de souris aux UV

Dans un second modèle, des rats ont reçu une injection de capsaïcine au niveau d'une de leur voûte plantaire afin d'induire l'activation directe du récepteur TRPV1 et de générer ainsi un signal douloureux. Les rats ont ensuite subi un test de nociception mécanique 30, 60 et 90 minutes après l'injection de la capsaïcine. Les pattes ayant reçu une administration de capsaïcine ont présenté une sensibilité accrue au test de douleur par rapport aux pattes contrôlées. Une administration unique de GKT771 a permis de bloquer le signal douloureux de manière statistiquement significative et dose-

dépendante. Les souris traitées avec le GKT771 ont également présenté une résistance à la douleur mécanique et ce, de manière comparable à ce qui a été observé avec un opiacé puissant (morphine) ou à un antagoniste de TRPV1 (Figure 12).

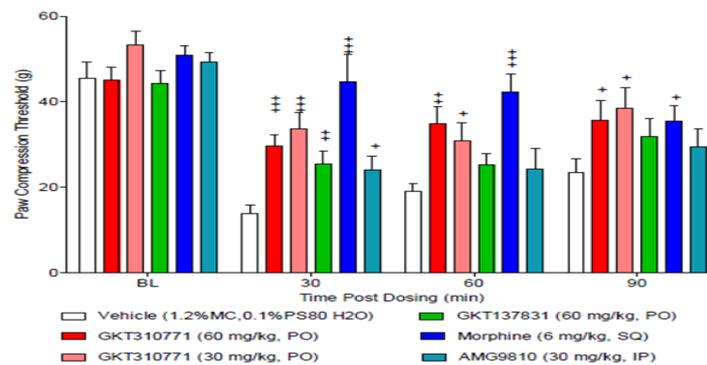


Figure 12 : Effet du GKT771 sur l'hyperalgésie mécanique après exposition de la voute plantaire de rats à la capsaïcine

6.8.4. Indications potentielles

Les inhibiteurs sélectifs de NOX1 ont montré des effets à la fois anti-angiogéniques, analgésiques, et anti-inflammatoires, trois composants majeurs dans beaucoup de pathologies rhumatismales, inflammatoires cutanées, ouophthalmiques mais aussi de plusieurs types de douleurs inflammatoires. Genkyotex envisage également d'identifier et de pouvoir tester un inhibiteur sélectif de NOX1 pouvant passer la barrière hémato-encéphalique et pouvoir ainsi traiter des pathologies centrales comme la maladie de Parkinson.

6.9. PROGRAMMES DE RECHERCHE EXPLORATOIRE

Les enzymes NOX jouent également un rôle important en oncologie notamment dans les résistances potentielles aux traitements anticancéreux du fait de la présence d'un stroma fibrotique autour des tumeurs ainsi que dans certaines maladies du système nerveux central comme pour la maladie de Parkinson. Genkyotex continue donc de rechercher des opportunités de financement non-dilutif pour soutenir le développement préclinique des candidats médicaments dans ces domaines thérapeutiques.

6.9.1. Inhibition des NOX dans les pathologies du système nerveux central

Il existe de plus en plus d'évidence que la génération de ROS par les NOX est impliquée dans diverses pathologies du système nerveux central. Il a ainsi été documenté que NOX2 pourrait potentiellement jouer un rôle crucial dans des troubles psychiatriques telle la schizophrénie, mais aussi dans certains types d'épilepsie, la sclérose en plaque ainsi que les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Creutzfeld-Jacob, la sclérose latérale amyotrophique, ou encore la maladie de Parkinson (*Nayernia Z, Jaquet V, Krause KH., 2014. New insights on NOX enzymes in the central nervous system. Antioxid Redox Signal.; 20:2815-37*).

Dans toutes ces maladies neurodégénératives, certaines études estiment que NOX2 pourraient jouer un rôle clé dans l'inflammation de la microglie induisant ainsi la mort neuronale (*Lelli A, Gervais A, Colin C, Chéret C, Ruiz de Almodovar C, Carmeliet P, Krause KH, Boillée S, Mallat M., 2013. The NADPH oxidase Nox2 regulates VEGFR1/CSF-1R-mediated microglial chemotaxis and promotes early postnatal infiltration of phagocytes in the subventricular zone of the mouse cerebral cortex. Glia. 61:1542-55*).

Pour la maladie de Parkinson, plusieurs travaux ont montré un rôle clé de NOX1 dans les neurones dopaminergiques (*Cristóvão AC, Guhathakurta S, Bok E, Je G, Yoo SD, Choi DH, Kim YS., 2012. NADPH oxidase 1 mediates α -synucleinopathy in Parkinson's disease. J Neurosci. 32:14465-77*) dans plusieurs modèles murins de Parkinson, l'inhibition pharmacologique ou génétique de NOX1 inhibe la dégénérescence des neurones dopaminergique induite par les toxines telles que le paraquat, la 6-OHDA ou le MPTP (*Zhang F et collègues, CNS Neurosci Ther, 2014*).

De manière prioritaire, Genkyotex évalue le potentiel thérapeutique des inhibiteurs des NOX dans la maladie de Parkinson.

6.9.2. Inhibition des NOX en oncologie

Les NOX constituent une composante clé de la réponse au stress cellulaire. Les cellules cancéreuses sont confrontées à de nombreux stress, y compris l'hypoxie, l'instabilité génomique, l'augmentation de la demande métabolique, la surveillance immunitaire, le changement de l'environnement lors de métastatisation, ainsi que l'effet des traitements anticancéreux.

En conséquence, la littérature scientifique suggère que les NOX pourraient jouer un rôle dans des étapes multiples du développement tumoral (*Meitzler JL et collègues, Antioxid Redox Signal, 2014*) :

- Dommages oxydatifs sur l'ADN induisant des mutations génétiques facilitant la tumorigénèse
- Prolifération des cellules cancéreuses
- Ajustements du métabolisme énergétique (ex., effet Warburg)
- Angiogenèse tumorale
- Développement du stroma
- Transition épithéliale à mésenchymateuse dans le contexte de la métastatisation

- Développement de mutations secondaires conduisant à la résistance aux thérapies anticancéreuses

Dans le cadre du cancer, les stress cellulaires incluent l'hypoxie (manque d'oxygène), l'instabilité génomique, ou encore les attaques par le système immunitaire ou les traitements anticancéreux. Ainsi, les enzymes NOX font parties des protéines dont les gènes sont parmi les plus induits dans de nombreux types de tumeurs humaines. Les cellules cancéreuses induisent également l'expression des NOX dans les cellules constituant le microenvironnement tumoral. Dans ce microenvironnement tumoral, les enzymes NOX participent à établir des conditions favorables à la croissance et à l'extension locale ou à distance de tumeurs malignes. Par exemple, les enzymes NOX participent à l'induction de néo-vaisseaux indispensables à la croissance tumorale (i.e. angiogenèse tumorale). De plus, les facteurs de croissances produits par les cellules tumorales, comme par exemple le TGF beta, induisent les NOX dans les fibroblastes présents dans le microenvironnement tumoral. Ces fibroblastes associés au cancer constituent une capsule fibreuse à la périphérie des tumeurs. Cette capsule fibrotique, également appelé le stroma tumoral, isole et protège les cellules cancéreuses des cellules immunitaires chargées de les détecter et de les tuer. Cet effet est particulièrement délétère dans le contexte des immunothérapies anticancéreuses dont le but est justement d'activer ces cellules immunitaires protectrices. Ces traitements immunothérapeutiques, comme par exemple les anticorps anti-PD-1, anti-PDL1, ou anti-CTLA4, ou encore les vaccins thérapeutiques anticancéreux, représentent l'avancée thérapeutique la plus importante dans la lutte contre le cancer. Malheureusement, ces traitements ne sont efficaces que dans 20-30% des patients (selon les types de cancer). Il est communément admis que la présence du stroma tumoral, limitant l'infiltration des cellules immunitaires dans la tumeur, représente un obstacle majeur à l'efficacité des traitements immunothérapeutiques.

Grâce à des collaborations académiques, Genkyotex explore le potentiel des inhibiteurs sélectifs des NOX pour cibler les composants clés du microenvironnement de la tumeur, soit l'angiogenèse et le stroma tumoral. Il a ainsi pu être montré récemment que le GKT831 pouvait limiter la prolifération et la migration de fibroblastes et réduire l'expression de marqueurs pro-fibrotiques lors de cancers de la prostate associés à un fort stroma fibrotique (*Sampson N et collègues, Int J Cancer, 2018*).

Ainsi, une étude menée par le Dr. Natalie Sampson et coll. à l'Université de Médecine d'Innsbruck, dont les résultats ont été publiés dans la revue International Journal of Cancer (<https://doi.org/10.1002/ijc.31316>), a montré que dans un modèle préclinique du cancer de la prostate, le GKT831, inhibiteur de NOX1 et NOX4, a ciblé efficacement les fibroblastes associés au cancer (CAF) et a stoppé l'effet tumorigène du microenvironnement tumoral.

Les CAF sont une composante essentielle de la fraction stromale du microenvironnement tumoral, celui-ci jouant un rôle majeur dans la progression du cancer de la prostate et constituant un facteur pronostique indépendant.

Les CAF sont essentiellement activés par des cytokines d'origine cancéreuse, telles que le facteur de croissance TGFβ1 qui stimule la prolifération et la dissémination des cellules cancéreuses.

Cette étude a montré que les zones stromales présentant des amas de coloration intense de NOX4 se trouvaient à côté de foyers tumoraux exprimant intensément le TGFβ1. In vitro, GKT831 a réduit significativement l'expression de marqueurs des CAF induite par le TGFβ1, tant au niveau de l'ARNm que des protéines.

Par ailleurs, le GKT831 a endigué la prolifération et la dissémination des cellules du cancer de la prostate. Dans l'ensemble, ces données ont démontré que le GKT831 interrompt efficacement l'axe de signalisation TGFβ1-NOX4 qui intervient dans la communication réciproque entre les cellules

épithéliales et les cellules stromales, dans l'activation des fibroblastes, et dans la stimulation du développement des cellules tumorales d'origine stromale.

La Société estime que ces études soulignent le rôle central de NOX4 dans l'activation des CAF dans le cancer de la prostate. Par ailleurs, les résultats démontrent que le GKT831 interrompt la stimulation des tumeurs par les CAF, confirmant ainsi la validité de l'engagement de la Société sur le potentiel thérapeutique des inhibiteurs des enzymes NOX en oncologie.

Ces nouvelles données font suite à des résultats précliniques antérieurs publiés mi-2017, qui indiquaient que le GKT831 peut cibler efficacement les CAF et retarder la croissance tumorale dans les cancers de la tête et du cou. En effet, un second groupe a conclu aux mêmes résultats dans d'autres types de cancers, tels que les cancers oraux-pharyngés mais aussi les cancers colorectaux (*Hanley CJ et collègues, J Natl Cancer Inst, 2018*).

Le Professeur Gareth Thomas et son équipe ont démontré que NOX4 est remarquablement induits dans de nombreux cancers humains, et joue un rôle dans l'activation des fibroblastes associés au cancer. Dans plusieurs modèles in vitro et in vivo, l'inhibition génétique ou pharmacologique de NOX4 a permis de désactiver les fibroblastes associés au cancer et de ralentir la croissance tumorale (Figure 9).

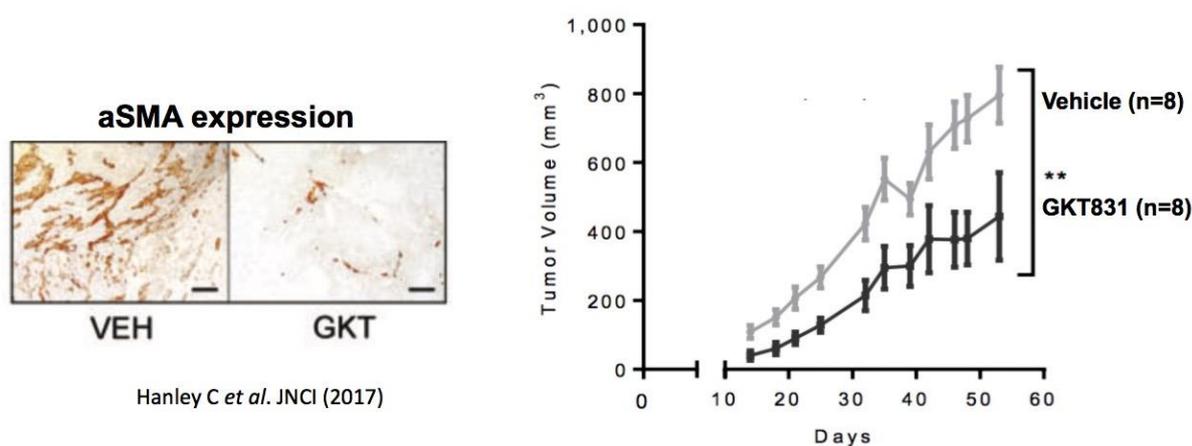


Figure 9 : Effet du GKT831 sur l'expression aSMA (un marqueur d'activation de fibroblastes associés au cancer), et sur la croissance tumorale dans un modèle murin de cancer oropharyngé (5PT).

Le rôle de NOX4 dans l'activation des CAF présente de nombreuses similitudes avec son rôle dans l'activation des myofibroblastes, une étape clé de la fibrogenèse dans de nombreuses maladies fibrotiques. En conséquence, des stratégies permettant de désactiver les fibroblastes associés au cancer sont activement recherchées.

L'activité anti-fibrotique importante du GKT831 a aussi été mise en évidence dans plusieurs modèles précliniques de fibrose hépatique, pulmonaire, cutanée et rénale.

6.10. ORGANISATION DE LA SOCIETE

Genkyotex emploie à la date du présent document de référence, 12 personnes dont 9 salariés dédiés à l'activité de recherche et développement. L'effectif comporte 5 cadres, dont 3 cadres dirigeants. Parmi ces salariés, il y a aujourd'hui un médecin et quatre docteurs en sciences.

6.11. CONSEIL SCIENTIFIQUE

Genkyotex comprend un conseil scientifique composé des trois scientifiques qui ont fondé Genkyotex Suisse en 2006 ainsi que du professeur Dave Lambeth. Le conseil scientifique de la Société se réunit régulièrement pour tout ce qui concerne la conception des études cliniques ainsi que l'établissement et la revue des données cliniques. Ce conseil est composé de :

Karl-Heinz Krause, médecin, professeur de médecine à la faculté de médecine de l'université de Genève et professeur honoraire au Beijing Hospital, Chine. De 1982 à 1989, il a été interne en médecine et spécialiste des maladies infectieuses dans les hôpitaux de Munich, Genève et de l'Iowa. Très actif dans la recherche sur l'inflammation, il a depuis 1998 orienté ses recherches sur les mécanismes liés au vieillissement et aux traitements des maladies liées à l'âge en particulier sur le rôle de la famille des NADPH oxydases comme source pathologique importante de production de stress oxydant. Il est membre de l'Académie Suisse des Sciences Médicales et de la Société Américaine des investigations cliniques. Monsieur Krause a été l'un des fondateurs de Genkyotex.

Chihiro Yabe, docteur ès Sciences, médecin, professeur de pharmacologie à l'Université de Médecine de Kyoto au Japon. En plus de conduire des travaux de recherche sur le diabète depuis 2000, elle s'est spécialisée dans la recherche sur les enzymes NOX. Professeur Yabe est conseiller auprès de la Société Japonaise de Pharmacologie, de la Société Japonaise du Diabète et de la Société Japonaise de Pharmacologie clinique et de thérapie. Madame Yabe a été l'une des fondatrices de Genkyotex.

Robert A. Clark, médecin, professeur de médecine à l'Université de Texas à San Antonio. Professeur Clark a dirigé de nombreux travaux fondamentaux et programmes de médecine translationnelle sur les mécanismes de la réponse inflammatoire ainsi que sur la compréhension des cellules humaines phagocytaires. Son groupe a été l'un des plus grands contributeurs de l'étude des mécanismes de production des ROS par NOX2 et sur l'étude du rôle des mutations de NOX2 sur la survenue de la CGD (granulomatose chronique). Il a orienté récemment son attention sur la compréhension de la fonction et du rôle des NOX dans le vieillissement et dans la neurodégénération. Monsieur Clark a été l'un des fondateurs de Genkyotex.

Dave Lambeth, docteur ès sciences, médecin, professeur au laboratoire de pathologie et Biochimie de l'Université Emory à Atlanta. Dans les années 1980, son groupe de recherche au sein de l'Université Emory a fortement contribué à la compréhension de la NADPH phagocytaire et son mode de régulation. Puis son groupe a été le premier à identifier la première NOX non phagocytaire, NOX1 en 1999. Il a par la suite fortement contribué à la découverte des autres NOX et à la connaissance de leur mécanisme de régulation.

6.12. ORGANISATION DES OPERATIONS

Le siège social de la Société est situé à Archamps (France).

Le Groupe, comprend 12 salariés, dont 9 sont dédiés à la recherche et au développement, basés dans les locaux du Groupe à Plan-les-Ouates (Suisse) et à Archamps (France).

6.13. DE NOMBREUSES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES REVUES PAR DES CONFRERES (PEER-REVIEWED)

Forte de la recherche scientifique effectuée par ses équipes ou en collaboration avec des scientifiques externes la Société a pu s'appuyer sur une base de littérature scientifique de premier plan pour faire reconnaître sa technologie. Ci-dessous figure une liste des principales publications scientifiques dont dispose la Société pour asseoir la validité de son approche scientifique et médicale :

1. Tumoral NOX4 recruits M2 tumor-associated macrophages via ROS/PI3K signaling-dependent various cytokine production to promote NSCLC growth. Zhang J, Li H, Wu Q, Chen Y, Deng Y, Yang Z, Zhang L, Liu B. *Redox Biol.* 2019 Feb 6;22:10111
2. The Nox1/Nox4 inhibitor attenuates acute lung injury induced by ischemia-reperfusion in mice. Cui Y, Wang Y, Li G, Ma W, Zhou XS, Wang J, Liu B. *PLoS One.* 2018 Dec 20;13(12):e0209444
3. Nox1/4 dual inhibitor GKT137831 attenuates hypertensive cardiac remodelling associating with the inhibition of ADAM17-dependent proinflammatory cytokines-induced signalling pathways in the rats with abdominal artery constriction. Zeng SY, Yang L, Yan QJ, Gao L, Lu HQ, Yan PK. *Biomed Pharmacother.* 2019 Jan;109:1907-1914
4. Nox4 Promotes Neural Stem/Precursor Cell Proliferation and Neurogenesis in the Hippocampus and Restores Memory Function Following Trimethyltin-Induced Injury. Yoshikawa Y, Ago T, Kuroda J, Wakisaka Y, Tachibana M, Komori M, Shibahara T, Nakashima H, Nakashima K, Kitazono T. *Neuroscience.* 2019 Feb 1;398:193-205
5. Nociceptive behavior induced by chemotherapeutic paclitaxel and beneficial role of antioxidative pathways. Miao H, Xu J, Xu D, Ma X, Zhao X, Liu L. *Physiol Res.* 2018 Oct 23
6. Activation of the Notch-Nox4-reactive oxygen species signaling pathway induces cell death in high glucose-treated human retinal endothelial cells. Jiao W, Ji J, Li F, Guo J, Zheng Y, Li S, Xu W. *Mol Med Rep.* 2019 Jan;19(1):667-677
7. NADPH oxidase 1/4 inhibition attenuates the portal hypertensive syndrome via modulation of mesenteric angiogenesis and arterial hyporeactivity in rats. Deng W, Duan M, Qian B, Zhu Y, Lin J, Zheng L, Zhang C, Qi X, Luo M. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018 Nov 6. pii: S2210-7401(18)30220-1
8. A critical role of the transient receptor potential melastatin 2 channel in a positive feedback mechanism for reactive oxygen species-induced delayed cell death. Li X, Jiang LH. *J Cell Physiol.* 2019 Apr;234(4):3647-3660
9. NOX4, a new genetic target for anti-cancer therapy in digestive system cancer. Tang CT, Gao YJ, Ge ZZ. *J Dig Dis.* 2018 Oct;19(10):578-585. Review
10. Megakaryocytic Leukemia 1 Bridges Epigenetic Activation of NADPH Oxidase in Macrophages to Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury. Yu L, Yang G, Zhang X, Wang P, Weng X, Yang Y, Li Z, Fang M, Xu Y, Sun A, Ge J. *Circulation.* 2018 Dec 11;138(24):2820-2836
11. NADPH Oxidase 5 Is a Pro-Contractile Nox Isoform and a Point of Cross-Talk for Calcium and Redox Signaling-Implications in Vascular Function. Montezano AC, De Lucca Camargo L,

- Persson P, Rios FJ, Harvey AP, Anagnostopoulou A, Palacios R, Gandara ACP, Alves-Lopes R, Neves KB, Dulak-Lis M, Holterman CE, de Oliveira PL, Graham D, Kennedy C, Touyz RM. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jun 15;7(12)
12. Kidney dysfunction in the low-birth weight murine adult: implications of oxidative stress. Abdulmahdi W, Rabadi MM, Jules E, Marghani Y, Marji N, Leung J, Zhang F, Siani A, Siskind T, Vedovino K, Chowdhury N, Sekulic M, Ratliff BB. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018 Sep 1;315(3):F583-F594
 13. Vascular Nox (NADPH Oxidase) Compartmentalization, Protein Hyperoxidation, and Endoplasmic Reticulum Stress Response in Hypertension. Camargo LL, Harvey AP, Rios FJ, Tsiropoulou S, Da Silva RNO, Cao Z, Graham D, McMaster C, Burchmore RJ, Hartley RC, Bulleid N, Montezano AC, Touyz RM. *Hypertension.* 2018 Jul;72(1):235-246
 14. Nox4 is a Target for Tuberin Deficiency Syndrome. Shi Q, Viswanadhapalli S, Friedrichs WE, Velagapudi C, Szyndralewicz C, Bansal S, Bhat MA, Choudhury GG, Abboud HE. *Sci Rep.* 2018 Feb 28;8(1):3781
 15. VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) Inhibition Induces Cardiovascular Damage via Redox-Sensitive Processes. Neves KB, Rios FJ, van der Mey L, Alves-Lopes R, Cameron AC, Volpe M, Montezano AC, Savoia C, Touyz RM. *Hypertension.* 2018 Apr;71(4):638-647
 16. Inhibition of Nox4-dependent ROS signaling attenuates prostate fibroblast activation and abrogates stromal-mediated pro-tumorigenic interactions. Sampson N et al. *Int J Cancer.* 2018 Feb 14. doi: 10.1002/ijc.31316.
 17. Effect of NADPH oxidase 1 and 4 blockade in activated human retinal endothelial cells. Appukuttan B et al. *Clin Exp Ophthalmol.* 2018 Jan 23. doi: 10.1111/ceo.13155.
 18. TGF- β -mediated NADPH oxidase 4-dependent oxidative stress promotes colistin-induced acute kidney injury. Jeong BY et al. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jan 9. doi: 10.1093/jac/dkx479.
 19. Oxidative stress caused by activation of NADPH oxidase 4 promotes contrast-induced acute kidney injury. Jeong BY et al. *PLoS One.* 2018 Jan 12; 13(1):e0191034. doi: 10.1371/journal.pone.0191034.
 20. Danshenol A inhibits TNF- α -induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) mediated by NOX4 in endothelial cells. Zhao W et al. *Sci Rep.* 2017 Oct 11; 7(1):12953. doi: 10.1038/s41598-017-13072-1.
 21. TRAF3IP2 mediates high glucose-induced endothelin-1 production as well as endothelin-1-induced inflammation in endothelial cells. Padilla J et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018 Jan 1;314(1):H52-H64. doi: 10.1152/ajpheart.00478.2017.
 22. Targeting the Myofibroblastic Cancer-Associated Fibroblast Phenotype Through Inhibition of NOX4. Hanley CJ et al. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Jan 1; 110(1). doi: 10.1093/jnci/djx121.
 23. Targeting the vascular and perivascular niches as a regenerative therapy for lung and liver fibrosis. Cao Z et al. *Sci Transl Med.* 2017 Aug 30;9(405). doi: 10.1126/scitranslmed.aai8710.

24. Lysocardiolipin acyltransferase regulates TGF- β mediated lung fibroblast differentiation. Huang LS et al. *Free Radic Biol Med.* 2017 Nov; 112:162-173. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.07.023.
25. Signalling mechanisms mediating Zn²⁺-induced TRPM2 channel activation and cell death in microglial cells. Mortadza SS et al. *Sci Rep.* 2017 Mar 21; 7:45032. doi: 10.1038/srep45032.
26. APX-115, a first-in-class pan-NADPH oxidase (Nox) inhibitor, protects db/db mice from renal injury. Cha JJ et al. *Lab Invest.* 2017 Feb 6. doi: 10.1038/labinvest.2017.2.
27. Combined NOX1/4 inhibition with GKT137831 in mice provides dose-dependent reno- and atheroprotection even in established micro- and macrovascular disease. Gray SP et al. *Diabetologia.* 2017 May;60(5):927-937. doi: 10.1007/s00125-017-4215-5.
28. NADPH Oxidase 4 (Nox4) Suppresses Mitochondrial Biogenesis and Bioenergetics in Lung Fibroblasts via a Nuclear Factor Erythroid-Derived 2-like 2 (Nrf2)-Dependent Pathway. Bernard K et al. *J Biol Chem.* 2017 Feb 17, 292(7):3029-3038. doi: 10.1074/jbc.M116.752261.
29. Cyclic mechanical stretch-induced oxidative stress occurs via a NOX-dependent mechanism in type II alveolar epithelial cells. Tanaka T et al. *Respir Physiol Neurobiol.* 2017 Apr 22;242:108-116. doi: 10.1016/j.resp.2017.04.007.
30. Tert-butyl hydroperoxide (t-BHP) induced apoptosis and necroptosis in endothelial cells: Roles of NOX4 and mitochondrion. Zhao W et al. *Redox Biol.* 2017 Apr;11:524-534. doi: 10.1016/j.redox.2016.12.036.
31. Signalling mechanisms mediating Zn²⁺-induced TRPM2 channel activation and cell death in microglial cells. Mortadza SS et al. *Sci Rep.* 2017 Mar 21;7:45032. doi: 10.1038/srep45032.
32. Involvement of Nox2 and Nox4 NADPH oxidases in early brain injury after subarachnoid hemorrhage. Zhang L et al. *Free Radic Res.* 2017 Mar;51(3):316-328. doi: 10.1080/10715762.2017.1311015.
33. Critical role of X-box binding protein 1 in NADPH oxidase 4-triggered cardiac hypertrophy is mediated by receptor interacting protein kinase 1. Chen L et al. *Cell Cycle.* 2017 Feb 16;16(4):348-359. doi: 10.1080/15384101.2016.1260210.
34. The role of the Nox4-derived ROS-mediated RhoA/Rho kinase pathway in rat hypertension induced by chronic intermittent hypoxia. Lu W et al. *Sleep Breath.* 2017 Jan 11. doi: 10.1007/s11325-016-1449-2.
35. Pharmacological inhibition of NOX4 ameliorates alcohol-induced liver injury in mice through improving oxidative stress and mitochondrial function. Sun Q et al. *Biochim Biophys Acta.* 2017 Jan; 1861(1 Pt A):2912-2921. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.09.009.
36. NOX4 supports glycolysis and promotes glutamine metabolism in non-small cell lung cancer cells. Zeng C et al. *Free Radic Biol Med.* 2016 Dec; 101:236-248. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.500. Epub 2016 Oct 27.

37. Role of muscular eNOS in skeletal arteries: Endothelium-independent hypoxic vasoconstriction of the femoral artery is impaired in eNOS-deficient mice. Kim HJ et al. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016 Sep 1; 311(3):C508-17. doi: 10.1152/ajpcell.00061.2016. Epub 2016 Jul 27.
38. NOX4-dependent fatty acid oxidation promotes NLRP3 inflammasome activation in macrophages. Moon JS et al. *Nat Med*. 2016 Sep; 22(9):1002-12. doi: 10.1038/nm.4153.
39. Therapeutic potential of NADPH oxidase 1/4 inhibitors. Teixeira G et al. *Br J Pharmacol*. 2016 Jun 7. doi: 10.1111/bph.13532.
40. NADPH Oxidase-4 Overexpression Is Associated With Epithelial Ciliary Dysfunction in Neutrophilic Asthma. Wan WY et al. *Chest*. 2016 Jun; 149(6):1445-59. doi: 10.1016/j.chest.2016.01.024.
41. The Nox1/4 Dual Inhibitor GKT137831 or Nox4 Knockdown Inhibits Angiotensin-II-Induced Adult Mouse Cardiac Fibroblast Proliferation and Migration. AT1 Physically Associates With Nox4. Somanna NK et al. *J Cell Physiol*. 2016 May; 231(5):1130-41. doi: 10.1002/jcp.25210.
42. Off-Target Vascular Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitors Involve Redox-Sensitive and Signal Transducer and Activator of Transcription 3-Dependent Pathways. Rios FJ et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016 May; 357(2):415-22. doi: 10.1124/jpet.115.230748.
43. Early oxidative damage induced by doxorubicin: Source of production, protection by GKT137831 and effect on Ca(2+) transporters in HL-1 cardiomyocytes. Asensio-López MC et al. *Arch Biochem Biophys*. 2016 Mar 15;594:26-36.
44. Chemerin Regulates Crosstalk Between Adipocytes and Vascular Cells Through Nox. Neves KB et al. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):657-66. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05616.
45. Hepatocyte Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Reduced Oxidase 4 Regulates Stress Signaling, Fibrosis, and Insulin Sensitivity During Development of Steatohepatitis in Mice. Bettaieb A et al. *Gastroenterology*. 2015 Aug; 149(2):468-80.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.009.
46. Inhibition of NOX1/4 with GKT137831: a potential novel treatment to attenuate neuroglial cell inflammation in the retina. Deliyanti D et al. *J Neuroinflammation*.
47. Deficiency of NOX1 or NOX4 Prevents Liver Inflammation and Fibrosis in Mice through Inhibition of Hepatic Stellate Cell Activation. Lan T et al. *PLoS One*. 2015 Jul 29;10(7):e0129743. doi: 10.1371/journal.pone.0129743.
48. Targeting NADPH oxidase with a novel dual Nox1/Nox4 inhibitor attenuates renal pathology in type 1 diabetes. Gorin Y et al. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015 Jun 1;308(11):F1276-87. doi: 10.1152/ajprenal.00396.2014.
49. Cholesteryl ester-transfer protein inhibitors stimulate aldosterone biosynthesis in adipocytes through Nox-dependent processes. Rios FJ et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015 Apr;353(1):27-34. doi: 10.1124/jpet.114.221002.

50. NADPH oxidase 4 induces cardiac fibrosis and hypertrophy through activating Akt/mTOR and NFκB signaling pathways. Zhao QD et al. *Circulation*. 2015 Feb 17;131(7):643-55. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011079.
51. Antioxidant treatments do not improve force recovery after fatiguing stimulation of mouse skeletal muscle fibres. Cheng AJ et al. *J Physiol*. 2015 Jan 15;593(2):457-72. doi: 10.1113/jphysiol.2014.279398.
52. Matrix metalloproteinase-3 causes dopaminergic neuronal death through Nox1-regenerated oxidative stress. Choi DH et al. *PLoS One*. 2014 Dec 23;9(12):e115954. doi: 10.1371/journal.pone.0115954.
53. NADPH oxidase, NOX1, mediates vascular injury in ischemic retinopathy. Wilkinson-Berka JL et al. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Jun 10;20(17):2726-40. doi: 10.1089/ars.2013.5357.
54. Genetic targeting or pharmacologic inhibition of NADPH oxidase nox4 provides renoprotection in long-term diabetic nephropathy. Jha JC et al. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Jun;25(6):1237-54. doi: 10.1681/ASN.2013070810.
55. NADPH oxidase enzymes in skin fibrosis: molecular targets and therapeutic agents. Babalola O et al. *Arch Dermatol Res*. 2014 May; 306(4):313-30. doi: 10.1007/s00403-013-1416-8.
56. Pharmacological inhibition of NOX reduces atherosclerotic lesions, vascular ROS and immune-inflammatory responses in diabetic Apoe(-/-) mice. Di Marco E et al. *Diabetologia*. 2014 Mar;57(3):633-42. doi: 10.1007/s00125-013-3118-3.
57. NADPH oxidase 1 plays a key role in diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. Gray SP et al. *Circulation*. 2013 May 7;127(18):1888-902. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.132159.
58. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in experimental liver fibrosis: GKT137831 as a novel potential therapeutic agent. Aoyama T et al. *Hepatology*. 2012 Dec;56(6):2316-27. doi: 10.1002/hep.25938.
59. The Nox4 inhibitor GKT137831 attenuates hypoxia-induced pulmonary vascular cell proliferation. Green DE et al. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012 Nov;47(5):718-26. doi: 10.1165/rcmb.2011-0418OC.
60. Liver fibrosis and hepatocyte apoptosis are attenuated by GKT137831, a novel NOX4/NOX1 inhibitor in vivo. Jiang JX et al. *Free Radic Biol Med*. 2012 Jul 15;53(2):289-96. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.05.007.
61. The NADPH oxidase (NOX) inhibitor GKT137831 alleviates liver inflammation and fibrosis in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Teixeira G et al. (2014). *Keystone Symposia Conference. Fibrosis: from bench to bedside, Keystone*.
62. Inhibition of Nox1, 4 and 5 attenuates vasculopathy and inflammation in rats with hypertensive diabetic retinopathy. Deliyanti D et al. *ARVO Conference*, May 2017.
63. Targeting the Myofibroblastic Cancer-Associated Fibroblast Phenotype Through Inhibition of NOX4. Hanley CJ et al. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2018) 110(1): djx121

64. Inhibition of Nox4-dependent ROS signaling attenuates prostate fibroblast activation and abrogates stromal-mediated pro-tumorigenic interactions. Sampson N et al. Int J Cancer 2018. doi:10.1002/ijc.31316

6.14. EXPERTISE EN RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT PRECLINIQUE

Avec le GKT831, la Société a développé à ce jour un candidat médicament du stade de la découverte jusqu'à son entrée en phase 2. Les étapes de recherche et de développement précliniques et cliniques franchies pour ce premier projet constituent un savoir-faire applicable à de nouveaux projets.

En particulier, la Société a tissé un réseau de consultants et de sous-traitants permettant de gérer et réaliser toutes les étapes successives de développement de nouveaux produits candidats : conception et production de candidats, développement de procédés, développement de méthodes analytiques, expertise réglementaire, expérimentation animale, mise en place d'études toxicologiques, pharmacocinétique, formulation, traçabilité, assurance qualité, etc.

Une partie importante des activités de la Société est sous-traitée à des sociétés de recherche sous contrat (*Contract Research Organizations* ou CRO) qui sont notamment responsables de la conduite des essais cliniques, de la production des composés, ou encore de la conduite des études de toxicologie. Ce modèle opérationnel permet notamment à Genkyotex de conserver le contrôle de sa propriété intellectuelle, les consultants et CRO utilisés ne recevant pas pour leur part de droits sur cette propriété intellectuelle.

6.15. EXPERTISE EN DEVELOPPEMENT CLINIQUE

Une équipe expérimentée vouée au développement clinique est basée dans les locaux du Groupe à Plan-les-Ouates (Suisse) et à Archamps (France). L'équipe clinique travaille étroitement avec des consultants, experts en affaires réglementaires, en pharmacocinétique et en méthodes statistiques.

L'équipe en charge du développement clinique gère l'ensemble des activités de préparation, mise en œuvre, gestion de sous-traitants et analyses des données des essais cliniques de Genkyotex (rédaction de la brochure d'investigation, l'établissement du protocole clinique, demandes d'avis scientifiques aux agences réglementaires, montage de l'essai clinique, le suivi de l'essai clinique, sélection d'une CRO, recrutement des patients, gestion des interactions entre les différents intervenants, etc.), l'analyse des données, et l'écriture des rapports réglementaires de résultats.

7. ORGANIGRAMME

7.1. ORGANIGRAMME JURIDIQUE

A la Date du Document de référence, l'organigramme juridique du Groupe Genkyotex se présente comme suit :



7.2. SOCIÉTÉS DU GROUPE

- **Genkyotex SA** : société mère du Groupe, basée à Archamps (Saint-Julien-en-Genevois), France.
- **Genkyotex Suisse SA** : cette société a été créée en 2006 et est située à Plan-Les-Ouates (Genève), Suisse.

Il est précisé qu'au cours de l'exercice 2017, il a été procédé à une fusion absorption de la société Genkyotex Innovation SAS avec Genkyotex SA (anciennement Genticel), centre de recherche spécialisé dans la réalisation d'études précliniques et d'essais cliniques de phases 1 et 2 sur les molécules inhibitrices de NADPH Oxydase, par Genkyotex SA.

7.3. FLUX FINANCIERS DU GROUPE

A la date du Document de référence, les conventions suivantes sont en vigueur au sein du Groupe :

- **convention de trésorerie** signée le 1^{er} avril 2012 entre la société Genkyotex Suisse SA et la société Genkyotex Innovation SAS (fusionnée dans Genkyotex SA sur l'exercice 2017). Cette convention prévoit que l'une ou l'autre des sociétés peut bénéficier d'avances de trésorerie pour les besoins en fonds de roulement liés à l'exploitation de son activité courante et définit les conditions de rémunération.
- **contrat de prestations de services de recherche et développement** signée le 29 décembre 2017 entre la société Genkyotex Suisse SA (bénéficiaire) et la société Genkyotex SA (prestataire), avec effet rétroactif au 1^{er} janvier 2017. Cette convention prévoit les conditions de rémunération des missions de recherche et de développement réalisées par Genkyotex SA au profit de Genkyotex Suisse SA selon la méthode du coût de revient plus marge.
- **convention de services** signée le 31 janvier 2018 entre la société Genkyotex Suisse SA (prestataire) et la société Genkyotex SA (bénéficiaire), avec effet rétroactif au 1^{er} mars 2017. Cette convention prévoit les conditions des services rendus par Genkyotex Suisse SA au profit de Genkyotex SA selon la méthode du coût de revient plus marge.

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

8.1. PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS

8.1.1. Propriétés immobilières louées

A la date du Document de référence, le Groupe a conclu les contrats de location suivants :

Adresse	16 Chemin des Aulx, 1228 Plan-les-Ouates, Genève, Suisse
Superficie	Surface d'environ 281 m ² au 2 ^e étage et dépôt N°600 de 67 m ² au 1 ^{er} sous-sol
Durée	5 ans - renouvellement le 1 ^{er} février 2016, fin de bail le 31 janvier 2021
Loyer annuel HT HC 2018	94 KCHF (soit environ 82 K€, sur la base du taux de change moyen 2018)

Le loyer peut, en cours de bail, être modifié proportionnellement à la variation de l'indice officiel suisse des prix à la consommation.

Adresse	218 Avenue Marie-Curie – Forum 2 Archamps Technopole, 74166 Saint-Julien-en-Genevois, France
Superficie	Surface d'environ 154 m ² composée d'un laboratoire et de bureaux
Durée	1 ^{er} août 2011 - 30 juillet 2020, avec faculté de mettre fin au bail à l'expiration de chaque période triennale
Loyer annuel HT HC 2018	30 K€

Le loyer est révisable tous les trois ans, en fonction de la variation de l'indice des loyers commerciaux publiés par l'INSEE.

8.1.2. Autres immobilisations corporelles

Les principales immobilisations corporelles détenues par la Société sont décrites à la note 3.2 de l'annexe aux comptes IFRS figurant à la section 20.1 du Document de référence.

8.1.3. Principales charges pesant sur les immobilisations incorporelles de la Société

Néant.

8.2. QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES

La nature des activités de la Société n'entraîne pas de risque significatif pour l'environnement. Voir section 4.8 « Risques industriels et environnementaux ».

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 de la Société et de sa filiale avec l'ensemble du Document de référence et notamment les états financiers consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018. Il est précisé que les informations ci-après sont issues des comptes consolidés figurant à la section 20.1 du présent Document de Référence.

Dans le cadre du rapprochement entre Genkyotex SA (anciennement Genticel SA) et le groupe suisse Genkyotex, ce dernier ayant été considéré comme l'acquéreur sur le plan comptable, les informations présentées au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017 sont relatives au groupe suisse Genkyotex.

9.1. COMPARAISON DES COMPTES CONSOLIDES ETABLIS EN NORMES IFRS DES DEUX DERNIERS EXERCICES

9.1.1. Formation du résultat opérationnel et du résultat net

9.1.1.1. Chiffre d'affaires

Compte tenu du stade de développement de ses candidats médicaments, le Groupe ne réalise pas de chiffre d'affaires.

9.1.1.2. Revenus issus des contrats avec les clients

La Société a reconnu des revenus pour 750 K€ au cours de l'exercice 2018, dans le cadre de l'extension du transfert de la licence signé en juin 2018 avec le Serum Institute of India (SIIL) et constituant un droit d'utilisation.

9.1.1.3. Charges opérationnelles par destination

Charges opérationnelles courantes

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges.

En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation selon IAS 38 ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (« AMM »). Par conséquent, les frais de développement internes intervenant avant l'obtention de l'AMM, principalement composés des coûts des études cliniques, sont comptabilisés en charges.

Les frais de recherche et développement se décomposent comme suit au cours des exercices présentés :

RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Matières premières et consommables	(139)	(148)
Etudes et recherches	(6 096)	(4 641)
Charges de personnel (y compris engagements de retraite)	(1 473)	(1 408)
Charges de location	(121)	(148)
Licences et frais de propriété intellectuelle	(531)	(606)
Amortissement et dépréciation	(586)	(493)
Paiements fondés sur des actions	(296)	(1 990)
Autres	(40)	(40)
Frais de recherche et développement	(9 282)	(9 475)
Crédit d'impôt recherche	893	500
Subventions	-	169
Subventions	893	669
Frais de recherche et développement, nets	(8 389)	(8 805)

Les frais de recherche et développement sont constitués essentiellement :

- Des frais d'études pour 6 096 K€ (en hausse de 1 455 K€ par rapport à 2017 et correspondant notamment aux coûts engagés dans le cadre de la phase 2 pour le produit candidat GKT831 dans l'indication de la PBC et des travaux précliniques en cours sur le composé GKT771).
- Des frais du personnel de recherche pour 1 473 K€ (en hausse de 65 K€ par rapport à 2017).
- D'une charge de paiements fondés sur des actions pour 296 K€ (contre 1 990 K€ en 2017) correspondant aux bons de participation attribués à des salariés de la société Genkyotex Suisse SA.
- D'une charge d'amortissement des immobilisations de 586 K€ (en hausse de 93 K€ par rapport à 2017).

Le produit de crédit d'impôt recherche s'élève à 893 K€ en 2018 contre 500 K€ en 2017.

Le Groupe a par ailleurs constaté une subvention de 169 K€ au cours de l'exercice 2017 correspondant au solde de la subvention Neurinox.

Un reclassement a été réalisé entre les locations et les frais d'études et recherche pour 221 K€ sur l'exercice 2017 par rapport aux comptes publiés.

Frais généraux et administratifs

Les frais généraux et administratifs se décomposent comme suit au cours des exercices présentés :

FRAIS GENERAUX ET ADMINISTRATIFS (montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Frais de déplacement et missions	(325)	(289)
Honoraires	(1 199)	(1 700)
Assurances	(94)	(94)
Impôts et taxes	(12)	(84)
Charges de personnel (y compris engagements de retraite)	(643)	(743)
Jetons de présence	(60)	(47)
Coûts de transaction	-	(133)
Paiements fondés sur des actions	(216)	(1 848)
Autres	(287)	(361)
Frais généraux et administratifs	(2 836)	(5 299)

Les frais généraux et administratifs sont constitués essentiellement :

- Des honoraires d'avocats et de conseils extérieurs pour 1 199 K€ (contre 1 700 K€ en 2017) et correspondant essentiellement aux coûts juridiques, comptables et d'audits, de communication et de frais de cotation inhérents à une société cotée. Sont également inclus des coûts de consultants spécifiques liés au secteur d'activité de la Société.
- Des frais du personnel administratif et financier pour 643 K€ en 2018 (en baisse de 100 K€ par rapport à 2017).
- D'une charge de paiements fondés sur des actions pour 216 K€ (contre 1 848 K€ en 2017) correspondant aux bons de participation attribués à des salariés de la société Genkyotex Suisse SA.

Charges opérationnelles non courantes

Les charges opérationnelles non courantes se présentent comme suit au cours des exercices présentés :

AUTRES CHARGES OPERATIONNELLES (montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Coût de cotation	-	(10 898)
Frais de restructuration de Genkyotex SA (ex Genticel)	-	(510)
Autres charges opérationnelles	-	(11 408)

Le 28 février 2017, les actionnaires de la Société ont approuvé le rapprochement avec la société Genkyotex Suisse SA. Genkyotex Suisse SA a été considérée comme l'acquéreur sur le plan comptable au regard de la norme IFRS 10.

Genkyotex SA, entité acquise sur le plan comptable, ne constitue pas une activité au sens d'IFRS 3.3. Bien qu'IFRS 3 ne soit pas applicable, la transaction a été traitée en substance comme une acquisition inversée.

Dans ce contexte, et au regard de la substance des opérations décrites ci-avant, sur le plan comptable, la différence entre le coût d'acquisition des titres de Genkyotex SA (33 476 K€) et les différents éléments identifiés acquis (22 577 K€) soit 10 898 K€ s'analyse comme un coût de cotation comptabilisé en charges.

Le Groupe a par ailleurs comptabilisé au titre de l'exercice 2017 une charge nette de 510 K€ dans le cadre de la restructuration de la société Genkyotex SA.

9.1.1.4. Résultat financier

RESULTAT FINANCIER (montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Coût des emprunts obligataires	(1 152)	-
Autres charges financières	(11)	(53)
Autres produits financiers	3	54
(Pertes) et gains de change	173	(256)
Résultat financier	(987)	(256)

A la date d'émission des obligations convertibles en actions avec bons de souscription d'actions (« OCABSA ») émises au profit de YA II PN Ltd (« YORKVILLE »), la société a constaté une charge financière de 1 152 K€ constitués :

- de la différence entre le prix d'émission de 98% et la juste valeur des OCA pour 500 K€ ainsi que de la décôte BSA pour 242 K€ (représentant un « day one loss »)
- de la commission d'engagement de 300 K€,
- d'honoraires pour 110 K€.

Le résultat financier est également constitué des gains et pertes de change liés aux variations du taux de change CHF / EUR sur les comptes intra-groupe de Genkyotex Suisse SA avec Genkyotex SA.

9.1.1.5. Impôts sur les sociétés

Le Groupe n'a pas enregistré de charge d'impôts sur les sociétés.

Le Groupe dispose au 31 décembre 2018 de déficits fiscaux pour un montant de :

- 78 652 K€ en France ;
L'imputation des déficits fiscaux en France est plafonnée à 50% du bénéfice imposable de l'exercice, cette limitation étant applicable à la fraction des bénéfices qui excède 1 million d'euros. Le solde non utilisé du déficit reste reportable sur les exercices suivants et imputable dans les mêmes conditions sans limitation dans le temps.
Le taux d'impôt actuellement applicable à Genkyotex SA est le taux en vigueur en France, soit 28%. Ce taux diminuera progressivement à compter de 2018 pour atteindre 25% à compter de 2022.
- 54 547 K€ (61 469 KCHF) en Suisse dont :
 - 9 575 K€ (10 790 KCHF) nés en 2018 et expirant en 2026 ;
 - 3 350 K€ (3 775 KCHF) nés en 2017 et expirant en 2025 ;
 - 11 412 K€ (12 860 KCHF) nés en 2015 et expirant en 2023 ;
 - 13 759 K€ (15 505 KCHF) nés en 2014 et expirant en 2022 ;
 - 11 958 K€ (13 476 KCHF) nés en 2013 et expirant en 2021 ;
 - 4 493 K€ (5 063 KCHF) nés en 2012 et expirant en 2020.
 Le taux d'imposition sur les résultats applicables à Genkyotex Suisse SA est le taux actuellement applicable dans le Canton de Genève de 24%.

Des actifs d'impôts différés 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 application de ce principe, aucun impôt différé actif n'est comptabilisé dans les comptes de la Société au-delà des impôts différés passifs.

9.1.1.6. Résultat par action

RESULTAT PAR ACTION	31/12/2018	31/12/2017
	Actions ordinaires	Actions ordinaires
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour les exercices présentés (1)	78 075 148	66 107 073
Résultat net de la période - part attribuable aux actionnaires de la société mère (en K€)	(11 417)	(25 773)
Résultat de base par action (€ / action)	(0,15)	(0,39)
Résultat dilué par action (€ / action)	(0,15)	(0,39)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation ajusté de l'effet du regroupement d'actions de début 2019 (2)	7 807 515	6 610 707
Résultat net de la période - part attribuable aux actionnaires de la société mère (en K€)	(11 417)	(25 773)
Résultat de base par action (€ / action)	(1,46)	(3,90)
Résultat dilué par action (€ / action)	(1,46)	(3,90)

(1) Compte tenu que Genkyotex Suisse SA a été considérée comme l'acquéreur sur le plan comptable au regard de la norme IFRS 10 (cf. note 2.2), le résultat par action au 31 décembre 2017 tient compte

du nombre moyen pondéré d'actions de Genkyotex Suisse SA pour la période du 1^{er} janvier au 28 février 2017 et du nombre moyen pondéré d'actions de Genkyotex SA pour la période du 1^{er} mars au 31 décembre 2017.

(2) Le 24 janvier 2019, le conseil d'administration de la Société a décidé de mettre en œuvre le regroupement des actions par voie d'échange de 10 actions existantes contre 1 action nouvelle, approuvé par les actionnaires de la Société lors de l'Assemblée Générale Extraordinaire du 24 janvier 2019. Ainsi, le nombre moyen pondéré d'actions proforma a été divisé par 10.

9.1.2. Analyse du bilan

9.1.2.1. Actifs non courants

ACTIFS NON COURANTS (Montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Immobilisations incorporelles	9 653	10 221
Immobilisations corporelles	31	51
Actifs financiers non courants	45	64
Total actifs non courants	9 729	10 336

Les immobilisations incorporelles sont constituées du contrat SILL, contrat valorisé dans le cadre de l'acquisition de Genkyotex SA, société acquise du point de vue comptable. La juste-valeur estimée du contrat SILL et des extensions a été calculée sur la base de la méthode des flux de trésorerie actualisés (DCF) ajustés d'une probabilité d'occurrence. La juste valeur de ce contrat a été estimée à 10 697 K€ et est amortie linéairement sur la durée de vie du plan d'affaires utilisée pour la valorisation initiale du contrat (2017-2035 correspondant à la durée de vie du brevet dont la licence a été concédée à SILL).

Les immobilisations corporelles sont principalement constituées de matériel et outillages de laboratoire.

Les actifs financiers non courants sont constitués de la réserve de trésorerie du contrat de liquidité et de cautions.

9.1.2.2. Actifs courants

ACTIFS COURANTS (Montants en euros)	31/12/2018	31/12/2017
Autres créances	2 156	1 932
Actifs financiers courants	-	3 280
Trésorerie et équivalents de trésorerie	10 309	11 345
Total actifs courants	12 465	16 557

Les autres créances incluent principalement :

- les créances de crédits impôts recherche (893 K€ en 2018 contre 558 K€ en 2017) et dont le remboursement est intervenu ou doit intervenir au cours de l'exercice suivant) ;
- la TVA déductible et les crédits de TVA pour un total de 345 K€ en 2018 contre 227 K€ en 2017 ;

- les avoirs à recevoir, avances et acomptes versés pour 612 K€ en 2018 (contre 637 K€ en 2017) et concernant essentiellement les acomptes versés à la société de recherche sous contrat (*Contract Research Organization – CRO*) en charge des études.
- les charges constatées d'avance se rapportant à des charges courantes.

Les actifs financiers courants au 31 décembre 2017 correspondent à un contrat de capitalisation d'une valeur de 3 280 K€. Ce dernier a fait l'objet d'un remboursement au cours de l'exercice 2018.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie sont composés de comptes bancaires et de placements ayant une échéance initiale de moins de trois mois.

9.1.2.3. Capitaux propres

CAPITAUX PROPRES (Montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Capital	7 935	7 785
Bons de participation	-	-
Primes d'émission et d'apport	124 183	162 015
Réserve de conversion	(2 361)	(2 258)
Autres éléments du résultat global	(514)	(316)
Réserves - part de groupe	(103 383)	(117 917)
Résultat - part de groupe	(11 417)	(25 773)
Capitaux propres, part du Groupe	14 442	23 535
Intérêts ne conférant pas le contrôle	-	-
Total des capitaux propres	14 442	23 535

Le capital social au 31 décembre 2018 est fixé à 7 934 762,10 € et est divisé en 79 347 621 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,10 €.

La variation des capitaux propres au cours de l'exercice 2017 correspond essentiellement à :

- L'effet de l'acquisition de Genkyotex SA, entité acquise du point de vue comptable par Genkyotex Suisse SA pour 33 476 K€ ;
- La perte de l'exercice 2017 pour - 25 773 K€.

La variation des capitaux propres au cours de l'exercice 2018 correspond essentiellement à :

- L'apurement du report à nouveau déficitaire pour 39 572 K€ sur les primes d'émission et d'apports
- La conversion des obligations convertibles pour 1 890 K€ ;
- La perte de l'exercice 2018 pour - 11 417 K€.

Se reporter au tableau de variation des capitaux propres présenté dans les comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant à la section 20.1 du Document de référence.

9.1.2.4. Passifs non courants

PASSIFS NON COURANTS (Montants en K€)	31/12/2017	31/12/2017
Engagements envers le personnel	996	822
Dettes financières non courantes	-	115
Total passifs non courants	996	937

Les engagements envers le personnel sont constitués de l'engagement relatif aux prestations définies au titre du 2^e pilier du régime de retraite suisse et de la provision pour indemnités de départ en retraite pour les salariés relevant du régime français.

Les dettes financières non courantes comprennent pour l'exercice 2017 la part non courante des avances remboursables.

Se référer à la section 10.1 pour plus d'informations sur les sources de financement du Groupe.

9.1.2.5. Passifs courants

PASSIFS COURANTS (Montants en K€)	31/12/2017	31/12/2017
Dettes financières courantes	3 641	288
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 114	1 312
Autres dettes courantes	903	820
Total passifs courants	6 757	2 421

Les dettes financières courantes incluent essentiellement l'emprunt obligataire pour 3 510 K€ en 2018 (nul en 2017) et la part courante des avances remboursables (118 K€ en 2018 contre 287 K€ en 2017).

Se référer à la section 10.1 pour plus d'informations sur les sources de financement du Groupe.

9.2. ACTIVITE DES SOCIETES DU GROUPE AU COURS DES DEUX DERNIERS EXERCICES

9.2.1. Résultat de la Société Genkyotex SA

Le compte de résultat statutaire de la société Genkyotex SA se présente de la façon suivante :

GENKYOTEX SA (Montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Produits d'exploitation	7 228	5 703
<i>dont chiffres d'affaires</i>	6 456	4 765
Charges d'exploitation	(8 384)	(8 563)
Résultat d'exploitation	(1 156)	(2 860)
Résultat financier	288	(123)
Résultat exceptionnel	(20)	(332)
Impôt sur les sociétés	892	22
Résultat net	5	(3 292)

Les produits d'exploitation se sont élevés à 7 228 K€ en 2018 contre 5 703 K€ en 2017, soit une hausse de 1 525 K€ s'expliquant principalement par :

- Un chiffre d'affaires en progression de 1 691 K€. Le chiffre d'affaires est essentiellement réalisé avec la filiale Genkyotex Suisse SA en 2017 et 2018.
- Le paiement initial de 750 K€ comptabilisé au cours du 1^{er} semestre 2018, suite à la signature en 2018 de l'extension de l'accord de licence pour la plateforme Vaxiclase avec l'entreprise pharmaceutique Serum Institute of India Ltd. (SIIL) ;
- Une reprise de provision constatée en 2017 pour 720 K€ suite à la fin de la restructuration de la Société au cours de l'exercice 2017 (coût des indemnités transactionnelles de la 2^e phase de licenciement économique collectif pour 688 K€ et de coûts de remise en état de locaux pour 32 K€). Aucune reprise de provision similaire n'a été constatée en 2018.

Les charges d'exploitation se sont élevées à 8 384 K€ en 2018 contre 8 563 K€ en 2017, soit une baisse de 179 K€.

Le résultat d'exploitation s'élève ainsi à -1 156 K€ au 31 décembre 2018 contre -2 860 K€ au 31 décembre 2017.

Le résultat financier s'élève à 288 K€ au 31 décembre 2018 contre - 123 K€ au 31 décembre 2017. En 2018, il comprend essentiellement la plus-value réalisée lors du rachat du contrat de capitalisation pour 331 K€. En 2017, il est essentiellement constitué du mali lié à la fusion avec la société Genkyotex Innovation SAS.

Le résultat exceptionnel ressort à - 20 K€ au 31 décembre 2018 contre -332 K€ au 31 décembre 2017. Sur l'exercice 2017, il est essentiellement constitué d'indemnités de résiliation encourues dans le cadre de la restructuration de la Société (résiliation de baux commerciaux) et de sorties d'immobilisations.

Après prise en compte d'un crédit d'impôt recherche de - 893 K€, le résultat net s'établit à +5 K€ au 31 décembre 2018 contre - 3 293 K€ au 31 décembre 2017.

9.2.2. Activité des filiales

La société Genkyotex Suisse SA est la seule filiale de Genkyotex SA au 31 décembre 2018, dont les comptes statutaires synthétiques se présentent de la façon suivante :

GENKYOTEX SUISSE SA (Montants en K€*)	31/12/2018	31/12/2017
Produits d'exploitation	14	2
<i>dont chiffres d'affaires</i>	-	-
Charges d'exploitation	(9 626)	(8 783)
Résultat d'exploitation	(9 612)	(8 781)
Résultat financier	279	5 385
Résultat exceptionnel	-	-
Impôt sur les sociétés	(10)	(1)
Résultat net	(9 343)	(3 397)

**converti au taux moyen EUR/CHF de la période*

Les charges d'exploitation se sont élevées à -9 626 K€ au 31 décembre 2018 contre -8 783 K€ au 31 décembre 2017 soit une hausse de 843 K€ (1 219 K€ à taux de change constant) s'expliquant principalement par :

- Une augmentation des frais de recherche de 1 203 K€ (1 491 K€ à taux de change constant) et lié principalement aux coûts facturés par Genkyotex SA dans le cadre du contrat de prestation de service de recherche et de développement mis en place entre les sociétés
- Une diminution des frais généraux et administratifs (y compris coûts de transactions) de 290 K€ (272 K€ à taux de change constant) due aux frais supportés par la Société dans le cadre du rapprochement stratégique avec Genkyotex SA en 2017.

Le résultat financier s'élève à 279 K€ au 31 décembre 2018 contre 5 385 K€ au 31 décembre 2017.

Au 31 décembre 2017, il était essentiellement constitué de gains de change pour 2 704 K€ et du produit de la vente des titres de Genkyotex Innovation SAS à Genkyotex SA pour 2 544 K€.

Le résultat net ressort à - 9 343 K€ au 31 décembre 2018 contre -3 397 K€ au 31 décembre 2017.

10. TRESORERIE ET CAPITAUX

Le lecteur est invité à se reporter également aux notes 7 et 9 en annexe des comptes consolidés établis en normes IFRS figurant à la section 20.1 du présent Document de Référence.

10.1. INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT

10.1.1. Financement par le capital

Le tableau ci-dessous synthétise les principales augmentations de capital en valeur de Genkyotex SA (anciennement dénommée Genticiel SA) jusqu'à la date du présent Document de référence :

Périodes	Montants bruts levés en K€	Opérations
2001	49	Apport des fondateurs
2003 - 2008	3 163	Augmentation de capital
2008 - 2010	516	Augmentation de capital (actions de préférences P1)
2013	8 357	Augmentation de capital (actions de préférences P3 et P5)
2014	3 246	Exercice de BSA Closing 2
2014	34 670	Introduction en bourse
2014	2 452	Augmentation de capital (conversion de l'emprunt obligataire du 7 mars 2014)
2015-2016	408	Exercice de BSPCE
2017	120 000	Augmentation de capital de 62 279 951 actions nouvelles à un prix de souscription de 1,9268 euro chacune en rémunération de l'apport en nature des titres de Genkyotex Suisse SA
2018	1 750	Conversion des obligations Yorkville
2019	700	Conversion des obligations Yorkville
Total	175 311	

10.1.2. Financement par avances remboursables

La Société a bénéficié de plusieurs avances remboursables dont les avances détaillées ci-après ont été remboursées au cours de l'exercice 2018 ou sont en cours de remboursement au 31 décembre 2018.

Le 9 mars 2011, la société Genkyotex SA (anciennement dénommée Genticiel SA) a obtenu d'OSEO une avance remboursable de 1 500 K€ pour le « développement et essais cliniques d'un vaccin thérapeutique contre le cancer et les lésions précancéreuses du col de l'utérus causées par le papillomavirus humain (HPV) ». Suite au succès du projet, cette avance a fait l'objet d'un remboursement au moyen de versements trimestriels déterminés entre 2013 et 2017. Le dernier remboursement a été réalisé en juin 2017.

Le 11 janvier 2013, la société Genkyotex SA (anciennement dénommée Genticiel SA) a obtenu d'OSEO une avance remboursable d'un maximum de 849 K€ pour « l'extension des études cliniques de phase 1 du projet ProCervix (GTL001) ». Suite au constat de l'achèvement du programme et obtention de l'état récapitulatif des dépenses engagées sur le projet financé par OSEO, l'avance remboursable a été

réduite compte tenu d'un montant de dépenses inférieur au montant prévisionnel et ainsi ramenée à 812 K€. Cette avance fait l'objet d'un remboursement au moyen de versements trimestriels déterminés entre 2014 et 2019. Au 31 décembre 2018, la dette résiduelle au titre de cette avance remboursable s'élève à 119 K€.

10.1.3. Financement par le crédit d'impôt recherche

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis sa création. Le crédit d'impôt recherche (« CIR ») déclaré au titre de l'exercice 2017 (558 K€) a été remboursé au cours de l'exercice 2018.

Le CIR déclaré par le Groupe au titre de l'exercice 2018 s'élève à 893 K€.

10.2. FLUX DE TRESORERIE

Les informations ci-après sont issues des comptes consolidés figurant à la section 20.1 du présent Document de Référence. Il est précisé que dans le cadre du rapprochement avec le groupe Genkyotex Suisse, Genkyotex Suisse SA a été considérée comme l'acquéreur sur le plan comptable. Ainsi, les informations présentées au titre de l'exercice 2017 sont relatives au groupe Genkyotex Suisse pour les 12 mois.

10.2.1. Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles s'élève à 8 866 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 contre 9 363 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2017. Cette consommation de trésorerie est essentiellement liée aux activités de recherche de la Société.

10.2.2. Flux de trésorerie liés aux activités d'investissements

La trésorerie générée par les activités d'investissement s'élève à 3 279 K€ pour l'exercice clos au 31 décembre 2018 contre 7 590 K€ pour l'exercice clos le 31 décembre 2017.

Les flux de trésorerie générés en 2018 sont principalement liés au rachat du contrat de capitalisation pour 3 283 K€

Les flux de trésorerie générés en 2017 sont essentiellement liés à la trésorerie apportée par Genkyotex SA (anciennement dénommée Genticel SA), société acquise du point de vue comptable, pour 3 587 K€ et à la démobilitation de comptes à terme pour 4 000 K€.

10.2.3. Flux de trésorerie liés aux activités de financement

Les flux de trésorerie liés aux opérations de financement se présentent comme suit pour les exercices présentés :

FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES DE FINANCEMENT (Montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Augmentation de capital nette des conversions d'emprunts	-	-
Emission de bons de participation de Genkyotex Suisse SA	-	159
Frais d'augmentation de capital	-	(32)
Remboursement d'avances	(291)	(384)
Emission d'emprunt obligataire	4 658	-
Emission de BSA	242	-
Achat/vente de bons de participation de Genkyotex Suisse SA à des salariés	-	9
Flux de trésorerie liés aux activités de financement	4 609	(248)

Le 20 août 2018, la Société a signé un contrat d'obligations convertibles en actions assorties de bons de souscriptions d'actions (« OCABSA ») avec YA II PN Ltd (« YORKVILLE ») permettant une levée de fonds potentielle de 7,5 M€, à la discrétion de la Société.

Cet emprunt est composé de deux tranches :

- Une première tranche de 500 OCA d'un montant nominal de 5 M€ (à la date de signature) ;
- Une deuxième tranche de 250 OCA d'un montant nominal de 2,5 M€ est devenue caduque le 23 novembre 2018.

Se reporter à la note 9.2 Emprunts obligataires présentée dans les comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant à la section 20.1 du Document de référence.

10.3. CONDITIONS D'EMPRUNT ET STRUCTURE DE FINANCEMENT

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

10.4. RESTRICTIONS EVENTUELLES A L'UTILISATION DES CAPITAUX

Néant.

10.5. SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES POUR LES INVESTISSEMENTS FUTURS

A la Date du Document de référence, la Société dispose des ressources suffisantes en trésorerie pour obtenir la preuve de concept dans la fibrose (étude PBC en cours avec le GKT831 – voir section 6.7.3.1 du Document de référence), avancer le développement de son second composé le GKT771 (voir section 6.8 du Document de référence) et poursuivre ses programmes de recherche jusqu'à avril 2020 (voir note 2.1 des états financiers consolidés présentés en section 20.1 du présent document de référence).

Afin de financer son développement et ses investissements futurs, la Société pourrait avoir recours à des financements par le capital et/ou à des souscriptions d'emprunts.

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

L'activité de la Société consiste à découvrir, caractériser et développer des candidat-médicaments.

L'essentiel des ressources de Genkyotex est consacré aux activités de recherche et développement permettant à la Société de disposer à ce jour d'une plateforme technologique offrant le potentiel de générer des thérapies innovantes pour des maladies multifactorielles comme la fibrose, les douleurs inflammatoires ou encore le cancer.

Le portefeuille de brevets de la Société comporte des demandes de brevets en cours d'examen et des brevets délivrés aux Etats-Unis et dans d'autres pays.

11.1. BREVETS ET DEMANDES DE BREVETS

Propriété intellectuelle

Le succès commercial de la Société dépendra, en partie, de l'obtention et du maintien de brevets, de secrets commerciaux et de propriété intellectuelle et de la protection de la propriété de sa technologie, de ses candidat-médicaments actuels et futurs et des méthodes utilisées pour les développer et les produire.

Brevets liés à l'activité NOX

Ainsi, à la suite d'une évaluation en recherche à travers des campagnes de criblage de molécules commerciales, puis le développement de nouvelles entités chimiques par le biais d'étude de chimie médicinale, des études ADME, pharmacocinétique et de toxicologie *in vitro* et *in vivo*, Genkyotex a soumis plusieurs familles de brevets notamment aux Etats-Unis, en Europe et au Japon, couvrant de nouvelles entités moléculaires, inhibiteurs sélectifs des NADPH oxydases, ou NOX (voir Tableau 1.1 ci-dessous).

Familles de brevets	Nom	Titulaire(s)	Statut
P1145	Pyrazolo pyridine derivatives as NADPH oxidase inhibitors	Genkyotex	
P1148	Tetrahydroindole derivatives as NADPH oxidase inhibitors	Genkyotex	
P1181	Pyrazolo pyridine derivatives as NADPH oxidase inhibitors	Genkyotex	
P1182	Pyrazolo pyridine derivatives as NADPH oxidase inhibitors	Genkyotex	
P1183	Pyrazolo pyridine derivatives as NADPH oxidase inhibitors	Genkyotex	
P1184	Pyrazolo pyridine derivatives as NADPH oxidase inhibitors	Genkyotex	
P1253	Pyrazoline dione derivatives as NADPH oxidase inhibitors	Genkyotex	
P1268	Pyrazolo piperidine-series F	Genkyotex	Abandonnée
P1269	Pyrazolo piperidine-series G	Genkyotex	Abandonnée
P1471	Use of NOX4 inhibitors in the treatment of osteoporosis	Genkyotex	Abandonnée dans certains territoires
P1652	Erectile dysfunction	Genkyotex	Abandonnée
P1862	Amido thiadiazoles as NADPH oxidase inhibitors	Genkyotex	
P1887	Process for the preparation	Genkyotex	Abandonnée

Tableau 1.1 : Tableau récapitulatif des brevets détenus par la société Genkyotex.

Les différentes familles de brevets couvrent 6 différents chémotypes, le plus avancé en développement celui des Pyrazolo pyridines.

Les premières demandes de brevet portent sur deux séries chimiques (P1148 & P1145) identifiées tôt dans le processus de criblage de molécules commerciales (librairies) et l'une des deux séries (Pyrazolo pyridines) a ensuite été sélectionnée pour l'identification d'une molécule d'intérêt pour le développement clinique (GKT136901) et comme point de départ pour des développements futurs de nouvelles entités chimiques sur la base de variations structurales ciblées autour du motif des Pyrazolo pyridines.

Ces développements ont conduit à l'identification d'une nouvelle molécule d'intérêt pour le développement clinique (GKT137831) ainsi que d'autres molécules actives. Ces nouvelles molécules ayant toutes été développées après le dépôt de la demande de base couvrant l'utilisation thérapeutique des Pyrazolopyridines initialement identifiées, une stratégie de protection autour de chacune des variations structurales ciblées sur le motif Pyrazolopyridines a été mise en place (« clustering ») avant la publication de la demande de base couvrant l'utilisation thérapeutique des Pyrazolopyridines initialement identifiées et les demandes de brevet correspondantes ont été déposées le même jour (P1181-P1184), l'une couvrant spécifiquement le candidat clinique GKT831 (P1184).

De nouvelles variations structurales autour du motif Pyrazolo pyridines, le développement de nouveaux inhibiteurs sélectifs et la caractérisation de formes polymorphes du composé clinique ont été couvertes par des demandes ultérieures (P1253, P1268, P1269 et P1471).

Le développement de nouveaux inhibiteurs, spécifiques de l'isoforme NOX1 a également conduit au développement d'une nouvelle série chimique distincte (amidothiazoles).

Ces développements ont fait l'objet de dépôt de demandes de brevet et la Société dépose régulièrement de telles demandes afin de protéger ses candidat-médicaments et ses procédés technologiques.

Politique de protection de la propriété intellectuelle

Brevets liés à la plate-forme Vaxiclase et autres (portefeuille de Brevet ex-Gentice)

La politique de Genkyotex vis-à-vis du portefeuille de brevet originaire de Gentice est d'entretenir et conserver la propriété industrielle sujets des licences actuellement en vigueur, notamment avec l'Institut Pasteur et avec le Serum Institute of India Private Ltd (Serum Institute).

A ce jour, les principaux brevets et demandes de brevets détenus par la Société sont de trois natures (ci-après ensemble les « **Brevets** ») :

- les brevets dont la Société est seule propriétaire (voir la section 11.1.2 ci-après) ;
- les brevets dont la Société est copropriétaire (voir la section 11.1.3 ci-après) ; et
- les brevets détenus en licence (voir la section 11.1.4 ci-après).

Quatre familles de brevets dont Genkyotex est seule propriétaire protègent (i) d'autres utilisations des vaccins basés sur CyaA (2 familles), (ii) la nouvelle plateforme Vaxiclase (1 famille) et (iii) le vaccin multivalent HPV de seconde génération (1 famille).

L'ensemble de ce portefeuille de Brevets a pour objet notamment de permettre à Genkyotex de conserver l'exclusivité d'utilisation de ses plateformes et des produits associés octroyés en licence à des partenaires actuels et futurs.

Le tableau ci-dessous récapitule de manière synthétique les familles de brevets et demandes de brevets originaires de l'ex-Genticeil :

Produits candidats de Genticeil	Familles de brevets / demandes de brevets	Droits de Genticeil sur la famille de brevets / demandes de brevets en question
<i>ProCervix</i>	<p>Sixième famille : protéine CyaA-HPV recombinante</p> <p>Septième famille : polypeptide(s) porté(s) par CyaA et utilisation pour induire des réponses immunes thérapeutiques et prophylactiques</p> <p>Onzième famille : vaccin immunothérapeutique comprenant les protéines E7 d'HPV16 et HPV18 fusionnées à CyaA for être utilisé chez des sujets infectés par HPV</p>	<p>Contrat de licence du 31 juillet 2008 entre l'Institut Pasteur et Genticeil (actuellement Genkyotex) amendé par avenants n°1 et n°2 en date des 23 octobre 2009 et 4 mai 2010 (voir le chapitre 22.1 du Document de Référence 2014 ainsi qu'à la note 22.4 aux comptes IFRS de Genticeil au 31 décembre 2015).</p> <p>Propriété de Genkyotex</p> <p>Propriété de Genkyotex</p>
<i>Technologie Vaxicase</i>	Huitième famille : protéines chimériques basées sur CyaA comprenant un polypeptide hétérologue et leur utilisation pour l'induction de réponses immunes	Propriété de Genkyotex
<i>Multivalent HPV</i>	Neuvième famille : protéines chimériques HPV/CyaA-et leur utilisation pour l'induction de réponses immunes contre l'infection par HPV	Propriété de Genkyotex

11.1.1. Nature et couverture des brevets

Les brevets accordés et les demandes de brevets en cours sont une image fidèle des travaux de recherche et développement et du rythme de la R&D de Genkyotex.

Par ailleurs, les Brevets listés dans les tableaux ci-après (voir les sections 11.1.2 à 11.1.3 ci-après) sont fondés sur la mise en évidence des propriétés particulières de la protéine adénylcyclase, originellement produite par les bactéries *Bordetella*, qui ont pour caractéristique de transporter et délivrer de manière ciblée des molécules d'intérêt à des cellules impliquées dans la réponse immunitaire lorsque cette combinaison (molécule d'intérêt + adénylcyclase) est administrée *in vivo*.

Dans ces conditions, les inventions objets des Brevets s'articulent autour de la conception de vecteurs à partir de l'adénylcyclase ou de formes modifiées de cette protéine et autour de la sélection de molécules d'intérêt, notamment d'intérêt thérapeutique, pouvant être administrées de façon ciblée, et donc efficacement, au système immunitaire.

Les Brevets visent en outre des applications thérapeutiques dans le domaine du traitement des infections virales, par exemple des infections par des papillomavirus et, pour certains, définissent des candidats vaccins pour des traitements immunothérapeutiques des cancers, en particulier dans le domaine des cancers associés à des infections par des papillomavirus.

11.1.2. Brevets et demandes de brevets dont Genkyotex est seule propriétaire

Brevets liés aux NOX

Tableau détaillant le brevet P1148 relatif à la famille des Tetrahydroindole derivatives comme inhibiteurs des NADPH oxydases.

P1148: TETRAHYDROINDOLE DERIVATIVES AS NADPH OXIDASE INHIBITORS						
Titulaire : Genkyotex						
Référence	Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de délivrance	Date de priorité et durée max.	Statut
P1148PC00	PCT	PCT/EP2008/053704 3/28/2008	2008/116926 10/2/2008			Entrée en Phase nationale effectuée
P1148EP00	EP	07109561.6 6/4/2007	2000176 12/10/2008			Abandonnée- Priorité- revendiquée
P1148EP01	EP	08718308.3 3/28/2008	2139472 1/6/2010	2139472 13/06/16	3/28/2007 3/28/2028	Brevet délivré et validé en CH, GB, DE, ES, FR, IT. Pas d'opposition
P1148US00	US	60/908,414 3/28/2007				Expirée- Priorité- revendiquée
P1148US01	US	12/532,567 3/28/2008	2010/0120749 5/13/2010	8,288,432 10/16/2012	3/28/2007 4/9/2029	Brevet délivré

Tableau détaillant le brevet P1145 relatif à la famille des Pyrazolo pyridine derivatives comme inhibiteurs des NADPH oxydases.

P1145: PYRAZOLO PYRIDINE DERIVATIVES AS NADPH OXIDASE INHIBITORS						
Titulaire : GenKyoTex						
Référence	Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de délivrance	Date de priorité et durée max.	Statut
P1145PC00	PCT	PCT/EP2008/053390 3/20/2008	2008/113856 9/25/2010			Entrée en Phase nationale effectuée
P1145AU00	AU	2008228186 3/20/2008		2008228186 11/29/2012	3/22/2007 3/20/2028	Brevet délivré
P1145BR00	BR	PI0808824-1 3/20/2008			3/22/2007 3/20/2028	Pendante-Requête d'examen déposée. Attente rapport de l'examineur
P1145CA00	CA	2,676,954 3/20/2008		2,676,954 1/12/2016	3/22/2007 3/20/2028	Brevet délivré
P1145CN00	CN	200880009282.4 3/20/2008	101686967 3/31/2010	ZL200880009282.4 19/08/15	3/22/2007 3/20/2028	Brevet délivré
P1145CN01	CN	201510477495.1 3/20/2008	105061422 11/18/2015		3/22/2007 3/20/2028	Pendante. Examen en cours
P1145EP00	EP	07109555.8 6/4/2007	2002835 12/17/2008			Abandonnée- Priorité- revendiquée
P1145EP01	EP	08718102.0 3/20/2008	2139477 1/6/2010	2139477 12/12/2012	3/22/2007 3/20/2028	Brevet délivré et validé dans tous les pays majeurs membres de l'EPC. Pas d'opposition

P1145: PYRAZOLO PYRIDINE DERIVATIVES AS NADPH OXIDASE INHIBITORS						
Titulaire : GenKyoTex						
Référence	Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de délivrance	Date de priorité et durée max.	Statut
P1145EP02	EP	12187254.3 3/20/2008	2545918 1/16/2013	2545918 8/6/2014	3/22/2007 3/20/2028	Brevet délivré et validé dans tous les pays majeurs membres de l'EPC. Pas d'opposition
P1145HK00	HK	10108322 3/20/2008	1141734A 11/19/2010	16/12/25 19/02/16	3/22/2007 3/20/2028	Brevet délivré sur la base du brevet Chinois CN00
P1145HK01	HK	12187254.3 3/20/2008	1179871A 10/11/2013	1179871 11/14/2014	3/22/2007 3/20/2028	Brevet délivré sur la base du brevet Européen divisionnaire EP02
P1145IL00	IL	201009 3/20/2008		201009 01/07/16	3/22/2007 3/20/2028	Brevet délivré
P1145IN00	IN	3064/KOLNP/2009 3/20/2008			3/22/2007 3/20/2028	Brevet accepté après procédure orale. Attente de la Notification de délivrance
P1145JP00	JP	2009-554036 3/20/2008	2010-521522A 6/24/2010	5715340 20/03/15	3/22/2007 3/20/2028	Brevet délivré
P1145JP01	JP	2015-050104 3/20/2008		6047189 25/11/16	3/22/2007 3/20/2028	Brevet délivré
P1145US00	US	60/896,284 3/22/2007				Abandonnée- Priorité-revendiquée
P1145US01	US	12/532,336 3/20/2008	2010/0048560 2/25/2010	8,389,518 3/5/2013	3/22/2007 4/12/2028	Brevet délivré. Terme étendu de 23 jours jusqu'au 12 Avril, 2028
P1145US02	US	13/734,205 3/20/2008	2013123256 5/16/2013	9,073,919 07/07/2015	3/22/2007 3/20/2028	Brevet délivré

Tableau détaillant le brevet P1181 relatif à la famille des Pyrazolo pyridine derivatives comme inhibiteurs des NADPH oxydases.

P1181: PYRAZOLO PYRIDINE DERIVATIVES AS NADPH OXIDASE INHIBITORS						
Titulaire : Genkyotex						
Référence	Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de délivrance	Date de priorité et durée max.	Statut
P1181PC00	PCT	PCT/IB2009/054148 9/22/2009	2010/035217 4/1/2010			Entrée en Phase nationale effectuée
P1181AU00	AU	2009298004 9/22/2009	4/1/2010	2009298004 5/1/2014	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1181BR00	BR	PI0919329-4 9/22/2009	4/1/2010		9/23/2008 9/22/2029	Pendante-Requête d'examen déposée. Attente rapport de l'examinateur
P1181CA00	CA	2,737,457 9/22/2009	4/1/2010	2,737,457 31/10/2017	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1181CN00	CN	200980133740.X 9/22/2009	4/1/2010	ZL200980133740.X 4/22/2015	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1181EP00	EP	08164847.9 9/23/2008	2166008 3/24/2010			Abandonnée- Priorité-revendiquée

P1181: PYRAZOLO PYRIDINE DERIVATIVES AS NADPH OXIDASE INHIBITORS						
Titulaire : Genkyotex						
Référence	Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de délivrance	Date de priorité et durée max.	Statut
P1181EP01	EP	9815760.5 9/22/2009	2344493 4/1/2010	2344493 1/6/2016	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré et validé en CH, GB, DE, ES, FR, IT. Pas d'opposition
P1181HK00	HK	11113479.0 12/14/2011	1159096 7/27/2012	1159096 12/24/2015	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré sur la base du brevet Chinois CN00
P1181IL00	IL	211889 9/22/2009	4/1/2010	211889 11/1/2016	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1181IN00	IN	1168/KOLNP/2011 9/22/2009	4/1/2010		9/23/2008 9/22/2029	Pendante-Procédure orale. Attente rapport de l'examinateur
P1181JP00	JP	2011-527463 9/22/2009	2012- 502978A 2/2/2012	5666454 12/19/2014	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1181KR00	KR	10-2011-7006129 9/22/2009	10-2011- 0056387 6/9/2012	10-1703360 31.01.2017	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1181RU00	RU	20111116227 9/22/2009	10/27/2012	2569303 10/27/2015	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1181US00	US	13/120,435 9/22/2009	2011- 0172266 7/14/2011	8,481,562 7/9/2013	9/23/2008 3/20/2028	Brevet délivré
P1181US01	US	13/935,667 9/22/2009	2013- 0296362 11/7/2013	8,940,760 1/27/2015	9/23/2008 3/20/2028	Brevet délivré

Tableau détaillant le brevet P1182 relatif à la famille des Pyrazolo pyridine derivatives comme inhibiteurs des NADPH oxydases.

P1182: PYRAZOLO PYRIDINE DERIVATIVES AS NADPH OXIDASE INHIBITORS						
Titulaire : Genkyotex						
Référence	Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de délivrance	Date de priorité et durée max.	Statut
P1182PC00	PCT	PCT/IB2009/054150 9/23/2008	2010/035219 4/1/2010			Entrée en Phase nationale effectuée
P1182AU00	AU	2009298006 9/22/2009	4/1/2010	2009298006 6/19/2014	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1182BR00	BR	PI0919328-6 9/22/2009	4/1/2010		9/23/2008 9/22/2029	Pendante-Requête d'examen déposée. Attente rapport de l'examinateur
P1182CA00	CA	2,737,894 9/22/2009	4/1/2010		9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1182CN00	CN	200980133744.8 9/22/2009	4/1/2010	ZL200980133744.8 5/18/2016	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1182CN01	CN	201610239497.1 9/22/2009			9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1182EP00	EP	08164853.7 9/23/2008	2165707 3/24/2010			Abandonnée- Priorité-revendiquée
P1182EP01	EP	9787268.3 9/22/2009	4/1/2010	2349261 8/14/2013	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré et validé dans tous les états membres. Pas d'opposition

P1182: PYRAZOLO PYRIDINE DERIVATIVES AS NADPH OXIDASE INHIBITORS						
Titulaire : Genkyotex						
Référence	Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de délivrance	Date de priorité et durée max.	Statut
P1182EP02	EP	13177370.7 9/22/2009		2674160 10/28/2015	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré et validé en CH, GB, DE, ES, FR, IT. Pas d'opposition.
P1182HK00	HK	11113465.6 9/22/2009	1158948 7/27/2012		9/23/2008 9/22/2029	Extension sur la base du brevet chinois on CN00 déposée. Brevet délivré
P1182HK01	HK	14105625.6 9/22/2009		1193974 8/5/2016	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré sur la base du brevet Européen EP02
P1182IL00	IL	211890 9/22/2009	4/1/2010		9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1182IN00	IN	1005/KOLNP/2011 9/22/2009	4/1/2010		9/23/2008 9/22/2029	Pendante-Requête d'examen déposée. Attente rapport de l'examineur
P1182JP00	JP	2011-527464 9/22/2009	2012- 502979A 2/2/2012	5700836 2/27/2015	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1182KR00	KR	10-2011-7006132 9/22/2009	10-2011- 0059719 6/3/2011	10-1703361 31/01/2017	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1182RU00	RU	2011116226 9/22/2009	10/27/2012	2532161 9/4/2014	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1182US00	US	13/120,436 9/22/2009	2011- 0178081 7/21/2011	8,455,485 6/4/2013	9/23/2008 3/20/2028	Brevet délivré
P1182US01	US	13/755,387 9/22/2009	20130143879 6/6/2013	9,012,449 4/21/2015	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré

Tableau détaillant le brevet P1183 relatif à la famille des Pyrazolo pyridine derivatives comme inhibiteurs des NADPH oxydases.

P1183: PYRAZOLO PYRIDINE DERIVATIVES AS NADPH OXIDASE INHIBITORS						
Titulaire : Genkyotex						
Référence	Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de délivrance	Date de priorité et durée max.	Statut
P1183PC00	PCT	PCT/IB2009/054155 9/22/2009	WO 2010/035220 4/1/2010			Entrée en Phase nationale effectuée
P1183AU00	AU	2009298007 9/22/2009	4/1/2010	2009298007 5/24/2014	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1183BR00	BR	PI0919331-6 9/22/2009	4/1/2010		9/23/2008 9/22/2029	Pendante-Requête d'examen déposée. Attente rapport de l'examineur
P1183CA00	CA	2,737,538 9/22/2009	4/1/2010		9/23/2008 9/22/2029	Demande de brevet acceptée
P1183CN00	CN	200980133736.3 9/22/2009	4/1/2010	200980133736.3 7/2/2014	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré

P1183: PYRAZOLO PYRIDINE DERIVATIVES AS NADPH OXIDASE INHIBITORS						
Titulaire : Genkyotex						
Référence	Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de délivrance	Date de priorité et durée max.	Statut
P1183EP00	EP	08164849.5 9/23/2008	2166009 3/24/2010			Abandonnée- revendiquée
P1183EP01	EP	9815761.3 9/22/2009	2342203 4/1/2010	2342203 11/4/2015	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré et validé en CH, GB, DE, ES, FR, IT. Pas d'opposition
P1183HK00	HK	11113467.4 9/22/2009	1159092 7/27/2012	1159092 3/13/2015	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré sur la base du brevet Chinois CN00
P1183IL00	IL	211891 9/22/2009	4/1/2010		9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1183IN00	IN	1165/KOLNP/2011 9/22/2009	4/1/2010		9/23/2008 9/22/2029	Procédure orale. Attente rapport de l'examineur
P1183JP00	JP	2011-527465 9/22/2009	2012-502980A 2/2/2012	5750372 3/22/2015	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1183KR00	KR	10-2011-7006133 9/22/2009	10-2011-0060901 6/8/2011	10-1716511 03.03.2017	9/23/2008 9/22/2029	Brevet accepté
P1183RU00	RU	2011116232 9/22/2009	10/27/2012	2548022 3/18/2015	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1183US00	US	13/120,438 9/22/2009	2011-0178082 7/21/2011	8,455,486 6/4/2013	9/23/2008 3/20/2028	Brevet délivré
P1183US01	US	13/755,617 9/22/2009	2013-0158027 6/20/2013	9,006,238 4/14/2015	9/23/2008 3/20/2028	Brevet délivré

Tableau détaillant le brevet P1184 relatif à la famille des Pyrazolo pyridine derivatives comme inhibiteurs des NADPH oxydases.

P1184: PYRAZOLO PYRIDINE DERIVATIVES AS NADPH OXIDASE INHIBITORS						
Titulaire : Genkyotex						
Référence	Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de délivrance	Date de priorité et durée max.	Statut
P1184PC00	PCT	PCT/IB2009/054156 9/22/2009	WO 2010/035221			Entrée en Phase nationale effectuée
P1184AU00	AU	2009298008 9/22/2009	4/1/2010	2009298008 10/29/2014	9/23/2008 22/09/29	Brevet délivré
P1184BR00	BR	PI0919330-8 9/22/2009	4/1/2010		9/23/2008 9/22/2029	Pendante-Requête d'examen déposée. Attente rapport de l'examineur
P1184CA00	CA	2,737,550 9/22/2009	4/1/2010		9/23/2008 9/22/2029	Pendante. Examen en cours
P1184CN00	CN	200980136710.4 9/22/2009	4/1/2010	200980136710.4 5/27/2015	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1184EP00	EP	08164857.8 9/23/2008	2166010 3/24/2010			Abandonnée- revendiquée

P1184: PYRAZOLO PYRIDINE DERIVATIVES AS NADPH OXIDASE INHIBITORS						
Titulaire : Genkyotex						
Référence	Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de délivrance	Date de priorité et durée max.	Statut
P1184EP01	EP	9787271.7 9/22/2009	2344492 4/1/2010	2344492 10/29/2014	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré. Pas d'opposition
P1184EP02	EP	14190340.1 9/22/2009	2860179 4/15/2015	2860179 14.03.2018	9/23/2008 9/22/2029	Brevet en instance de délivrance
P1184HK00	HK	11113702.9 9/22/2009	1159107 7/27/2012	1159107 12/24/2015	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré sur la base du brevet Chinois CN00
P1184HK01		15109065.4 9/22/2009	2860179 7/27/2012	1193974 7/8/2016	9/23/2008 9/22/2029	Extension demandée sur la base du brevet Européen EP02
P1184IL00	IL	211892 9/22/2009	4/1/2010		9/23/2008 9/22/2029	Demande de brevet acceptée
P1184IN00	IN	1040/KOLNP/2011 9/22/2009	4/1/2010		9/23/2008 9/22/2029	Pendante-Requête d'examen déposée. Attente rapport de l'examinateur
P1184JP00	JP	2011-527466 9/22/2009	2012-502981A 2/2/2012	5700837 2/27/2015	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1184JP01	JP	2014-254651 9/22/2009		5932008 5/13/2016	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1184KR00	KR	10-2011-7006134 9/22/2009	10-2011-0056387 5/25/2011		9/23/2008 9/22/2029	Abandonnée
P1184KR01	KR	10-2016-7033919 02/12/2016		10-1763096 24.07.2017	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1184KR02	KR			10-1789479 17/10/2017		Brevet délivré
P1184RU00	RU	201116230 9/22/2009	10/27/2012	2538041 11/17/2014	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1184US00	US	13/120,440 9/22/2009	2011-269757 4/1/2010	9,096,588 8/4/2015	9/23/2008 9/22/2029	Brevet délivré
P1184US01	US	14/750,019 6/25/2015		9,974,791 5/22/2018	9/23/2008	Brevet délivré.
P1184US02	US	15/959318			9/23/2008	Pendante.

Tableau détaillant le brevet P1253 relatif à la famille des Pyrazoline dione derivatives comme inhibiteurs des NADPH oxydases.

P1253: PYRAZOLINE DIONE DERIVATIVES AS NADPH OXIDASE INHIBITORS						
Titulaire : Genkyotex						
Référence	Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de délivrance	Date de priorité et durée max.	Statut
P1253PC00	PCT	PCT/IB2010/054329 9/27/2010	WO 2011/036651 3/31/2011			Entrée en Phase nationale effectuée
P1253AU00	AU	2010299487 9/27/2010		2010299847 7/7/2016	9/28/2009 9/27/2030	Brevet délivré

P1253: PYRAZOLINE DIONE DERIVATIVES AS NADPH OXIDASE INHIBITORS						
Titulaire : Genkyotex						
Référence	Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de délivrance	Date de priorité et durée max.	Statut
P1253BR00	BR	112012004208.4 9/27/2010			9/28/2009 9/27/2030	Pendante-Requête d'examen déposée. Attente rapport de l'examinateur
P1253CA00	CA	2,770.278 9/27/2010			9/28/2009 9/27/2030	Brevet accepté
P1253CN00	CN	201080041718.5 9/27/2010	102686590 9/19/2012	ZL 201080041718.5 9/16/2015	9/28/2009 9/27/2030	Brevet délivré
P1253EP00	EP	09171466.7 9/28/2009				Abandonnée- Priorité-revendiquée
P1253EP01	EP	10782688.5 9/27/2010	2483271 8/8/2012	2483271 16.08.2017	9/28/2009 9/27/2030	Brevet délivré et validé
P1253HK00	HK	12112534.4 9/27/2010	1171748A 4/5/2013	HK1171748 7/8/2016	9/28/2009 9/27/2030	Brevet délivré sur la base du brevet Chinois CN00
P1253IL00	IL	218814 9/27/2010			9/28/2009 9/27/2030	Pendante. Examen en cours
P1253IN00	IN	253/MUMNP/2012 9/27/2010			9/28/2009 9/27/2030	Pendante-Requête d'examen déposée. Attente rapport de l'examinateur
P1253JP00	JP	2012-530402 9/27/2010		5707406 3/6/2015	9/28/2009 9/27/2030	Brevet délivré
P1253KR00	KR	10-2012-7007664 9/27/2010		10-1791273 23/10/2017	9/28/2009 9/27/2030	Brevet délivré
P1253RU00	RU	2012117796 9/27/2010		2569855 11/3/2015	9/28/2009 9/27/2030	Brevet délivré
P1253US00	US	13/394,904 9/27/2010	2012- 0172352 7/3/2012	9,394,306 7/19/2016	9/28/2009 9/27/2030	Brevet délivré

Tableau détaillant le brevet P1862 relatif à la famille des Amido thiazoles comme inhibiteurs des NOX

P1862: AMIDO THIADIAZOLES AS NADPH INHIBITORS						
Titulaire : Genkyotex						
Référence	Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de délivrance	Date de priorité et durée max.	Statut
P1862EP00	EP	14198597.8 12/17/2014	12/17/2014			Abandonnée- Priorité-revendiquée
P1862PC00	PCT	PCT/IB2015/059659 12/16/2015	12/16/2015	14198597.8	12/17/2014 12/17/2035	Pendante & publiée le 23.06.2016. Entrée en phase nationale finalisée
P1862AU00	AU	2015365465 12/16/2015			12/17/2014 12/17/2035	Pendante. Requête d'examen déposée
P1862CA00	CA	2,971,357 12/16/2015			12/17/2014 12/17/2035	Pendante. Examen du le 16.12.2020

P1862: AMIDO THIADIAZOLES AS NADPH INHIBITORS						
Titulaire : Genkyotex						
P1862CA00	CN	201580074696.5 12/16/2015	107207489A 26/09/2017		12/17/2014 12/17/2035	Pendante. Examen en cours
P1862EP01	EP	15820629.2 12/16/2015	3233847 25/10/2017		12/17/2014 12/17/2035	Pendante. Examen en cours
P1862JP00	JP	2017-531807 12/16/2015			12/17/2014 12/17/2035	Pendante. Requête d'examen déposée
P1862KR00	KR	10-2017-7017800 12/16/2015	10-2017-0094263 17/08/2017		12/17/2014 12/17/2035	Pendante. Examen du le 16.12.2020
P1862MX00	MX	MX/a/2017/007884 12/16/2015			12/17/2014 12/17/2035	Pendante. Examen en cours
P1862RU00	RU	2017121044 12/16/2015			12/17/2014 12/17/2035	Pendante. Requête d'examen déposée
P1862US00	US	15/536,800 12/16/2015	US-2017-0348296 07/12/2017		12/17/2014 12/17/2035	Brevet délivré.
P1862US01	US	16/161,198			12/17/2014 12/17/2035	Pendante.

Tableau détaillant le brevet P1471 sur l'utilisation d'inhibiteurs de NOX4 dans le traitement de l'ostéoporose.

P1471: USE OF NOX4 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS						
Titulaire : Genkyotex						
Référence	Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de délivrance	Date de priorité et durée max.	Statut
P1471EP00	EP	11188782.4 11/11/2011	2591782 5/15/2013			Abandonnée - Priorité revendiquée
P1471PC00	PCT	PCT/IB2012/056286 11/9/2012	201306897 5/16/2013			Entrée en Phase nationale effectuée
P1471AU00	AU	2012335148				Abandonnée (pas de requête d'examen due au 05.03.2016)
P1471BR00	BR	1120140114005 11/9/2012	5/16/2013			Abandonnée – Pas de paiement des annuités
P1471CA00	CA	2,855,004 11/9/2012				Abandonnée (pas de requête d'examen ni paiement annuités)
P1471CN00	CN	201280055349.4 11/9/2012	103945844 5/16/2013		11/11/2011 11/9/2032	Abandonnée
P1471EP01	EP	12798879.8 11/9/2012	5/16/2013	2776027 07/06/2017	11/11/2011 11/9/2032	Brevet délivré et validé
P1471HK00	HK	14112914.2 11/9/2012			11/11/2011 11/9/2032	Brevet accepté sur la base du Brevet Européen EP00
P1471IL00	IL	232515 11/9/2012	5/16/2013		11/11/2011 11/9/2032	Pendante. Examen en cours
P1471IN00	IN	1159/MUMNP/2014 11/9/2012	5/16/2013		11/11/2011 11/9/2032	Pendante. Examen en cours

P1471: USE OF NOX4 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS						
Titulaire : Genkyotex						
Référence	Pays	Numéro et date de dépôt	Numéro et date de Publication	Numéro et date de délivrance	Date de priorité et durée max.	Statut
P1471JP00	JP	2014-540618 11/9/2012	5/16/2013	6228921 20/10/2017	11/11/2011 11/9/2032	Brevet délivré
P1471KR00	KR	1020147015435 11/9/2012	5/16/2013	10- 1943141 1/22/2019	11/11/2011 11/9/2032	Brevet délivré
P1471MX00	MX	MX/a/2014/005440 11/9/2012	5/16/2013		11/11/2011 11/9/2032	Abandonnée
P1471RU00	RU	2014123672 11/9/2012	5/16/2013		11/11/2011 11/9/2032	Abandonnée
P1471SG00	SG	1120140949Y 11/9/2012	5/16/2013			Abandonnée
P1471TH00	TH	1401002536 11/9/2012	5/16/2013			Abandonnée
P1471UA00	UA	a201406455 11/9/2012			11/11/2011 11/9/2032	Abandonnée
P1471US00	US	14/357,605 11/9/2012			11/9/2032	Abandonnée

Principaux brevets liés à la plateforme Vaxiclase et autres (portefeuille de brevet ex-Gentice)

Polypeptide(s) porté(s) par CyaA et utilisation pour induire des réponses immunes thérapeutiques et prophylactiques

Cette famille de brevets (« **vaccin CyaA multivalent** ») a pour objet une application thérapeutique du vecteur adénylcyclase portant un polypeptide en tant que principe actif, l'application thérapeutique étant définie par le double objectif de traiter une pathologie et d'en prévenir une autre, voire de prévenir la récurrence de la première pathologie. Cette famille de brevets découle de la mise en évidence de nouvelles propriétés particulières de la réponse immunitaire dans le contexte de l'administration du vecteur. Les demandes de brevets ayant été déposées récemment n'ont jusqu'à présent pas été examinées par les offices de propriété industrielle respectifs.

Pays	Date de priorité	Date de dépôt	N° de publication	Date de délivrance	Date d'expiration	Etat
EUROPE		24/01/2011	2478915			Demande provisoire abandonnée ¹
AUSTRALIE	24/01/2011	24/01/2012	AU2012210612	27/10/2016	24/01/2032	Délivré
BRESIL	24/01/2011	24/01/2012	WO2012101112		24/01/2032	En vigueur
CANADA	24/01/2011	24/01/2012	CA2825470		24/01/2032	En vigueur
CHINE	24/01/2011	24/01/2012	CN103476424		24/01/2032	En vigueur
COREE DU SUD	24/01/2011	24/01/2012	WO2012101112		24/01/2032	En vigueur
ETATS-UNIS	24/01/2011	08/10/2013	2014-0037670-A1	27/02/2018	24/01/2032	Délivré

¹ Une demande de brevet européen détermine la date de priorité de la famille lorsqu'elle constitue le premier dépôt. Elle est le plus souvent abandonnée lorsqu'une demande internationale (PCT) est déposée dans le délai de 12 mois de cette priorité. Cette demande internationale bénéficie alors de la date de priorité de la demande prioritaire et permet d'étendre la durée de protection de 12 mois par rapport à celle-ci.

Pays	Date de priorité	Date de dépôt	N° de publication	Date de délivrance	Date d'expiration	Etat
EUROPE	24/01/2011	24/01/2012	2667890		24/01/2032	En vigueur (en cours de délivrance)
HONG-KONG	24/01/2011	21/11/2013	1187834		24/01/2032	En vigueur
RUSSIE	24/01/2011	24/01/2012	WO2012101112		24/01/2032	En vigueur
INDE	24/01/2011	24/01/2012	WO2012101112		24/01/2032	Abandonné
JAPON	24/01/2011	24/01/2012	2014-506562A	30/09/2016	24/01/2032	Délivré
JAPON	24/01/2011	24/01/2012	P2016-208979A		24/01/2032	En vigueur
MEXIQUE	24/01/2011	24/01/2012	MX/a/2013/0086 06		24/01/2032	En vigueur

Etat des brevets et demandes de brevets de la famille « Polypeptide(s) porté(s) par CyaA et utilisation pour induire des réponses immunes thérapeutiques et prophylactiques »

Protéines chimériques basées sur CyaA comprenant un polypeptide hétérologue et leur utilisation pour l'induction de réponses immunes

Une famille de brevets (« **CyaA-D203/CyaA-D93** ») a pour objet une construction particulière de l'adénylcyclase définie pour l'élaboration de nouveaux vecteurs pour délivrer des principes actifs thérapeutiques. L'invention définie dans cette famille de brevets est destinée à constituer une plateforme utilisable dans des domaines d'applications multiples. Cette famille de brevet soutient le projet Vaxiclase de Genkyotex. Une demande internationale PCT² a été confirmée en janvier 2015 permettant d'étendre les territoires dans lesquels une protection est demandée.

Pays	Date de priorité	Date de dépôt	N° de publication	Date de délivrance	Date d'expiration	Etat
EUROPE		23/07/2012	2690172			Demande abandonné
PCT (i.e. demande internationale)	23/07/2012	23/07/2013	WO2014016310		23/01/2015	Engagée ³
EUROPE	23/07/2012	23/07/2013	2875130		23/07/2033	En vigueur
HONG-KONG	23/07/2012	02/09/2015	1208048		23/07/2033	En vigueur
USA	23/07/2012	22/01/2015	9,499,809	22/11/2016	23/07/2033	Délivré
USA	23/07/2012	12/10/2016	2017/0096458	29/05/2018	23/07/2033	Délivré
AUSTRALIE	23/07/2012	23/07/2013			23/07/2033	En vigueur
BRESIL	23/07/2012	23/07/2013			23/07/2033	En vigueur
CANADA	23/07/2012	23/07/2013			23/07/2033	En vigueur
CHINE	23/07/2012	23/07/2013	CN 104662152A		23/07/2033	En vigueur

² Le PCT (Patent Cooperation Treaty) est un système de dépôt centralisé permettant de couvrir, à titre conservatoire et de manière simple, un nombre important de territoires. L'office compétent pour instruire la demande internationale PCT effectue une recherche d'antériorité et transmet le rapport correspondant accompagné d'une opinion préliminaire sur le caractère brevetable de l'invention au déposant. A l'issue de la phase internationale d'une demande PCT (qui dure 30 mois à compter de la date de priorité), il convient de choisir les pays/régions dans lesquels l'instruction de la demande devra être effectivement engagée.

³ Pour rappel, à l'issue de la phase internationale d'une demande PCT (qui dure 30 mois à compter de la date de priorité), il convient de choisir les pays/régions dans lesquels l'instruction de la demande devra être effectivement engagée.

Pays	Date de priorité	Date de dépôt	N° de publication	Date de délivrance	Date d'expiration	Etat
COREE SUD	23/07/2012	23/07/2013			23/07/2033	En vigueur
RUSSIE	23/07/2012	23/07/2013			23/07/2033	En vigueur
INDE	23/07/2012	23/07/2013	226/DELNP/2015		23/07/2033	En vigueur
JAPON	23/07/2012	23/07/2013	P 2015-524270A		23/07/2033	En vigueur
JAPON	23/07/2012	23/07/2013				
MEXIQUE	23/07/2012	23/07/2013	MX/a/2015/001018		23/07/2033	En vigueur

Etats des demandes de brevets de la famille « Protéines chimériques basées sur CyaA comprenant un polypeptide hétérologue et leur utilisation pour l'induction de réponses immunes »

Protéines chimériques HPV/CyaA et leurs utilisations pour induire des réponses immunes contre une infection par HPV et les désordres induits par HPV.

Une autre famille de brevets a pour objet une construction particulière de l'adénylcyclase délivrant des principes actifs spécifiques (Heptarvix). Une demande internationale PCT a été confirmée en janvier 2015 permettant d'étendre les territoires dans lesquels une protection est demandée.

Pays	Date de priorité	Date de dépôt	Numéro de publication	Date de délivrance	Date d'expiration	Etat
EUROPE		23/07/2012	2689786		23/07/2032	Abandonné
PCT	23/07/2012	23/07/2013	WO2014/016312		23/01/2015	Engagé
AUSTRALIE	23/07/2012	23/07/2013		07/06/2018	23/07/2033	Délivré
BRESIL	23/07/2012	23/07/2013				En vigueur
CANADA	23/07/2012	23/07/2013			23/07/2033	En vigueur
CHINE	23/07/2012	23/07/2013	CN104736173A		23/07/2033	En vigueur
COREE SUD	23/07/2012	23/07/2013			23/07/2033	En vigueur
USA	23/07/2012	22/01/2015	US-2015-0250867-A1	28/11/2017	23/07/2033	Délivré
EUROPE validé en Allemagne, Espagne, France, Italie, Pays-Bas, Pologne, Tcheque Rep, Royaume-Uni, Suisse, Turquie, Albanie, Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre (GR), Croatie, Danemar, Estonie, Finlande, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Macédoine, Malte, Monaco, Norvège, Portugal, Roumanie, Saint Marin, Serbie, Slovaquie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Bosnie, Monténégro)	23/07/2012	23/07/2013	2874657	17/10/2018	23/07/2033	Délivré
RUSSIE	23/07/2012	23/07/2013			23/07/2033	En vigueur
INDE	23/07/2012	23/07/2013	355/DELNP/2015		23/07/2033	En vigueur
JAPON	23/07/2012	23/07/2013	P2015-524420A		23/07/2033	En vigueur
MEXIQUE	23/07/2012	23/07/2013	MX/a/2015/001021		23/07/2033	En vigueur
HONG-KONG	23/07/2012	30/09/2015	1208822		23/07/2033	En vigueur

Etat des demandes de brevets de la famille « Protéines chimériques HPV/CyaA et leurs utilisations pour induire des réponses immunes contre une infection par HPV et les désordres induits par HPV »

11.1.3. Brevets et demande de brevets détenus en copropriété par Genkyotex

Les brevets détenus en copropriété sont régis par un règlement de copropriété, lorsqu'il en existe un. A défaut d'un tel règlement de copropriété, les articles L. 613-29 et suivants du code de la propriété intellectuelle prévoient en substance que chacun des copropriétaires peut (sauf à indemniser équitablement les autres copropriétaires qui n'exploitent pas personnellement l'invention ou qui n'ont pas concédé de licence d'exploitation) (i) exploiter l'invention à son profit et (ii) concéder à un tiers une licence d'exploitation non exclusive (sous réserve de notification des autres copropriétaires). Par ailleurs, une licence d'exploitation exclusive ne peut être accordée qu'avec l'accord de tous les copropriétaires ou par autorisation de justice.

Principaux brevets liés à la plateforme Vaxiclase et autres (portefeuille de brevet ex-Gentice)

Protéine CyaA-HPV recombinante

Cette famille de brevets est détenue en copropriété par Genkyotex (ex-Gentice), l'Institut Pasteur, le CNRS et l'INSERM (se reporter au chapitre 22 du Document de Référence 2014 en ce qui concerne l'accord de licence conclu avec l'Institut Pasteur concernant cette famille de brevets).

Pays	Date de priorité	Date de dépôt	N° de publication	Date de délivrance	Date d'expiration	Etat
EUROPE (validé en Suède, Suisse, Turquie, Allemagne, France, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, Hongrie, Irlande, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Royaume-Uni)		18/03/2004	1576967	12/09/2007	18/03/2024	Délivré
HONG-KONG	18/03/2004	21/03/2006	1085383A	03/10/2008	18/03/2024	Délivré
EUROPE (validé en Allemagne, Belgique, France, Royaume-Uni, Suisse)	18/03/2004	18/03/2005	1725259	21/02/2018	18/03/2025	Délivré
HONG-KONG	18/03/2004	02/05/2007	1098348A		18/03/2025	En vigueur
EUROPE (validé en Allemagne, Belgique, France, Royaume-Uni, Suisse)	18/03/2004	18/03/2005	2351580	20/09/2017	18/03/2025	Délivré
ETATS-UNIS	18/03/2004	08/09/2006	US 8,628,779	14/01/2014	18/03/2025 +1147 jours	Délivré
CANADA	18/03/2004	18/03/2005	2559235		18/03/2025	En vigueur
AUSTRALIE	18/03/2004	18/03/2005	2005224036	02/02/2012	18/03/2025	Délivré
BRESIL	18/03/2004	18/03/2005	PI0508722		18/03/2025	En vigueur
MEXIQUE	18/03/2004	18/03/2005	PA/a/2006/010469	05/12/2011	18/03/2025	Délivré
CHINE	18/03/2004	18/03/2005	CN 1956730A	25/04/2012	18/03/2025	Délivré
JAPON	18/03/2004	18/03/2005	2007-533307	20/12/2013	18/03/2025	Délivré
JAPON	18/03/2004	18/03/2005	5824474	16/10/2015	18/03/2025	Délivré
COREE DU SUD	18/03/2004	18/03/2005	10-1382250	01/04/2014	18/03/2025	Délivré

Pays	Date de priorité	Date de dépôt	N° de publication	Date de délivrance	Date d'expiration	Etat
COREE DU SUD	18/03/2004	18/03/2005	10-1495740	16/02/2015	18/03/2025	Délivré
INDE	18/03/2004	18/03/2005	N° 258906	14/02/2014	18/03/2025	Délivré
INDE	18/03/2004	18/03/2005	10337/DELNP/2013			En vigueur
RUSSIE	18/03/2004	18/03/2005	2441022	27/01/2012	18/03/2025	Délivré
ETATS-UNIS	18/03/2004	23/12/2010	US 8,637,039	28/01/2014	18/03/2025 + 189 jours	Délivré
ETATS-UNIS	18/03/2004	16/12/2013	BREVET US N° 9,387,243	12/07/2016	18/03/2025	Délivré

Etat des brevets et demandes de brevets de la famille « Protéine CyaA-HPV Recombinante »

« Composition immunogène comprenant un polypeptide dérivé de CyaA capable de promouvoir une réponse immune orientée TH1/TH17 »

Cette famille de brevets est détenue en copropriété par Genkyotex (ex-Genticel), et Serum Institute of India Private Limited (SIIL) et concerne des vaccins combinés élaborés à partir de l'adénylcyclase.

Pays	Date de priorité	Date de dépôt	Numéro de publication	Date de délivrance	Date d'expiration	Etat du dossier
EUROPE		27/12/2016	3342421		27/12/2036	En vigueur
PCT	27/12/2016	22/12/2017	WO2018/122183		27/06/2019	En vigueur

Etat des demandes de brevets de la famille « Composition immunogène comprenant un polypeptide dérivé de CyaA capable de promouvoir une réponse immune orientée TH1/TH17 ».

11.1.4. Brevets actuellement exploités

A la date du Document de référence, certains des Brevets de l'ex-Genticel font l'objet d'une exploitation commerciale par Genkyotex au travers d'un accord de licence avec Serum Institute of India « **SIIL** » (voir en ce sens la section 22.1 du Document de référence).

11.2. AUTRES ELEMENTS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE

11.2.1. Marques, noms de domaine

genkyotex.biz
genkyotex.com
genkyotex.net
genkyotex.org
genkyotex.info
genkyotex.ch
genkyotex.fr

genkyotex.co.uk

vaxiclase.fr

vaxiclase.com

genticel.fr

genticel.com

12. INFORMATION SUR LES TENDANCES

12.1. PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE

Point sur l'activité et perspectives de la Société en 2019 (extraits des communiqués de presse du premier trimestre 2019)

Développements cliniques

La Société poursuit le développement de son produit candidat phare, le GKT831, dans les maladies fibrotiques, en ciblant particulièrement trois organes : le foie, le rein et le poumon.

Étude clinique de Phase 2 dans la cholangite biliaire primitive (CBP) :

- Cette étude clinique de Phase 2 en double aveugle et avec contrôle placebo, d'une durée de 24 semaines, évalue la sécurité et l'efficacité du GKT831 chez des patients atteints de CBP avec une réponse insuffisante à l'acide ursodésoxycholique (UDCA). Au total, 111 patients atteints de CBP ont été recrutés, contre un objectif initial de 102 patients, et répartis dans trois bras de traitement : UDCA plus placebo, UDCA plus GKT831 à la dose de 400 mg une fois par jour, et UDCA plus GKT831 à la dose de 400 mg deux fois par jour.
- Le GKT831 a atteint les critères d'évaluation intermédiaires d'efficacité principal et secondaires avec une signification statistique élevée après seulement 6 semaines de traitement. L'activité antifibrotique de GKT831 sera évaluée à la semaine 24, mais une activité anti-choléstatique et anti-inflammatoire significative a déjà été mise en évidence après seulement 6 semaines de traitement.
- Le profil de sécurité du GKT831 s'est révélé favorable tout au long de l'étude. Aucune interruption du traitement ni aucune sortie prématurée de l'étude pour cause de prurit n'ont été rapportées. Deux événements indésirables graves ont été signalés, un cas d'infection urinaire de grade 1, et un cas de fractures osseuses multiples dues à un accident de la circulation. Les investigateurs ont considéré que ces deux cas n'étaient pas liés au GKT831. Le traitement n'a pas été interrompu, et les deux patients ont achevé leur traitement conformément au protocole. La tolérance du GKT831 était aussi extrêmement bonne, et plus de 96% des patients ont reçu le traitement complet de 24 semaines.
- Les résultats d'efficacité intermédiaires annoncés précédemment ont été présentés lors de la conférence de l'ILC 2019 (International Liver Conference). L'abstract, accepté pour une présentation orale pendant la session générale, a aussi été sélectionné après examen par des pairs pour le diaporama récapitulatif « Best of ILC ».
- Le dernier patient a achevé son traitement complet de 24 semaines le 8 mars 2019. Les résultats finaux sont attendus début mai 2019.

Étude de Phase 2 initiée par des investigateurs dans le diabète de type 1 et la néphropathie diabétique :

- Cette étude randomisée, en double aveugle, avec contrôle placebo et à groupes parallèles évalue l'effet du GKT831 administré par voie orale sur le rapport albumine/créatinine urinaire chez des patients avec une albuminurie persistante malgré un traitement conforme aux normes de soins optimales. Le recrutement de patients dans cette étude est toujours en cours.
- Au total, 142 patients devraient être recrutés dans environ 15 centres d'étude en Australie. Cet essai clinique est dirigé par des experts du diabète de renommée mondiale, le Prof. Mark Cooper, Chef du Département du Diabète de l'Université Monash, et le Prof. Jonathan Shaw,

Directeur Adjoint (Clinique et Santé des Populations) au Baker Heart and Diabetes Institute de Melbourne, en Australie.

- L'étude de Phase 2 est entièrement financée par le Juvenile Diabetes Research Foundation Australia et le Baker Institute.

Étude de Phase 2 initiée par des investigateurs dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) :

- Le National Institutes of Health (NIH) aux États-Unis a octroyé une subvention de 8,9 M\$ au Prof. Victor Thannickal de l'Université d'Alabama à Birmingham pour financer un programme de recherche pluriannuel évaluant le rôle des enzymes NOX dans la FPI, une maladie chronique provoquant une fibrose progressive des poumons. L'élément central du programme sera une étude de Phase 2 d'une durée de 24 semaines évaluant le GKT831 chez des patients atteints de FPI.
- Cette étude de Phase 2 randomisée, en double aveugle, avec contrôle placebo et à groupes parallèles évaluera la sécurité et l'efficacité de GKT831 administré par voie orale chez des patients atteints de FPI et recevant des traitements conformes aux normes de soins. Au total, 60 patients seront randomisés pour recevoir GKT831 ou le placebo correspondant par voie orale pendant 24 semaines.
- Le critère d'évaluation principal de l'efficacité sera la modification par rapport à la baseline du taux plasmatique de o,o'-dityrosine, un biomarqueur mécanistique de l'oxydation des protéines, à la fin de la période de traitement de 24 semaines. Les critères d'évaluation secondaires clés seront les modifications de la distance de marche parcourue en six minutes, de la capacité vitale forcée, et d'un scanner en haute résolution.
- Le recrutement des patients devrait débuter dans les prochains mois.

Activités de recherche

Genkyotex continue d'explorer la valeur thérapeutique de l'inhibition des enzymes NOX dans d'autres domaines thérapeutiques, tels que l'oncologie. Cancer Research UK (CRUK) a octroyé une subvention de 260.000 GBP au Prof. Gareth Thomas de l'Université de Southampton pour soutenir le programme de recherche intitulé « L'immunothérapie en association avec d'autres traitements dans le cancer du sein : cibler les fibroblastes associés au cancer pour améliorer la vaccination thérapeutique. » Cette subvention est la deuxième accordée par CRUK au Prof. Thomas pour l'évaluation des inhibiteurs des enzymes NOX en oncologie. La Société prévoit d'obtenir une aide financière non dilutive supplémentaire pour soutenir ses collaborations en cours avec des partenaires universitaires.

Données financières clés

Au 31 mars 2019, la trésorerie de Genkyotex s'élevait à 7,3 M€ contre 10,3 M€ au 31 décembre 2018. La consommation de trésorerie de la Société provient principalement des coûts liés à l'étude de Phase 2 avec GKT831 dans la CBP. Genkyotex estime que ses ressources actuelles lui permettront de financer ses opérations prévues jusqu'en avril 2020.

Au cours du premier trimestre 2019, la Société a effectué un regroupement d'actions ayant pris effet le 29 mars 2019. À cette date, chaque série de 10 actions d'une valeur nominale de 0,10 € provenant des actions ordinaires émises et en circulation de la Société a été automatiquement regroupée en une action d'une valeur nominale de 1,00 €. Le nombre d'actions ordinaires sous-jacentes aux options, bons de souscription, titres convertibles or autres droits à l'acquisition d'actions ordinaires de

Genkyotex a été ajusté en conséquence. Le code mnémorique (GKTX) reste inchangé. Cet ajustement technique, purement arithmétique, n'a eu aucun impact sur la valeur des actions de Genkyotex détenues par les actionnaires.

12.2. TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE

Néant.

13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

La Société n'entend pas faire de prévisions ou estimations de bénéfice.

14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION, DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE

14.1. DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

14.1.1. Composition du conseil d'administration et de la direction générale

A la Date du Document de référence, le conseil d'administration et la direction générale sont composés des membres suivants :

Nom	Mandat/Fonction	Date de première nomination	Date de fin de mandat
Claudio Nessi	Président du CA Membre du comité des nominations et des rémunérations	AGM 28.02.2017	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos au 31/12/2019
Ilias (Elias) Papatheodorou	Administrateur et Directeur général	AGM 28.02.2017	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos au 31/12/2019
Eclosion2 SA représentée par Jesús Martin-Garcia	Administrateur Membre du comité d'audit	AGM 28.02.2017	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos au 31/12/2019
Andera Partners représenté par Gilles Nobécourt	Administrateur Président du comité des nominations et des rémunérations	AGM 31.07.2008	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos au 31/12/2019
Catherine Moukheibir	Administrateur indépendant Présidente du comité d'audit Membre du comité des nominations et des rémunérations	AGM 28.02.2017	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos au 31/12/2019
Mary Tanner	Administrateur indépendant Membre du comité d'audit	Ratification par AGM 11.06.2015	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos au 31/12/2019
Stéphane Verdood	Censeur	AGM 28.02.2017	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos au 31/12/2019

Nom	Mandat/Fonction	Date de première nomination	Date de fin de mandat
Joseph McCracken	Censeur	AGM 28.02.2017	AGO statuant sur les comptes de l'exercice clos au 31/12/2019

Pour les besoins de leurs mandats sociaux, les membres du conseil d'administration et de la direction générale sont domiciliés au siège social de la Société.

A la date du Document de référence, les autres mandats sociaux et fonctions en cours exercés par les membres du Conseil d'administration et de la direction générale sont :

14.1.2. Autres mandats sociaux en cours en dehors du Groupe

Prénom, Nom	Mandat/Fonction	Société/Entité
Claudio Nessi	Administrateur	Arsanis Ltd
	Administrateur	Avitide Ltd
	<i>Managing partner</i>	NeoMed Management
	<i>Managing director</i>	Omega Funds in Boston
	Administrateur	Anaconda Biotech in Barcelona
Ilias (Elias) Papatheodorou	-	-
Jesús Martin-Garcia	PDG	GeNeuro SA
	Associé gérant	Eclosion2 SA
	Président du CA	Value Management Group
	Président du CA	ArisGen SA
	Administrateur	DepGen SA
	Membre du conseil	Union des Associations Patronales Genevoises (UAPG)
	Président	Association des Industries Genevoises des Sciences de la Vie (AIGSV)
Gilles Nobécourt	Administrateur	COMPLIX
	Administrateur	INOTREM
	Administrateur	COMPLEXA, Inc
	Administrateur	GAMAMABS PHARMA
	Administrateur	Crescendo Biologics Ltd
Catherine Moukheibir	Présidente du conseil d'administration	MedDay
	Membre du conseil d'administration	Orphazyme
	Membre du conseil d'administration et présidente du comité d'audit	Zealand pharma
Mary Tanner	Senior Managing Director	EVOLUTION Life Science Partners
	Membre du conseil d'administration	Lineagen, Inc.
	Membre du conseil des doyens	Yale Blavatnik Fund
	Membre du conseil consultatif	Yale School of Management

Mandats échus (exercés au cours des cinq dernières années) :

Prénom, Nom	Mandat/Fonction	Société/Entité
Claudio Nessi	Administrateur	Creabilis S.A.
	Administrateur	Endosense S.A.
Ilias (Elias) Papatheodorou	Président du conseil d'administration	Priaxon
Jesús Martin-Garcia	Directeur	Fondation Ecllosion
	Administrateur	Melcure
Gilles Nobécourt	Administrateur	Innociné
	Administrateur	COVAGEN
	Administrateur	GLYCOVAXYN
	Gérant	ANDERA PARTNER
	Administrateur	Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild
	Membre du comité de direction	PARVULUS
Catherine Moukheibir	Membre du conseil d'administration et du comité d'audit	Cerenis
	Membre du conseil d'administration et du comité d'audit	Ablynx NV
	Membre du directoire	Innate Pharma
	Président du conseil d'administration	Creabilis
	Administrateur et président du comité d'audit	OctoPlus NL
Mary Tanner	Administrateur	Evotec
	Administrateur	PanGenX
	Membre du conseil des doyens	Yale School of Medicine
	Membre du conseil consultatif	Yale School of Management

Biographies du président du conseil d'administration, du directeur général et des administrateurs :

Claudio Nessi - Président du conseil d'administration, de nationalité suisse, né en 1968

Claudio Nessi possède 18 ans d'expérience en investissement de capital-risque dans le domaine de la santé en Europe et aux États-Unis. Il a été investisseur et membre du conseil d'administration de plusieurs sociétés spécialisées en sciences de la vie dont Axovan AG, Kuros Biosciences AG, Endosense SA, PregLem SA et Creabilis Ltd. Il siège actuellement au conseil d'administration d'Arans Ltd., d'Avitide Ltd. et Anaconda Biomed à Barcelone.

Claudio Nessi a rejoint NeoMed Management en 2001, devenu associé en 2004, il dirige l'activité de NeoMed en Suisse. Depuis 2016, il est aussi associé de Omega Funds à Boston. Il a une expérience de recherche universitaire en biologie moléculaire de l'Institut Max Planck et de l'Université du Connecticut et a publié des articles dans des revues scientifiques de premier plan.

Claudio Nessi est titulaire d'un MBA de l'Université Erasmus des Pays-Bas et d'un doctorat en génétique de l'Université de Pavie en Italie.

Ilias (Elias) Papatheodorou – Administrateur et Directeur général, de nationalité grecque, né en 1969

Ilias (Elias) a plus de 20 ans d'expérience dans des sociétés de biotechnologie cotées et non cotées, ainsi que dans des multinationales (Philip Morris International, The Coca Cola Company). Chez Covagen AG, il a joué un rôle déterminant dans la réalisation d'une seconde levée de fonds de 46 MCHF et dans la cession ultérieure de Covagen à Janssen Pharmaceuticals, une société du groupe J&J.

Ilias (Elias) possède une solide expérience en matière de levée de capitaux, de développement des activités et des affaires de négociation de licences.

Jesús Martin-Garcia représentant de la société Ecllosion2 SA – Administrateur, de nationalité suisse, né en 1962

Jesús a débuté sa carrière en 1983 au World Economic Foundation, puis en 1989 chez McKinsey & Co où il a dirigé des études dans les industries pharmaceutiques et alimentaires.

Dès 1993, il choisit la voie entrepreneuriale en créant, investissant et dirigeant de nombreuses start-ups en Suisse et aux Etats-Unis. Il est co-fondateur de LeShop en 1996, société qui devient le leader du e-commerce en Suisse et sera vendue à Migros. Il a aussi investi dans le capital de démarrage et participé pendant plus de dix ans au développement d'autres start-ups telles que Silverwire ou VTX.

En 2003, il crée Ecllosion, un partenariat public-privé permettant de traduire des découvertes académiques à potentiel disruptif dans le domaine des sciences de la vie en médicaments. Cette structure originale est à la base de la création de GeNeuro, dont Jesús prend le leadership dès 2006 et dont il est le président-directeur général.

Jesús Martin-Garcia est licencié en Sciences Economiques et en Droit par l'Université de Genève. Il est titulaire d'un MBA de la Harvard Business School. Il siège au conseil de sociétés biotech et d'associations industrielles et patronales.

Gilles Nobécourt représentant d'Andera Partners, Administrateur, de nationalité française, né en 1957

Gilles a rejoint Edmond de Rothschild Investment Partners (devenue Andera Partners) en 2002.

Il a été conseiller du ministre de l'industrie et de la recherche, puis conseiller au cabinet du premier ministre avant de rejoindre le Haut-Commissariat des Nations Unies pour les réfugiés en tant qu'Administrateur de terrain en Afrique et en Amérique Latine. Il a ensuite rejoint le groupe Rhône-Poulenc et Rhône Poulenc Rorer (Aventis) où il fut notamment Vice-Président Opérations Monde de RPR Gencell, la division de biotechnologie de RPR, basé à San Francisco (Etats-Unis), puis Directeur Général d'une filiale commerciale basée à Mexico jusqu'en 2000. Avant de rejoindre EdRIP (devenue Andera Partners), Gilles était consultant pour des sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie chez Russel Reynolds & Associés.

Gilles est diplômé de l'Institut d'Etudes Politiques de Paris, titulaire d'un mastère en économie appliquée et a suivi une formation complémentaire à l'Université de Stanford (Graduate School of Business).

Il est administrateur des sociétés Complix, Complexa, Genkyotex, Inotrem, Gamamabs, Crescendo Biologics Ltd.

Catherine Moukheibir, Administrateur, de nationalité libanaise, née en 1959

Catherine Moukheibir a plus de 20 ans de carrière dans la finance dont 15 dans l'industrie des sociétés de biotechnologies, ayant occupé de nombreux postes de direction et d'administrateur. Dans ses dernières fonctions, Catherine Moukheibir était membre du directoire d'Innate Pharma (2011-2016). Auparavant, elle était directeur financier de Movetis, une société de biotechnologie belge (2008-2010) qu'elle a introduite en bourse sur Euronext Brussels et dont elle a conduit par la suite l'acquisition par Shire. Avant cela, elle était directeur des marchés de capitaux chez le groupe Zeltia (2001-2007), une société espagnole de biopharmacie et de chimie, où elle dirigeait la stratégie financière. Avant de

rejoindre Zeltia, elle était directeur exécutif Investment Banking chez Salomon Smith Barney et Morgan Stanley. Catherine Moukheibir est actuellement Président du conseil d'administration de MedDay Pharmaceuticals et membre du conseil d'administration de Zealand et d'Orphazyme.

Elle est diplômée de l'Université de Yale (MBA).

Mary Tanner, Administrateur, de nationalité américaine, née en 1951

Mary Tanner est co-fondatrice et « Senior Managing Director » du cabinet de conseil Life Sciences Partners, LLC., spécialisé dans le conseil stratégique et financier auprès des entreprises évoluant dans le domaine des sciences de la vie et de la santé. Elle est également Membre du conseil consultatif à Yale School of Management. Basée à New York, Mary Tanner a occupé différentes fonctions au sein de banques d'investissements de renommée mondiale telles que Lehman Brothers Inc, Bear Stearns & Co, ainsi que Peter J. Solomon.

Mary Tanner compte plus de 25 ans d'expérience dans les industries de la santé. Elle a développé une forte expertise dans le secteur pharmaceutique, les biotechnologies, le diagnostic, les dispositifs médicaux et les services de soins.

Elle est membre du conseil d'administration de Lineagen, Inc., une société de diagnostic moléculaire.

Elle est diplômée de l'Université de Harvard (B.A), et parle couramment le français.

Stéphane Verdood, censeur, de nationalité belge, né en 1961

Stéphane est un des associés fondateurs de Vesalius Biocapital. Depuis 2007, il a investi dans plus de 15 sociétés de biotechnologie. Avant de fonder Vesalius Biocapital, Stéphane était consultant pour les entreprises en phase de croissance. Il a été fondateur et managing partner de Value4Growth, un cabinet de conseil spécialisé dans les sciences de la vie pour les start-up dans tous les aspects de création d'entreprise, de stratégie produit et de levée de fonds. Il a débuté sa carrière chez Arthur Andersen comme auditeur en technologies de l'information. Après avoir dirigé la division fusions et acquisitions d'Arthur Andersen en Belgique de 1989 à 1995, il a fondé et dirigé la division de conseil en affaires d'Arthur Andersen en Belgique et au Luxembourg. Il a siégé au conseil européen des associés d'Arthur Andersen. Stéphane est titulaire d'un MBA et d'un diplôme en ingénierie commerciale de l'Université Catholique de Louvain (Belgique).

Joseph McCracken, censeur, de nationalité américaine, né en 1953

Le docteur McCracken a plus de 25 ans d'expérience dans le domaine du développement des entreprises biotechnologiques et pharmaceutiques. Plus récemment, il a occupé le poste de Directeur mondial du développement des affaires et des licences chez Roche Pharma, où il était responsable des activités globales de Roche Pharma en matière d'acquisition et d'octroi de licences. Avant de rejoindre Roche Pharma, M. McCracken a occupé le poste de vice-président, développement des affaires chez Genentech pendant plus de 10 ans. Il a également été directeur du développement des affaires et representative director de Genentech Ltd., filiale à 100% de Genentech au Japon. Il a également occupé les postes de vice-président du département de licences technologiques et d'alliances chez Aventis et vice-président des affaires mondiales et du développement de la technologie chez Rhone-Poulenc Rorer SA.

M. McCracken est diplômé en microbiologie, il détient une maîtrise en pharmacologie et un doctorat en médecine vétérinaire de l'Ohio State University.

14.1.3. Déclarations relatives aux membres de la direction et aux administrateurs

Au cours des cinq dernières années, aucun des membres du conseil d'administration et de la direction générale de la Société :

- n'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude, d'une incrimination ou d'une sanction publique officielle prononcée contre lui par des autorités statutaires ou réglementaires ;
- n'a été impliqué dans une faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que dirigeant ou mandataire social ;
- n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration de direction ou de surveillance ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur.

14.2. CONFLITS D'INTERETS POTENTIELS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE LA DIRECTION GENERALE

Il n'existe aucun lien familial entre les personnes visées ci-dessus.

Monsieur Papatheodorou et Madame Mary Tanner sont actionnaires directement et/ou indirectement de la Société et/ou titulaires de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société.

Messieurs Martin-Garcia et Gilles Nobécourt représentent chacun pour leur compte la société de gestion gérant les fonds actionnaires de la Société, respectivement d'Eclosion2 et Andera Partners (anciennement EdRIP).

Monsieur Nessi est *managing partner* de NeoMed Management, société de gestion gérant certains fonds actionnaires de la Société.

Il existe une convention entre parties liées décrite à la section 16.2 du Document de référence.

A la connaissance de la Société, et sous réserve des liens décrits ci-dessus et des intérêts personnels liés à la convention présentée à la section 16.2 du 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 et de direction de la Société.

15. REMUNERATION ET AVANTAGES

15.1. REMUNERATIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX

15.1.1. Rémunérations au cours des exercices 2018 et 2017

Les tableaux ci-après intègrent les rémunérations et autres avantages dus et/ou versés aux mandataires sociaux dont les mandats étaient en cours au cours des exercices 2018 ou 2017.

Tableaux n° 1 : Tableaux de synthèse des rémunérations et des options et actions attribués à chaque dirigeant mandataire social

Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribués à chaque dirigeant mandataire social		
	Exercice 2017	Exercice 2018
Elias (Ilias) PAPTAEODOROU – directeur général (1)		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	312 500 CHF	348 466 CHF
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	- CHF	- CHF
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	- CHF	260 413 € (soit 300 777 CHF)
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)	- CHF	- CHF
Total	312 500 CHF	649 243 CHF
TOTAL équivalent en euros (à titre indicatif uniquement, sur la base du taux de change moyen des exercices présentés)	281 152 €	562 115 €
Benedikt TIMMERMAN – président du directoire – directeur en charge du développement (2) (3)		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	69 530 €	- €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	- €	- €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	- €	- €
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)	- €	- €
Total	69 530 €	- €
Martin KOCH – membre du directoire – directeur administratif et financier (2)		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	25 836 €	- €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	- €	- €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	- €	- €
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)	- €	- €
Total	25 836 €	- €

(1) Dans le cadre de la nouvelle organisation du groupe, Elias (Ilias) PAPTAEODOROU a pris les fonctions de directeur général à compter du 28 février 2017. La rémunération présentée est relative au contrat de travail de Elias (Ilias) PAPTAEODOROU avec la société Genkyotex Suisse SA.

(2) A la suite de l'adoption par l'assemblée générale du 28 février 2017 d'un mode d'administration par un conseil d'administration, les fonctions des membres du directoire de Martin KOCH et Benedikt TIMMERMAN ont pris fin à l'issue de cette assemblée générale.

(3) Dans le cadre de la nouvelle organisation du groupe, Benedikt TIMMERMAN a pris les fonctions de directeur général délégué du 28 février au 4 mai 2017. Il est par ailleurs précisé que le contrat de travail de Benedikt TIMMERMAN a pris fin en août 2017 et qu'une indemnité transactionnelle de 173 268 € lui a été versée à ce titre.

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.

Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social				
	Exercice 2017		Exercice 2018	
	montants dus (1)	montants versés (2)	montants dus (1)	montants versés (2)
Elias (Ilias) PAPATHEODOROU – directeur général (3)				
Rémunération fixe	197 917 CHF	197 917 CHF	244 861 CHF	244 861 CHF
Rémunération variable annuelle	104 167 CHF	- CHF	79 860 CHF	96 250 CHF
Rémunération variable pluriannuelle	- CHF	- CHF	- CHF	- CHF
Rémunération exceptionnelle	- CHF	- CHF	- CHF	- CHF
Jetons de présence	- CHF	- CHF	- CHF	- CHF
Avantages en nature	10 417 CHF	10 417 CHF	23 745 CHF	23 745 CHF
TOTAL	312 500 CHF	208 333 CHF	348 466 CHF	364 856 CHF
TOTAL équivalent en euros (à titre indicatif uniquement, sur la base du taux de change moyen des exercices présentés)	281 152 €	187 434 €	301 702 €	315 893 €
Benedikt TIMMERMAN – président du directoire – directeur en charge du développement (4) (5)				
Rémunération fixe	65 510 €	65 510 €	- €	- €
Rémunération variable annuelle	- €	- €	- €	- €
Rémunération variable pluriannuelle	- €	- €	- €	- €
Rémunération exceptionnelle	- €	- €	- €	- €
Jetons de présence	- €	- €	- €	- €
Avantages en nature	4 020 €	4 020 €	- €	- €
TOTAL	69 530 €	69 530 €	- €	- €
Martin KOCH – membre du directoire – directeur administratif et financier (4)				
Rémunération fixe	25 836 €	25 836 €	- €	- €
Rémunération variable annuelle	- €	- €	- €	- €
Rémunération variable pluriannuelle	- €	- €	- €	- €
Rémunération exceptionnelle	- €	- €	- €	- €
Jetons de présence	- €	- €	- €	- €
Avantages en nature	- €	- €	- €	- €
TOTAL	25 836 €	25 836 €	- €	- €

(1) au titre de l'exercice.

(2) au cours de l'exercice.

(3) Dans le cadre de la nouvelle organisation du groupe, Elias (Ilias) PAPATHEODOROU a pris les fonctions de directeur général à compter du 28 février 2017. La rémunération présentée est relative au contrat de travail de Elias (Ilias) PAPATHEODOROU avec la société Genkyotex Suisse SA.

(4) A la suite de l'adoption par l'assemblée générale du 28 février 2017 d'un mode d'administration par un conseil d'administration, les fonctions des membres du directoire de Martin KOCH et Benedikt TIMMERMAN ont pris fin à l'issue de cette assemblée générale.

(5) Dans le cadre de la nouvelle organisation du groupe, Benedikt TIMMERMAN a pris les fonctions de directeur général délégué du 28 février au 4 mai 2017. Il est par ailleurs précisé que le contrat de travail de Benedikt TIMMERMAN a pris fin en août 2017 et qu'une indemnité transactionnelle de 173 268 € lui a été versée à ce titre.

Tableau n° 3 : Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non-dirigeants

Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants			
Mandataires sociaux non dirigeants		Montants versés au cours de l'exercice 2017	Montants versés au cours de l'exercice 2018
Claudio NESSI - président du conseil d'administration (1)	Jetons de présence	- €	- €
	Autres rémunérations	- €	- €
ANDERA PARTNERS (anciennement Edmond de Rothschild Investment Partners) représentée par Gilles NOBECOURT (1)	Jetons de présence	- €	- €
	Autres rémunérations	- €	- €
ECLOSION SA représentée par Jesus MARTIN-GARCIA (1)	Jetons de présence	- €	- €
	Autres rémunérations	- €	- €
Mary TANNER (1) (2)	Jetons de présence	13 333 €	30 000 €
	Autres rémunérations	- €	- €
Catherine MOUKHEIBIR (1)	Jetons de présence	- €	30 000 €
	Autres rémunérations	- €	- €
Thierry HERCEND – président du conseil de surveillance (2)	Jetons de présence	- €	n/a
	Autres rémunérations (4)	28 333 €	n/a
Dr Gérard MOLLER - vice-président du conseil de surveillance (2)	Jetons de présence	6 667 €	n/a
	Autres rémunérations	- €	n/a
Edmond de Rothschild Investment Partners représentée par Raphaël WISNIEWSKI (2)	Jetons de présence	- €	n/a
	Autres rémunérations	- €	n/a
KURMA LIFE SCIENCES PARTNERS représentée par Philippe Peltier (3)	Jetons de présence	n/a	n/a
	Autres rémunérations	n/a	n/a
BPI France Investissement représentée par Olivier MARTINEZ (2)	Jetons de présence	- €	n/a
	Autres rémunérations	- €	n/a
Dr Didier HOCH (2)	Jetons de présence	3 333 €	n/a
	Autres rémunérations (5)	- €	n/a
Dr Rainer STROHMENGER (2)	Jetons de présence	- €	n/a
	Autres rémunérations	- €	n/a
Caroline LAPLANE (2)	Jetons de présence	- €	n/a
	Autres rémunérations	- €	n/a

(1) Les administrateurs ont été nommés à la suite de l'adoption par l'assemblée générale du 28 février 2017 d'un mode d'administration par un conseil d'administration.

(2) A la suite de l'adoption par l'assemblée générale du 28 février 2017 d'un mode d'administration par un conseil d'administration, les fonctions des membres du conseil de surveillance ont pris fin à l'issue de cette assemblée générale.

(3) Démission de son mandat de membre du conseil de surveillance en date du 1^{er} décembre 2016.

(4) Honoraires perçus au titre de son mandat de président du conseil de surveillance pour 13 333 € en 2017 (20 000 € en 2016) et honoraires perçus au titre d'un contrat de consultant pour 15 000 € HT en 2017 (60 000 € HT en 2016).

(5) Honoraires perçus par la société Hoch Strategy SARL, dont le docteur Didier HOCH est le gérant.

Tableau n° 4 : Options de souscription d'actions attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social par la Société ou toute société du Groupe

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, aucune option de souscription d'actions n'a été attribuée à un mandataire social de la Société à raison des mandats et fonctions exercés dans la Société.

Toutefois, Monsieur Papatheodorou, directeur général de la Société, étant titulaire d'un contrat de travail au sein de la filiale Genkyotex Suisse SA, s'est vu attribuer, par le Conseil d'administration en date du 9 janvier 2018, 583 616 options de souscription d'actions au prix d'exercice de 1,67€ en sa qualité de salarié.

Tableau n° 5 : Options de souscription d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social

Néant.

Tableau n°6 : Actions attribuées gratuitement à chaque dirigeant mandataire social durant l'exercice clos le 31 décembre 2018

Néant.

Tableau n°7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social durant l'exercice

Néant.

Tableau n° 8 : Historique des attributions d'options de souscription, de bons de souscription d'actions (BSA) ou de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE) attribués aux dirigeants mandataires sociaux

Se reporter aux tableaux figurant aux paragraphes 21.1.4 du Document de référence.

Tableau n°9 : Options de souscription d'actions consentis aux dix premiers salariés de la Société non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

OPTIONS DE SOUSCRIPTION CONSENTIES AUX DIX PREMIERS SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES PAR CES DERNIERS EN 2018	Nombre total d'options attribuées / d'actions souscrites	Prix d'exercice moyen pondéré par action	N° et date du plan
Options consenties, durant l'exercice, par la Société et toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés de la Société et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	1 159 934 ⁽¹⁾	1,67 € ⁽¹⁾	Options 09/01/2018
	20 000 ⁽²⁾	1,49 € ⁽²⁾	Options 26/09/2018
Options détenues sur la Société et les sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice, par les dix salariés de la Société et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi souscrites est le plus élevé (information globale)	-	-	Options 09/01/2018
	-	-	Options 26/09/2018

⁽¹⁾ Avant prise d'effet du regroupement d'actions par 10, effectif au 29 mars 2019. Au moment de l'exercice, 10 options permettront de souscrire 1 action nouvelle au prix de 16,70 €

⁽²⁾ Avant prise d'effet du regroupement d'actions par 10, effectif au 29 mars 2019. Au moment de l'exercice, 10 options permettront de souscrire 1 action nouvelle au prix de 14,90 €

Tableau n° 10 : Historique des attributions gratuites d'actions

Néant.

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
Ilias (Elias) PAPTAEODOROU – directeur général	X (1)		X (2)			X	X (3)	
<i>Date début mandat :</i>	Date de nomination : 28 février 2017							
<i>Date fin mandat :</i>	A l'issue de l'assemblée générale appelant à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019							
Claudio NESSI – président du conseil d'administration		X		X		X		X
<i>Date début mandat :</i>	Date de nomination : 28 février 2017							
<i>Date fin mandat :</i>	A l'issue de l'assemblée générale appelant à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019							

(1) Le contrat de travail de Elias (Ilias) PAPTAEODOROU est conclu avec la société Genkyotex Suisse SA.

(2) Conformément au système suisse, le salarié bénéficie d'un plan d'assurance vieillesse et d'allocations retraite consistant en deux piliers: l'assurance vieillesse minimum de l'Etat (AVC, 1er pilier) et un plan de prévoyance professionnelle obligatoire (LPP, 2e pilier).

(3) Le contrat de travail prévoit une indemnité de non concurrence égale à 100% de la rémunération fixe annuelle et avantages (245 KCHF en 2018).

15.1.2. Politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-37-2 du code de commerce, les « principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels » composant la rémunération totale et les avantages de toute nature, attribuables au président, directeurs généraux ou directeurs généraux délégués, en raison de leur mandat, font l'objet d'une résolution soumise au vote des actionnaires lors de l'assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé.

Ainsi, la loi dite « Sapin 2 » du 9 décembre 2016 a instauré un nouveau dispositif relatif au vote en assemblée générale des actionnaires sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux des sociétés dont les titres sont admis aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris. Deux types de vote sont prévus :

- un premier vote ex ante relatif aux principes et critères utilisés pour la détermination, la répartition et l'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au Président du Conseil d'administration et au Directeur Général de Genkyotex, en raison de leur mandat social (article L. 225-37-2 du Code de commerce). Ce vote sur la politique de rémunération applicable à chacun des dirigeants mandataires sociaux de la Société, vous sera soumis chaque année ;

- un second vote ex post nominatif soumis à l'assemblée générale ordinaire des actionnaires suivant celle de l'approbation de la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux, portera sur les montants de la rémunération versée ou attribuée au titre de l'exercice écoulé à chaque dirigeant mandataire social (article L. 225-100 du Code de commerce). Ce vote, soumis chaque année, conditionnera, le cas échéant, le versement aux dirigeants mandataires sociaux concernés des éléments variables ou exceptionnels de leur rémunération respective au titre de l'exercice précédent.

15.1.2.1 Principes et critères de rémunération des dirigeants mandataires sociaux

Le présent rapport sur les principes de rémunération des mandataires sociaux a été adopté le 28 février 2019 par le Conseil d'administration. Il décrit, conformément à l'article L. 225-37-2 du code de commerce, les principes et critères relatifs à la détermination, la répartition et l'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature pouvant être attribués aux mandataires sociaux.

Ce rapport sera soumis à l'approbation des actionnaires lors de l'assemblée générale annuelle du 13 juin 2019 dans le cadre de ses 9^e et 10^e résolutions.

Ainsi, compte tenu du changement récent de mode d'administration et de direction de la Société par adoption de la formule à conseil d'administration, une nouvelle politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux a été mise en œuvre à compter du 1^{er} mars 2017. Toutefois, compte tenu du court laps de temps écoulé depuis le renouvellement complet des mandataires sociaux, la Société n'a pas pu procéder à ce stade à une refonte intégrale de la politique de rémunération de ses dirigeants mandataires sociaux.

A l'occasion du changement de mode d'administration de la Société, le Conseil d'administration avait décidé que les fonctions de président et de directeur général ne seraient pas à ce stade rémunérées.

Lors d'une réunion en date du 28 février 2019, le conseil d'administration a décidé de reconduire la politique de rémunération de ses dirigeants mandataires sociaux pour l'exercice 2019.

Ainsi, le Président ne se verra pas attribuer de jetons de présence, de rémunération variable annuelle ou pluriannuelle, ni ne bénéficiera d'aucun engagement en cas de cessation de ses fonctions. Toutefois, en fonction de l'évolution des affaires de la Société, le conseil d'administration, sur recommandation du Comité des nominations et rémunérations, pourrait être amené à réviser la politique de rémunération et notamment lui faire bénéficier d'un plan de stock-options et/ou d'actions de performance ; l'approbation de l'assemblée générale sera alors requise pour toute modification de la politique de rémunération du Président.

Pour 2019, le Directeur Général ne se verra pas non plus attribuer de rémunération fixe ou variable au titre de son mandat social. Le Directeur Général pourra néanmoins bénéficier de stock-options et/ou d'actions de performance. Toutefois, en fonction de l'évolution des affaires de la Société, le conseil d'administration, sur recommandation du Comité des nominations et rémunérations, pourrait être amené à réviser la politique de rémunération et notamment lui faire bénéficier d'avantages en nature et d'une rémunération variable, qui serait fixée selon des critères de performance. L'approbation de l'assemblée générale sera alors requise pour toute modification de la politique de rémunération du Directeur Général.

Toute rémunération sera votée par le Conseil d'administration, sur la base d'une proposition du Comité des nominations et des rémunérations, qui prend en compte, le niveau et la difficulté des responsabilités, le domaine d'activité et les pratiques sectorielles.

Les mandataires sociaux exécutifs ne perçoivent pas de jetons de présence au titre de leur mandat social.

La Société ne met pas en œuvre d'indemnités de départ au titre du mandat social, ni de régime de retraite supplémentaire.

Aucun des mandataires sociaux concernés ne perçoit de rémunération ou d'avantages de toute nature mentionnés aux articles L. 225-37-2 et R. 225-29-1 du Code de commerce, au titre de leur mandat social.

Monsieur Ilias (Elias) Papatheodorou, directeur général de la Société, est par ailleurs rémunéré au titre d'un contrat de travail préexistant à ses fonctions de mandataire social au sein de la Société et le liant à la filiale Genkyotex Suisse SA au titre de ses fonctions de *Chief Executive Officer* de cette filiale. Pour information, au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, un plan de stock-options a été mis en place au bénéfice de l'ensemble du personnel salarié du groupe Genkyotex ; Monsieur Papatheodorou étant titulaire d'un contrat de travail au sein de la filiale Genkyotex Suisse SA, il a bénéficié de 583 616 stock-options en sa qualité de salarié. Les caractéristiques de ce plan sont précisées à la section 21.1.4.2 du Document de référence.

15.1.2.2 Rémunérations et avantages des dirigeants mandataires sociaux en raison de leur mandat social, au titre de l'exercice 2018

Rémunération et avantages de M. Claudio Nessio, Président du Conseil d'administration, au titre de l'exercice 2018

M. Claudio Nessi a été nommé Président du Conseil d'administration le 28 février 2017. Il ne s'est pas vu verser ou attribuer de rémunération ou d'avantage de toute nature au titre de l'exercice 2018, en raison de son mandat social de Président du Conseil d'administration.

Conformément à l'article L. 225-100 du code de commerce, la Société soumettra aux actionnaires les éléments susmentionnés relatifs à M. Claudio Nessi au titre de l'exercice 2018 (7^e résolution soumise aux actionnaires lors de l'assemblée générale annuelle qui se tiendra le 13 juin 2019).

Rémunération et avantages de M. Elias (Ilias) Papatheodorou, Directeur général, au titre de l'exercice 2018

M. Elias (Ilias) Papatheodorou a été nommé Directeur général le 28 février 2017. Il ne s'est pas vu verser ou attribuer de rémunération ou d'avantage de toute nature au titre de l'exercice 2018, en raison de son mandat social de Directeur général de la Société.

Conformément à l'article L. 225-100 du code de commerce, la Société soumettra aux actionnaires les éléments susmentionnés relatifs à M. Elias (Ilias) Papatheodorou au titre de l'exercice 2018 (8^e résolution soumise aux actionnaires lors de l'assemblée générale annuelle qui se tiendra le 13 juin 2019).

15.2. SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR LA SOCIETE OU SES FILIALES AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES AU PROFIT DES ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS

Les sommes provisionnées ou constatées par la Société ou ses filiales aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages au profit des administrateurs et dirigeants concernent uniquement les indemnités légales de départ à la retraite pour les employés français et le régime intra-société de prestations définies obligatoire pour les employés suisses. Elles sont calculées sur les mêmes bases que pour les autres salariés du Groupe.

15.3. OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D' ACTIONS ; BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS ET BONS DE SOUSCRIPTION DE PARTS DE CREATEUR D'ENTREPRISE

Une description détaillée des termes et conditions de chacun des plans de BSA, BSPCE et stock-options figure à la section 21.1.4 du Document de référence.

15.4. ETAT RECAPITULATIF DES OPERATIONS DES DIRIGEANTS ET DES PERSONNES MENTIONNEES A L'ARTICLE L. 621-18-2 DU CODE MONETAIRE ET FINANCIER SUR LES TITRES DE LA SOCIETE REALISEES AU COURS DE L'EXERCICE ECOULE

Personne concernée	Nature de l'opération	Date de l'opération	Nombre de titres	Montant de l'opération
Andera Partners (anciennement EdRIP)	Acquisition (action)	23/08/2018	136 544	199 081 €
Société Neomed Innovation V Limited, personne morale liée à Monsieur Nessi, Président du Conseil d'administration de la société GENKYOTEX.	Acquisition (action)	23/08/2018	123 456	179 999 €

16.FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1. DIRECTION DE LA SOCIETE

A l'occasion du changement de mode d'administration et de direction de la Société adopté par l'assemblée générale des actionnaires du 28 février 2017, il a été choisi de dissocier les fonctions de président du conseil d'administration et de directeur général.

En effet, le président du conseil d'administration organise et dirige les travaux de celui-ci, dont il rend compte à l'assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission. Il préside les réunions du conseil ; toutefois, en cas de partage des voix, sa voix n'est pas prépondérante au sein du conseil.

Le président du conseil d'administration veille à la permanence et à la qualité des échanges entre le conseil d'administration et l'équipe de direction notamment dans la mise en œuvre de la stratégie et la revue des projets clés de la Société. Il veille également au bon fonctionnement des comités spécialisés du Conseil et à la qualité des échanges entre les comités spécialisés et le conseil d'administration.

Quant à la direction de la Société, elle est assurée par le directeur général qui n'est pas limité de manière particulière par le conseil d'administration.

Des développements sont présentés aux chapitres 14 « Organes d'administration, de direction, de surveillance et de direction générale » et 21.2 « Acte constitutif et statuts » du présent Document de référence.

16.2. INFORMATIONS SUR LES CONTRATS LIANT LES MANDATAIRES SOCIAUX ET LE GROUPE

Monsieur Ilias (Elias) Papatheodorou, nommé directeur général de la Société le 28 février 2017, est titulaire d'un contrat de travail avec la société Genkyotex Suisse SA au sein de laquelle il exerce en qualité de *chief executive officer*.

Il n'existe pas d'autre contrat liant un mandataire social à la Société ou une des sociétés du Groupe.

16.3. CONSEIL D'ADMINISTRATION ET COMITES SPECIALISES – GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

La composition et les informations relatives aux membres du conseil d'administration font l'objet des développements présentés aux chapitres 14 « Organes d'administration, de direction, de surveillance et de direction générale » et 21.2 « Acte constitutif et statuts » du présent Document de référence.

Les membres du conseil d'administration peuvent être rémunérés par des jetons de présence qui sont répartis entre les membres du conseil d'administration en tenant compte notamment de leur assiduité aux séances du conseil d'administration et de leur participation à des comités spécialisés.

A ce jour, seuls les membres indépendants du conseil d'administration sont rémunérés par des jetons de présence.

Un nouveau règlement intérieur a été adopté par le conseil d'administration lors de sa réunion du 28 février 2017.

Ce règlement intérieur regroupe, notamment, les principes de conduite et les obligations des membres du conseil d'administration de la Société. Chaque membre du conseil d'administration s'engage à maintenir son indépendance d'analyse, de jugement et d'action et à participer activement aux travaux du conseil. Il informe le conseil des situations de conflit d'intérêts auxquelles il pourrait se trouver confronté. En outre, il rappelle la réglementation relative à la diffusion et à l'utilisation d'informations privilégiées en vigueur et précise que ses membres doivent s'abstenir d'effectuer des opérations sur les titres de la Société lorsqu'ils disposent d'informations privilégiées. Chaque membre du conseil d'administration est tenu de déclarer à la Société et à l'AMF les opérations sur les titres de la Société qu'il effectue directement ou indirectement.

Le conseil d'administration estime que Mesdames Catherine Moukheibir et Mary Tanner sont deux membres indépendants au regard des critères d'indépendance définis par le Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été mis à jour en septembre 2016 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'AMF dans la mesure où Mesdames Catherine Moukheibir et Mary Tanner :

- ne sont ni salariés ni mandataires sociaux dirigeants de la Société ou d'une société de son groupe et ne l'ont pas été au cours des cinq dernières années ;
- n'ont pas été, au cours des deux dernières années, et ne sont pas en relation d'affaires significative avec la société ou son groupe (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, etc.) ;
- ne sont pas actionnaires de référence de la Société ou ne détiennent un pourcentage de droit de vote significatif ;
- n'ont pas de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ; et
- n'ont pas été, au cours des six dernières années, commissaire aux comptes de l'entreprise.

Le nombre de réunions du conseil d'administration tient compte des différents événements qui ponctuent la vie de la Société. Ainsi, le conseil d'administration se réunit d'autant plus fréquemment que l'actualité de la Société le justifie et au minimum quatre (4) fois par an.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, le conseil d'administration de la Société s'est réuni 8 fois et le taux de présence moyen des administrateurs s'est élevé à 91,67%.

Le conseil d'administration comprend également deux comités spécialisés : un comité d'audit et un comité des nominations et des rémunérations.

Le Comité d'Audit assure le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières et, à cet effet, est chargé notamment :

- d'assurer le suivi du processus d'élaboration de l'information financière et, le cas échéant, formuler des recommandations pour en garantir l'intégrité ;
- d'assurer le suivi de 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, sans qu'il soit porté atteinte à son indépendance ;
- d'assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels et des comptes consolidés le cas échéant par les commissaires aux comptes ;
- d'émettre une recommandation sur les commissaires aux comptes proposés à la désignation par l'assemblée générale et émettre une recommandation à ce conseil lorsque le renouvellement du mandat du ou des commissaires est envisagé ;

- d'assurer le suivi de la réalisation par les commissaires aux comptes de leur mission et tenir compte des constatations et conclusions du H3C consécutives aux contrôles réalisés par eux ;
- s'assurer du respect par les commissaires aux comptes des conditions d'indépendance ; le cas échéant, prendre les mesures nécessaires ;
- d'approuver la fourniture des services autres que la certification des comptes (article L.822-11-2 du code de commerce) ;
- de rendre compte régulièrement au conseil d'administration de l'exercice de ses missions et de rendre également compte des résultats de la mission de certification des comptes, de la manière dont cette mission a contribué à l'intégrité de l'information financière et du rôle qu'il a joué dans ce processus. Le comité d'audit l'informe sans délai de toute difficulté rencontrée ;
- d'examiner les procédures de la Société en matière de réception, conservation et traitement des réclamations ayant trait à la comptabilité et aux contrôles comptables effectués en interne, aux questions relevant du contrôle des comptes ainsi qu'aux documents transmis par des employés sur une base anonyme et confidentielle et qui mettraient en cause des pratiques en matière comptable ou de contrôle des comptes ; et
- de manière générale, d'apporter tout conseil et formuler toute recommandation appropriée dans les domaines ci-dessus.

Le Comité d'Audit est composé de : Madame Catherine Moukheibir (présidente du comité d'audit), la société Ecllosion2 SA, représentée par Monsieur Jesús Martin-Garcia, et Madame Mary Tanner.

Le Comité des Nominations et des Rémunérations est notamment chargé :

- en matière de nominations,
 - de présenter au Conseil d'Administration des recommandations sur le directeur général et les directeurs généraux délégués, le cas échéant, la composition du Conseil d'Administration et de ses comités ;
 - de proposer annuellement au Conseil d'Administration la liste des administrateurs pouvant être qualifiés de « membre indépendant » au regard des critères définis par le Code MiddleNext ;
 - de préparer la liste des personnes dont la désignation comme directeur général, directeur général délégué ou administrateur peut être recommandée ; et
 - de préparer la liste des administrateurs dont la désignation comme membre d'un comité du Conseil d'Administration peut être recommandée.
- en matière de rémunérations,
 - d'examiner les principaux objectifs proposés par le directeur général et ses directeurs généraux délégués, le cas échéant, en matière de rémunération des dirigeants non mandataires sociaux de la Société et du Groupe, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions ;
 - d'examiner la rémunération des dirigeants non mandataires sociaux, y compris les plans d'actions gratuites et d'options de souscription ou d'achat d'actions, les régimes de retraite et de prévoyance et les avantages en nature ;
 - de formuler, auprès du Conseil d'Administration, des recommandations et propositions concernant :
 - la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les avantages en nature, les autres droits pécuniaires, y compris en cas de cessation d'activité, du directeur général et des directeurs généraux délégués, le cas échéant. Le Comité des Nominations et des Rémunérations propose des montants et des structures de rémunération et, notamment, des règles de fixation de la part variable prenant en

- compte la stratégie, les objectifs et les résultats de la Société ainsi que les pratiques du marché, et
 - les plans d'actions gratuites, d'options de souscription ou d'achat d'actions et tout autre mécanisme similaire d'intéressement et, en particulier, les attributions nominatives au directeur général et aux directeurs généraux délégués, le cas échéant ;
- d'examiner le montant total des jetons de présence et leur système de répartition entre les membres du Conseil d'Administration, ainsi que les conditions de remboursement des frais éventuellement exposés par les membres du Conseil d'Administration ;
- de préparer et de présenter les rapports, le cas échéant, prévus par le règlement intérieur du comité des nominations et des rémunérations ; et
- de préparer toute autre recommandation qui pourrait lui être demandée par le Conseil d'Administration ou le directeur général en matière de rémunération.

Le Comité des Nominations et des Rémunérations est composé de : la société Andera Partners (anciennement Edmond de Rothschild Investment Partners), représentée par Monsieur Gilles Nobecourt (présidente du comité des nominations et des rémunérations), Madame Catherine Moukheibir, et Monsieur Claudio Nessi.

Au 31 décembre 2018, le conseil d'administration compte 2 femmes, soit 33,33 % des membres du conseil.

La Société applique la dérogation prévue à l'article L. 225-18-1 du code de commerce, qui dispose que lorsque le conseil d'administration est composé au plus de huit membres, l'écart entre le nombre des administrateurs de chaque sexe ne peut être supérieur à deux.

Le conseil d'administration compte également deux censeurs, à savoir Stéphane Verdood et Joseph McCracken. Les censeurs sont convoqués aux réunions du conseil d'administration dans les mêmes conditions que les membres du conseil d'administration et bénéficient dans ce cadre d'un droit d'information préalable aux réunions du conseil dans les mêmes conditions que les membres du conseil d'administration. Ils assistent aux réunions du conseil avec voix consultative seulement (se reporter à la section 21.2.2 du Document de référence contenant les dispositions statutaires concernant les censeurs).

16.4. DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

La Société se réfère au Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été mis à jour en septembre 2016 par MiddleNext (le « **Code MiddleNext** ») comme code de référence.

La Société a pour objectif de se conformer à l'ensemble des recommandations du Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites. Le tableau ci-dessous dresse la liste des différentes recommandations de ce Code et précise celles auxquelles la Société se conforme ou non.

Recommandations du Code de gouvernement d'entreprise MiddleNext	Conformité	Non-conformité
Pouvoir de «surveillance»		
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	

Recommandations du Code de gouvernement d'entreprise MiddleNext	Conformité	Non-conformité
R5 - Organisation des réunions du conseil et des comités	X	
R6 - Mise en place de 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		X (1)
R12 - Relation avec les « actionnaires »*	X	
Pouvoir exécutif		
R13 - Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux		X (2)
R14 - Préparation de la succession des « dirigeants »*	X (3)	
R15 - Cumul contrat de travail et mandat social	X (4)	
R16 - Indemnités de départ	X	
R17 - Régimes de retraite supplémentaires	X	
R18 - Stock-options et attribution gratuite d'actions		X (5)
R19 - Revue des points de vigilance*	X	

* Nouvelles recommandations figurant dans la version du Code de gouvernance d'entreprise publiée par MiddleNext en septembre 2016 par rapport à celle publiée par MiddleNext en décembre 2009.

(1) A partir de 2019, les membres du conseil seront invités par le président à s'exprimer sur le fonctionnement du conseil d'administration et la préparation de ses travaux, une fois par an.

(2) Les mandats des dirigeants mandataires sociaux de la Société (président du conseil d'administration et directeur général) ne sont à ce stade pas rémunérés.

(3) Le conseil ne se considère pas en situation de dépendance vis-à-vis de l'un de ses membres. Par ailleurs, les fonctions de président et directeur général sont distinctes.

(4) Aucun dirigeant mandataire social de la Société ne cumule un contrat de travail avec un mandat social qu'il exercerait au sein de la Société où son mandat social est détenu ; toutefois, Monsieur Ilias (Elias) est titulaire d'un contrat de travail au sein de Genkyotex Suisse SA, conclu antérieurement à sa nomination en qualité de directeur général de la Société.

(5) Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, un plan d'options de souscription d'actions a été mis en place au bénéfice de l'ensemble des salariés du groupe ; ce plan n'assortit pas l'exercice de ces options à des conditions de performance. Etant titulaire d'un contrat de travail au sein de la filiale Genkyotex Suisse SA, Monsieur Papatheodorou a bénéficié de 583 616 options de souscription d'actions en sa qualité de salarié sur les 1 179 934 options attribuées à l'ensemble des salariés en 2018 (avant prise d'effet du regroupement des actions de la Société par 10, effectif le 29 mars 2019). Par ailleurs, il sera tenu de conserver au nominatif au moins deux tiers des actions issues de levées d'options ainsi attribuées jusqu'à la cessation de son mandat social au sein de la Société. La Société n'attribue pas de *stock-options* et d'actions gratuites aux dirigeants mandataires sociaux à l'occasion de leur départ.

16.5. CONTROLE INTERNE

A la Date du Document de référence, la Société dispose des procédures de contrôle interne suivantes :

Organisation du département comptable et financier

La comptabilité est tenue en externe sous la supervision du Directeur Administratif et Financier. 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 instruments de capitaux propres) et/ou faisant appel à des hypothèses subjectives.

La réalisation de la paie et la revue fiscale sont confiées à des experts-comptables.

Les comptes établis en normes françaises et IFRS, produits avec l'assistance de cabinets d'expertise comptable indépendants, sont soumis pour audit aux co-commissaires aux comptes de la Société.

Processus budgétaire

La Société établit un budget annuel des dépenses par projets sous forme de projection tenant compte des dépenses réalisées, des ajustements à effectuer tant en matière de revenus que de dépenses restant à engager. Ces éléments sont revus régulièrement lors des réunions du conseil d'administration.

Délégation de pouvoirs

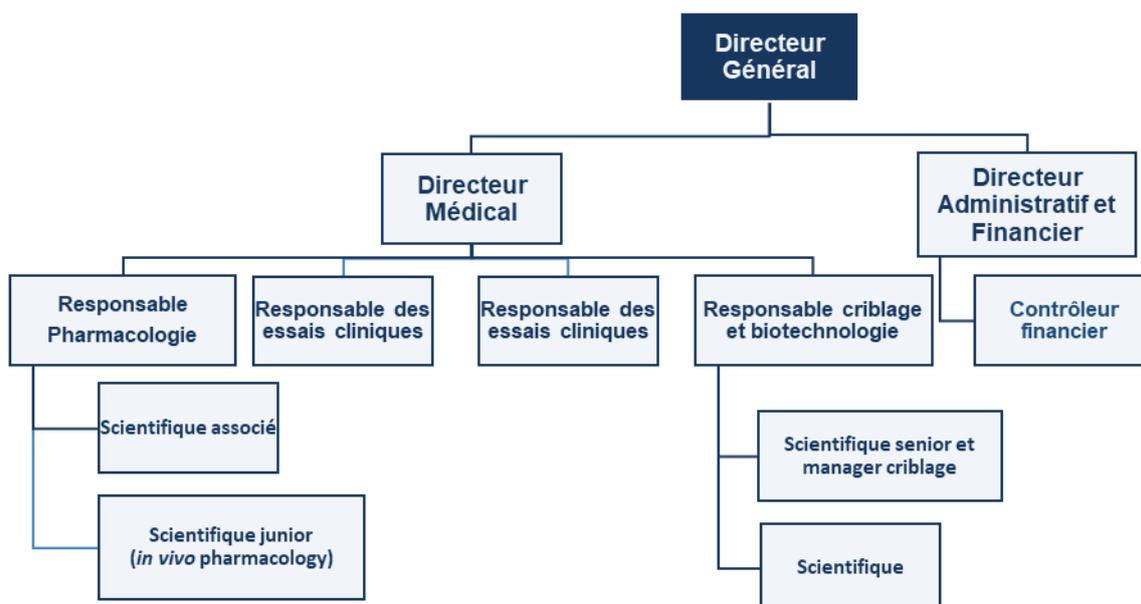
La Société a mis en place une procédure en matière de délégations de pouvoirs et de signatures pour les paiements de factures et la signature des bons de commandes.

17. SALARIES

17.1. NOMBRE DE SALARIES ET REPARTITION PAR FONCTION

17.1.1. Organigramme opérationnel

A la Date du Document de référence, l'organigramme opérationnel du Groupe se présente comme suit :



17.1.2. Nombre et répartition des effectifs

A la clôture des périodes considérées, les effectifs se répartissaient comme suit :

Répartition par activité	31/12/2018	31/12/2017
Recherche & Développement	10	8
Administratif	3	4
TOTAL	13	12

A la date du document de référence, le Groupe comporte 12 salariés.

17.2. PARTICIPATIONS ET STOCKS OPTIONS DES MEMBRES DE LA DIRECTION

Se référer aux sections 15.3 « Options de souscription ou d'achat d'actions ; bons de souscription d'actions et bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise » et 18.1 « Répartition du capital et des droits de vote » du Document de référence.

17.3. PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-102 du code de commerce, la Société précise qu'aucun plan d'épargne entreprise n'a été mis en place au profit des salariés de la Société.

Se référer à la section 18.1 « Répartition du capital et des droits de vote » du Document de référence.

17.4. CONTRATS D'INTERESSEMENT ET DE PARTICIPATION

Néant.

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1. REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

18.1.1. Répartition du capital et des droits de vote à la date d'enregistrement du Document de référence

A la date d'enregistrement du Document de référence, à la connaissance de la Société, l'actionnariat est réparti comme suit :

Actionnaires	A la date d'enregistrement du Document de référence			
	Sur base non diluée		Sur base diluée (1)	
	Nbre d'actions	% du capital et des droits de vote (2)	Nbre d'actions	% du capital et des droits de vote (2)
Fonds Andera Partners (anciennement EDRIP)	1 849 427	23,31%	1 849 427	21,32%
Eclosion2 SA	1 393 285	17,56%	1 393 285	16,06%
Vesalius Biocapital II SA, SICAR	691 529	8,72%	691 529	7,97%
NEOMED	578 520	7,29%	578 520	6,67%
Management & Salariés	436 368	5,50%	688 521	7,94%
Autres investisseurs	3 061 743	37,48%	3 461 136	39,90%
Autodétention (3)	11 914	0,15%	11 914	0,14%
Total	8 022 786	100,00%	8 674 333	100,00%

(1) En tenant compte de (i) 1 003 312 BSA et des 2 486 533 stock-options émis et attribués par la Société à la date du Document de référence, exerçables ou non, donnant respectivement droit à la souscription de 100 331 et 248 653 actions nouvelles de la Société (ii) et de 302 562 actions qui résulteraient de la conversion des 255 OCA restantes à la date du document de référence en assumant une conversion de ces OCA sur la base d'un cours de 9,16 € par action correspondant à la moyenne pondérée des 5 dernières séances de bourse précédant le 25 avril 2019.

(2) Droits de vote théoriques. Toutes les actions disposent des mêmes droits de vote, à l'exception des actions auto-détenues par la Société.

(3) Actions détenues au 31 mars 2019 dans le cadre du contrat de liquidité conclu avec Kepler le 23 avril 2018.

18.1.2. Evolution de la répartition du capital et des droits de vote à la fin des deux derniers exercices clos

Actionnaires	Au 31/12/2018 (1)		Au 31/12/2017 (1)	
	Nbre d'actions	% du capital et des droits de vote	Nbre d'actions	% du capital et des droits de vote
Fonds Andera Partners (anciennement EDRIP)	18 494 278	23,31%	18 494 278	23,76%
Eclosion2 SA	13 932 857	17,56%	13 932 857	17,90%
Vesalius Biocapital II SA, SICAR	6 915 293	8,72%	6 915 293	8,88%
NEOMED	5 785 203	7,29%	5 661 747	7,27%
Management & Salariés	4 363 682	5,50%	4 680 515	6,01%
Autres investisseurs	29 761 768	37,51%	28 095 046	36,09%
Autodétention	94 540	0,12%	70 270	0,09%
Total	79 347 621	100,00%	77 850 006	100,00%

(1) Avant prise d'effet du regroupement par 10 des actions, intervenu le 29 mars 2019.

18.2. ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTES AU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Néant.

18.3. DROITS DE VOTE DES PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

A la date d'enregistrement du Document de référence, les droits de vote de chaque actionnaire sont égaux au nombre d'actions détenues par chacun d'entre eux. Les statuts de la Société ne prévoient pas de droit de vote double.

18.4. CONTROLE DE LA SOCIETE

A la date d'enregistrement du Document de référence, il n'existe pas d'actionnaire de contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du code de commerce.

La Société n'a pas mis en place de mesures en vue de s'assurer que son éventuel contrôle ne soit pas exercé de manière abusive.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'action de concert entre ses actionnaires.

18.5. ACCORDS POUVANT ENTRAÎNER UN CHANGEMENT DE CONTROLE

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun accord dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle de la Société.

18.6. ETAT DES NANTISSEMENTS D' ACTIONS DE LA SOCIETE

A la connaissance de la Société, il n'y a pas de nantissement portant sur ses actions.

19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

19.1. OPERATIONS INTRA-GROUPE

Se référer à la section 7.3 « flux financiers du groupe ».

19.2. CONVENTIONS SIGNIFICATIVES CONCLUES AVEC DES APPARENTES

Lors de l'assemblée générale du 28 février 2017, les actionnaires de la Société ont approuvé la modification du mode d'administration de la Société par adoption de la formule à conseil d'administration. L'ensemble des fonctions des membres du conseil de surveillance et des membres du directoire ont pris fin à l'issue de cette assemblée générale.

Il est par ailleurs précisé qu'aucune nouvelle convention n'a été conclue avec les mandataires sociaux depuis le 1^{er} janvier 2018 jusqu'à la date du Document de référence. Monsieur Papatheodorou, directeur général de la Société, dispose d'un contrat de travail avec la filiale suisse de la Société, Genkyotex Suisse SA.

19.3. RAPPORTS SPECIAUX DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES

19.3.1. Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées établi au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2018

«

GENKYOTEX

SOCIETE ANONYME AU CAPITAL 7.934.762,10 EUROS

Siège social :

218 avenue Marie Curie - Forum 2 Archamps Technopole
74166 Saint-Julien-en-Genevois Cedex

RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS REGLEMENTES

**Assemblée générale d'approbation des comptes
de l'exercice clos le 31 décembre 2018**

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.

1. Conventions et engagements soumis à l'approbation de l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement autorisé et conclu au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du code de commerce.

2. Conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement déjà approuvés par l'assemblée générale dont l'exécution se serait poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Neuilly-sur-Seine et Toulouse, le 15 avril 2019
Les commissaires aux comptes

GRANT THORNTON
Membre français de Grant Thornton International

SYGNATURES

Samuel Clochard

Laure Mulin

»

19.3.2. Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées établi au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2017

«

GENKYOTEX

SOCIETE ANONYME AU CAPITAL 7 785 000,60 EUROS

Siège social :

218 avenue Marie Curie - Forum 2 Archamps Technopole
74166 Saint-Julien-en-Genevois Cedex

**RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES
SUR LES CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS REGLEMENTES**

**Assemblée générale d'approbation des comptes
de l'exercice clos le 31 décembre 2018**

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 et 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. 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

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement autorisés au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L.225-38 du code de commerce.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS DEJA APPROUVES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

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.

Convention avec Monsieur Benedikt TIMMERMAN

Personne concernée : Benedikt TIMMERMAN, Président du Directoire de votre société jusqu'au 28 février 2017, directeur général délégué du 28 février au 4 mai 2017

Votre conseil de surveillance du 22 février 2010 a autorisé la conclusion par votre société d'un contrat de travail à durée indéterminée avec Monsieur Benedikt TIMMERMAN en qualité de Directeur Général en charge du développement de la société.

Sur la période courant du 1^{er} janvier au 4 mai 2017, Monsieur Benedikt TIMMERMAN a perçu au titre de ses fonctions de Directeur Général en charge du développement de la société une rémunération brute de 69 530 €.

Convention avec Monsieur Martin KOCH

Personne concernée : Martin KOCH, membre du Directoire de votre société jusqu'au 28 février 2017

Votre conseil de surveillance du 22 février 2010 a autorisé la formalisation d'un avenant au contrat de travail à durée indéterminée de Monsieur Martin KOCH, Directeur administratif et financier, portant sur l'évolution de sa rémunération.

Sur la période courant du 1^{er} janvier au 28 février 2017, Monsieur Martin KOCH a perçu au titre de ses fonctions de Directeur administratif et financier une rémunération brute de 25 836 €.

Neuilly-sur-Seine et Toulouse, le 11 avril 2018
Les commissaires aux comptes

GRANT THORNTON

Membre français de Grant Thornton International

SYGNATURES

Samuel Clochard

Laure Mulin

»

20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE

20.1. COMPTES CONSOLIDES ETABLIS EN NORMES IFRS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2018

ETAT DE SITUATION FINANCIERE CONSOLIDEE

Etat de situation financière consolidée	Notes	31/12/2018 K€	31/12/2017 K€
ACTIF			
Immobilisations incorporelles	3.1	9 653	10 221
Immobilisations corporelles	3.2	31	51
Actifs financiers non courants	4	45	64
Total actifs non courants		9 729	10 336
Autres créances	5	2 157	1 932
Actifs financiers courants	4	-	3 280
Trésorerie et équivalents de trésorerie	6	10 309	11 345
Total actifs courants		12 466	16 557
Total Actif		22 195	26 893
PASSIF ET CAPITAUX PROPRES			
Capitaux propres			
Capital	7	7 935	7 785
Primes d'émission et d'apport		124 183	162 015
Réserve de conversion		(2 361)	(2 258)
Autres éléments du résultat global		(514)	(316)
Pertes accumulées - part attribuable aux actionnaires de la société mère		(103 383)	(117 917)
Résultat net - part attribuable aux actionnaires de la société mère		(11 417)	(25 773)
Capitaux propres - part attribuable aux actionnaires de la société mère		14 442	23 535
Intérêts ne conférant pas le contrôle		-	-
Total capitaux propres		14 442	23 535
Engagements envers le personnel	10	996	822
Dettes financières non courantes	9	-	115
Total passifs non courants		996	937
Dettes financières courantes	9	3 641	288
Dettes fournisseurs		2 214	1 312
Autres dettes courantes	12	903	820
Total passifs courants		6 757	2 421
Total Passif et capitaux propres		22 195	26 893

COMPTE DE RESULTAT CONSOLIDE

Compte de résultat consolidé	Notes	31/12/2018 12 mois K€	31/12/2017 12 mois K€
Chiffre d'affaires		-	-
Coût des ventes		-	-
Marge brute		-	-
Revenus issus des contrats avec les clients	14	750	-
Frais de recherche et développement, net			
Frais de recherche et développement	15.1	(9 282)	(9 475)
Subventions	15.1	893	669
Frais généraux et administratifs	15.2	(2 836)	(5 299)
Autres revenus		44	-
Résultat opérationnel courant		(10 430)	(14 104)
Autres produits opérationnels		-	-
Autres charges opérationnelles	16	-	(11 408)
Résultat opérationnel		(10 430)	(25 512)
Charges financières	17	(1 185)	(309)
Produits financiers	17	197	54
Résultat avant impôt		(11 417)	(25 768)
Impôt sur le résultat	18	-	(5)
Résultat net de la période		(11 417)	(25 773)
<i>Part attribuable aux actionnaires de la société mère</i>		(11 417)	(25 773)
<i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i>		-	-
		31/12/2018	31/12/2017
Résultat de base par action (€/action) pour les exercices présentés	19	(0,15)	(0,39)
Résultat dilué par action (€/action) pour les exercices présentés	19	(0,15)	(0,39)
Résultat de base par action (€/action) - proforma (1)	19	(1,46)	(3,90)
Résultat dilué par action (€/action) - proforma (1)	19	(1,46)	(3,90)

(1) Le résultat par action proforma illustre l'effet du regroupement des actions par voie d'échange de 10 actions existantes contre 1 action nouvelle décidé par le Conseil d'Administration de la Société le 24 janvier 2019 à l'issue de l'Assemblée Générale Extraordinaire du même jour (cf. notes 19 et 25).

ETAT DU RESULTAT GLOBAL CONSOLIDE

Etat du résultat global consolidé	31/12/2018 12 mois K€	31/12/2017 12 mois K€
Résultat net de la période	(11 417)	(25 773)
Gains et pertes actuariels	(198)	129
Effet d'impôt	-	5
Autres éléments du résultat global non recyclables en résultat	(198)	134
Différences de conversion	(103)	(504)
Autres éléments du résultat global recyclables en résultat	(103)	(504)
Résultat global	(11 719)	(26 143)
<i>Part attribuable aux actionnaires de la société mère</i>	<i>(11 719)</i>	<i>(26 143)</i>
<i>Intérêts ne conférant pas le contrôle</i>	<i>-</i>	<i>-</i>

VARIATION DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS

Variation des capitaux propres consolidés	Capital Genkyotex Suisse SA	Bons de participation Genkyotex Suisse SA	Capital Genkyotex SA (anciennement dénommée Gentice! SA)	Capital Actions ordinaires et actions de préférence	Capital participation	Primes d'émission et d'apport	Pertes accumulées et résultat - part attribuable aux actionnaires de la société mère	Actions propres	Réserve de conversion	Autres éléments du résultat global	Capitaux propres - part attribuable aux actionnaires de la société mère	Intérêts ne conférant pas le contrôle	Total capitaux propres
	Nombre d'actions		Nombre d'actions	K€									
Au 31 décembre 2016	4 785 169	307 110		4 242	274	44 998	(35 083)	(9)	(1 754)	(450)	12 217	-	12 217
Résultat net 2017				-	-	-	(25 773)	-	-	-	(25 773)	-	(25 773)
Autres éléments du résultat global				-	-	-	-	-	(504)	134	(370)	-	(370)
Résultat global				-	-	-	(25 773)	-	(504)	134	(26 143)	-	(26 143)
Augmentation de capital	169 854			-	159	-	-	-	-	-	159	-	159
Frais d'augmentation de capital				-	-	(8)	-	-	-	-	(8)	-	(8)
Conversion du capital participation en actions ordinaires	307 110	(307 110)		433	(433)	-	-	-	-	-	-	-	-
Variation de périmètre	15			-	-	-	33 476	-	-	-	33 476	-	33 476
Reconstitution du capital, des primes d'émission et d'apport de Genkyotex SA (acquisition inversée)	(5 262 133)		77 850 006	3 110	-	117 025	(120 017)	(119)	-	-	-	-	-
Actions propres				-	-	-	-	(4)	-	-	(4)	-	(4)
Paielements fondés sur des actions	8.5			-	-	-	3 838	-	-	-	3 838	-	3 838
Au 31 décembre 2017			77 850 006	7 785	-	162 015	(143 558)	(132)	(2 258)	(316)	23 535	-	23 535
Résultat net au 31 décembre 2018				-	-	-	(11 417)	-	-	-	(11 417)	-	(11 417)
Autres éléments du résultat global				-	-	-	-	-	(103)	(198)	(301)	-	(301)
Résultat global				-	-	-	(11 417)	-	(103)	(198)	(11 719)	-	(11 719)
Apurement du report à nouveau déficitaire				-	-	(39 572)	39 572	-	-	-	-	-	-
Conversion des obligations convertibles			1 497 615	150	-	1 740	-	-	-	-	1 890	-	1 890
Emission de BSA sur emprunt obligataire				-	-	-	242	-	-	-	242	-	242
Actions propres				-	-	-	-	(19)	-	-	(19)	-	(19)
Paielements fondés sur des actions	8.5			-	-	-	512	-	-	-	512	-	512
Au 31 décembre 2018			79 347 621	7 935	-	124 183	(114 649)	(152)	(2 361)	(514)	14 442	-	14 442

Le terme « variation de périmètre » indiqué dans les différents tableaux des comptes consolidés au 31 décembre 2017 correspond à l'effet de l'acquisition de Genkyotex SA, entité acquise d'un point de vue comptable (cf. note 2.2) par Genkyotex Suisse SA.

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE CONSOLIDES

Tableau des flux de trésorerie consolidés		Notes	31/12/2018 12 mois K€	31/12/2017 12 mois K€
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles				
Résultat net de la période			(11 417)	(25 773)
(-) Elimination des amortissements des immobilisations incorporelles	3.1	(567)	(476)	
(-) Elimination des amortissements des immobilisations corporelles	3.2	(24)	(39)	
(-) Provision au titre des engagements de retraite	10	59	(55)	
(-) Provision pour risques et charges		-	30	
(-) Charge liée aux paiements fondés sur des actions	8.5	(512)	(3 838)	
(-) Variation des impôts différés	18	-	(4)	
(-) Juste valeur des emprunts obligataires	9.2	(742)	-	
(-) Intérêts perçus sur les dépôts à terme		-	6	
(-) Juste valeur du contrat de capitalisation		3	52	
(-) Coût de cotation	15	-	(10 898)	
(-) Désactualisation des avances remboursables	9	(7)	(12)	
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôts			(9 627)	(10 538)
(-) Variation du besoin en fonds de roulement		(679)	(1 256)	
Impôts payés			81	(81)
Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles			(8 866)	(9 363)
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement				
Acquisition d'immobilisations corporelles	3.2	(3)	(2)	
Démobilisation de placements classés en actifs financiers courants et non courants	4	3 283	4 000	
Intérêts perçus sur les dépôts à terme		-	6	
Variation de périmètre (1)		-	3 587	
Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement			3 279	7 590
Flux de trésorerie liés aux activités de financement				
Emission de bons de participation de Genkyotex Suisse SA	8	-	159	
Frais d'augmentation de capital de Genkyotex SA (ex Genticel)		-	(32)	
Remboursement d'avances	9	(291)	(384)	
Emission emprunt obligataire	9.2	4 658	-	
Emission de BSA	9.2	242	-	
Achat/vente de bons de participation de Genkyotex Suisse SA à des salariés		-	9	
Flux de trésorerie liés aux activités de financement			4 609	(248)
Incidence des variations des cours de change			(69)	(572)
Augmentation (diminution) de la trésorerie			(1 048)	(2 593)
Trésorerie et équivalents de trésorerie à l'ouverture			11 345	13 937
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture			10 297	11 345
Augmentation (diminution) de la trésorerie			(1 048)	(2 593)
Trésorerie et équivalents de trésorerie (y compris concours bancaires courants)				
			31/12/2018	31/12/2017
Trésorerie et équivalents de trésorerie			10 309	11 345
Concours bancaires courants			(13)	-
Trésorerie et équivalents de trésorerie à la clôture (y compris concours bancaires courants)			10 297	11 345

(1) La variation de périmètre correspond à la trésorerie et aux équivalents de trésorerie de Genkyotex SA au 28 février 2017.

DETAIL DE LA VARIATION DU BESOIN EN FONDS DE ROULEMENT (BFR)

Détail de la variation du besoin en fonds de roulement (BFR) (montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Autres créances	305	(2 276)
Dettes fournisseurs	(902)	526
Dettes sociales	(99)	456
Dettes fiscales	25	88
Autres dettes courantes	(9)	(50)
Total de la variation	(679)	(1 256)

NOTES AUX ETATS FINANCIERS CONSOLIDES

(Sauf indication contraire, les montants mentionnés dans cette annexe sont en milliers d'euros, excepté pour les données relatives aux actions. Certains montants peuvent être arrondis pour le calcul de l'information financière contenue dans les états financiers consolidés. En conséquence, les totaux dans certains tableaux peuvent ne pas correspondre exactement à la somme des chiffres précédents.)

Note 1 : Activité et évènements significatifs

Les informations ci-après constituent l'annexe des comptes consolidés établis en normes IFRS au 31 décembre 2018.

Les états financiers consolidés de Genkyotex SA ont été arrêtés par le conseil d'administration du 28 février 2019 et autorisés à la publication.

1.1 La Société et son activité

Créée en octobre 2001, la société Genkyotex SA (anciennement dénommée Genticiel SA), société anonyme de droit français, a pour objet social en France et à l'étranger : recherche, étude, développement, fabrication et diffusion de médicaments et produits médicamenteux et sanitaires dans le domaine de la santé humaine et animale.

La société Genkyotex SA est cotée sur le marché Euronext à Paris et Bruxelles depuis le 8 avril 2014.

Adresse du siège social : 218 avenue Marie Curie – Forum 2 Archamps Technopole,
74166 Saint-Julien-en-Genevois Cedex, France

Numéro du Registre du Commerce et des Sociétés : 439 489 022 RCS de Thonon les Bains.

Genkyotex SA est ci-après dénommée la « Société ». Le groupe formé par Genkyotex SA et Genkyotex Suisse SA est ci-après dénommé le « Groupe ».

1.2 Evènements significatifs de l'exercice

Février 2018 :

- Le GKT831, candidat médicament le plus avancé de la Société, démontre sa capacité à inhiber la stimulation tumorale exercée par les fibroblastes associés au cancer dans une nouvelle étude préclinique.

Mai 2018 :

- Recommandation par le comité indépendant de surveillance de la sécurité (Safety Monitoring Board – SMB) de poursuivre l'étude sans aucune modification du protocole suite à l'examen des données de sécurité et de pharmacocinétique.

Juin 2018 :

- Extension de l'accord de licence pour la plateforme Vaxiclase avec le Serum Institute of India (SIIL) afin d'inclure des pays industrialisés dans leurs marchés adressables. L'accord initial, signé en 2015, couvrait uniquement les marchés émergents. Suite à l'élargissement de l'accord, la Société peut désormais recevoir 100 M€ supplémentaires, portant le montant total de l'accord à environ 150 M€ sous forme d'un paiement initial et de paiements d'étape de développement et commerciaux. La Société est également éligible aux paiements de redevances sur les ventes à un chiffre. La signature de cette extension a généré la comptabilisation d'un produit de 750 K€ au cours de l'exercice 2018.

Juillet 2018 :

- Le NIH (*National Institutes of Health*) aux États-Unis octroie une subvention de 8,9 M\$ au Professeur Victor Thannickal de l'Université d'Alabama à Birmingham (UAB) pour financer un programme de recherche pluriannuel évaluant le rôle des enzymes NOX dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), une maladie pulmonaire chronique entraînant une fibrose des poumons. L'élément central du programme sera la réalisation d'une étude de phase 2 d'une durée de 24 semaines avec le produit candidat phare de la Société, le GKT831, chez des patients atteints de FPI. Le début du recrutement des patients de l'étude est prévu pour le premier semestre 2019.

Août 2018 :

- La Société obtient un financement permettant une levée de fonds pouvant atteindre 7,5 millions d'euros par émission d'obligations convertibles en actions assorties de bons de souscription d'actions (« OCABSA ») au profit de YA II PN, Ltd, un fonds d'investissement géré par la société de gestion américaine Yorkville Advisors Global LP. La Société émet une première tranche d'OCABSA d'un montant nominal de 5 M€ à la date de signature de ce contrat.
- La Société annonce que 90 patients ont été randomisés dans son étude de phase 2 avec le GKT831 dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP). Cela correspond au nombre de patients nécessaire pour pouvoir effectuer l'analyse intermédiaire comme prévu.

Septembre 2018 :

- La Société reçoit un avis positif du comité de surveillance de la sécurité indépendant (SMB) pour l'étude de phase 2 avec le GKT831 dans la cholangite biliaire primitive.
- La Société finalise le recrutement pour son essai clinique de phase II avec le GKT831 chez les patients souffrant de cholangite biliaire primitive (CBP). Au total, 111 patients ont été recrutés dans neuf pays, dépassant l'objectif initial de 102 patients.

Octobre 2018 :

- La société présente au congrès ESUR18 l'efficacité préclinique du GKT831 contre le cancer de la prostate.
- Genkyotex présente les données d'efficacité du GKT831 dans un modèle préclinique de maladie choléstatique du foie à un stade avancé lors du Liver Meeting® de l'AASLD 2018.

- La société reçoit un avis positif à la suite de la troisième réunion planifiée du comité de surveillance de la sécurité indépendant (SMB) de l'étude de phase 2 avec le GKT831 dans la cholangite biliaire primitive.

Novembre 2018 :

- La société atteint les critères intermédiaires d'efficacité principal et secondaire dans son étude de phase 2 avec le GKT831 dans la cholangite primitive.

Décembre 2018 :

- La société confirme l'échéance clé de développement du GKT831 dans la PBC. Les résultats finaux de l'étude seront confirmés pour le printemps 2019.

Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables

2.1 Principes appliqués à la préparation des états financiers

Déclaration de conformité

La Société a établi ses états financiers consolidés conformément aux normes IFRS (International Financial Reporting Standards) telles que publiées par l'International Accounting Standards Board (IASB) et adoptées par l'Union Européenne à la date de préparation des états financiers.

Ce référentiel, disponible sur le site de la Commission européenne, intègre les normes comptables internationales (IAS et IFRS) et les interprétations des comités d'interprétation (IFRS Interpretations Committee, ou IFRS IC, et Standing Interpretations Committee, ou SIC).

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.

Principes appliqués à la préparation des états financiers

Les états financiers consolidés de la Société ont été préparés conformément au principe du coût historique, à l'exception des instruments financiers évalués à leur juste valeur.

Continuité d'exploitation

La Société est une société qui se concentre sur l'invention et le développement de nouveaux traitements. La position déficitaire au cours des périodes présentées n'est pas inhabituelle pour une société de ce stade de développement.

La Société a réussi à financer ses activités jusqu'à ce jour et a levé des fonds qui lui permettront de couvrir ses dépenses à court terme. La Société aura besoin de fonds supplémentaires pour poursuivre son plan de développement et cela pourra également dépendre de l'atteinte d'étapes de développement, l'obtention de résultats cliniques favorables et/ou l'obtention d'un succès commercial. Etant donné qu'aucun de ces facteurs ne peut être garanti, il existe une incertitude substantielle concernant la capacité de la Société à poursuivre ses activités dans le futur.

Le principe de la continuité de l'exploitation a été retenue par le Conseil d'administration au regard des données et hypothèses suivantes :

- du niveau de la trésorerie et équivalents de trésorerie (y compris concours bancaires courants) consolidées nette au 31 décembre 2018, qui s'élève à 10 297 K€ ;
- de l'encaissement prévisionnel du crédit impôt recherche 2018 pour un montant de 893 K€ ;
- de la trésorerie consommée par l'activité de la société sur 2019 ;
- de la conversion de l'emprunt obligataire convertible en action avant sa maturité pour 3 250 K€.

Compte tenu de ces différents éléments, le Conseil d'Administration estime que la Société sera en mesure de pouvoir couvrir les besoins de financement des opérations prévues jusqu'à début 2020.

Pour couvrir leurs besoins futurs, la Société continuera de rechercher des fonds supplémentaires. Cela pourrait inclure des levées de fonds supplémentaires auprès des investisseurs actuels, des nouveaux investisseurs et/ou la conclusion de contrats de licence ou de collaboration.

Méthodes comptables

Les principes comptables retenus sont identiques à ceux utilisés pour la préparation des comptes consolidés 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 le Groupe au 1^{er} janvier 2018 :

Normes, amendements de normes et interprétations applicables à partir de l'exercice ouvert au 1^{er} 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 adoptées par l'Union Européenne au 31 décembre 2018

- IFRS 14 - Comptes de report réglementaires
- IFRS 17 - Contrats d'assurances
- 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^{er} janvier 2019.

IFRS 16 supprime la distinction entre contrat de location simple et contrat de location financement. Ainsi, les contrats de location simple (cf. note 22.1) 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 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^{er} 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 de l'ordre de 0,3 M€.

2.2 Périmètre et méthodes de consolidation

Périmètre

Selon IFRS 10, les filiales sont toutes les entités sur lesquelles le Groupe détient le contrôle. Le Groupe contrôle une entité lorsqu'il est exposé à, ou a droit à, des rendements variables découlant de son implication dans l'entité et a la capacité d'influer sur ces rendements grâce à son pouvoir sur l'entité. Les filiales sont consolidées selon la méthode de l'intégration globale à compter de la date à laquelle le groupe acquiert le contrôle. Elles sont déconsolidées à compter de la date à laquelle le contrôle cesse d'être exercé.

Dans le cadre du rapprochement entre Genkyotex SA et Genkyotex Suisse SA intervenu le 28 février 2017, Genkyotex Suisse SA a été considérée comme l'acquéreur sur le plan comptable au regard de la norme IFRS 10. Ainsi, les présents états financiers sont établis dans la continuité des comptes consolidés IFRS de Genkyotex Suisse SA et comportent en 2017 douze mois d'activité du groupe Genkyotex Suisse et 10 mois d'activité de Genkyotex SA.

Le périmètre de consolidation se présente comme suit :

	31/12/2018		31/12/2017	
	Pourcentage d'intérêt	Pourcentage de contrôle	Pourcentage d'intérêt	Pourcentage de contrôle
GENKYOTEX SA	Société mère (du point de vue juridique)			
GENKYOTEX SUISSE SA	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

2.3 Monnaie de présentation

Les états financiers du Groupe sont établis en euros (EUR).

2.4 Méthode de conversion

2.4.1 Comptabilisation des opérations en monnaie étrangère

Les transactions en monnaies étrangères sont initialement enregistrées par les entités du Groupe dans leurs monnaies fonctionnelles respectives au cours de change en vigueur à la date de première comptabilisation de cette transaction.

Les actifs et passifs monétaires libellés en devises étrangères sont convertis en monnaie fonctionnelle au cours de change à la date de clôture.

Les différences résultant du règlement ou de la conversion d'éléments monétaires sont comptabilisées en résultat.

2.4.2 Conversion des états financiers des sociétés dont la monnaie fonctionnelle n'est pas l'euro

Les états financiers des sociétés dont la monnaie fonctionnelle n'est pas l'euro (EUR) sont convertis comme suit :

- Les éléments de l'état de situation financière sont convertis au taux de clôture de la période ;
- Les éléments du compte de résultat sont convertis au taux de change moyen de la période.

Les différences de change résultant de la conversion à des fins de consolidation sont comptabilisées dans la « réserve de conversion ».

Les taux de change utilisés pour la préparation des états financiers consolidés sont les suivants :

TAUX DE CHANGE (pour 1 EUR)	31/12/2018		31/12/2017	
	Taux moyen	Taux de clôture	Taux moyen	Taux de clôture
CHF	1,1550	1,1269	1,1115	1,1702

2.5 Utilisation de jugements et estimations

Dans le cadre de la préparation des états financiers conformément aux IFRS, le Groupe a procédé à des jugements et estimations qui pourraient influencer sur les montants présentés au titre des actifs et passifs à la date d'établissement des comptes, et sur les montants présentés au titre des produits et charges de la période.

Ces estimations sont faites par la direction du Groupe sur la base de l'hypothèse de continuité d'exploitation en fonction des informations disponibles au moment où ces jugements et estimations ont été formulés. Ces estimations sont évaluées de façon continue et se fondent sur l'expérience passée ainsi que divers autres facteurs jugés raisonnables qui constituent la base d'appréciation de la valeur comptable des éléments d'actif et de passif. Les estimations peuvent être révisées si les circonstances sur lesquelles elles sont fondées évoluent ou à la suite de nouvelles informations. Les résultats réels peuvent sensiblement différer de ces estimations si les hypothèses ou les conditions venaient à changer.

Les estimations ou jugements significatifs formulés par le Groupe portent notamment sur les éléments suivants :

- Evaluation des options de souscription d'actions et des bons de participation attribués à des salariés, dirigeants et prestataires externes :
 - La détermination de la juste valeur des paiements fondés sur des actions repose sur le modèle Black & Scholes de valorisation d'options prenant en compte des hypothèses sur des variables complexes et subjectives. Ces variables comprennent notamment la valeur des actions, la volatilité attendue de la valeur de l'action sur la durée de vie de l'instrument et le comportement actuel et futur des détenteurs de ces instruments. Il existe un risque inhérent élevé de subjectivité découlant de l'utilisation d'un modèle de valorisation d'options dans la détermination de la juste valeur des paiements fondés sur des actions conformément à la norme IFRS 2.
 - Les hypothèses de valorisation adoptées sont exposées à la note 8.
- Régimes à prestations définies :
 - Les régimes à prestations définies sont comptabilisés dans l'état de situation financière sur la base d'une évaluation actuarielle des engagements en fin de période, déduction faite de la juste valeur des actifs du régime. Cette évaluation est déterminée en utilisant la méthode des unités de crédits projetés tenant compte du taux de rotation des effectifs, de la probabilité de mortalité et d'hypothèses actuarielles basées sur des estimations de la direction.
 - Les hypothèses de valorisation adoptées sont exposées à la note 10.
- Non reconnaissance des impôts différés actifs nets des impôts différés passifs :

- La détermination du montant des impôts différés actifs pouvant être reconnus nécessite que le management fasse des estimations à la fois sur la période de consommation des reports déficitaires, et sur le niveau des bénéfices imposables futurs, au regard des stratégies en matière de gestion fiscale.
- Les principes comptables appliqués par le Groupe en termes de reconnaissance des impôts différés actifs sont précisés en note 18.
- Valorisation du contrat de licence signé avec SIIIL (utilisation de la plateforme Vaxiclase) et des extensions de ce contrat :
 - La détermination de la juste valeur du contrat SIIIL et des extensions a été calculée sur la base de la méthode des flux de trésorerie actualisés (DCF) ajustés d'une probabilité d'occurrence sur un plan d'affaires 2017-2035. Dans ce cadre, le management de la Société a eu recours à des estimations pour la détermination :
 - des flux futurs sur la période de 2017-2035, correspondant à la durée de vie du brevet dont la licence a été concédée à SIIIL,
 - des probabilités de succès des différentes étapes du développement clinique,
 - du taux d'actualisation.
 - Les hypothèses de valorisation adoptées sont exposées à la note 3.1.

3.1 Immobilisations incorporelles

Principes comptables

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement sont comptabilisés en charges lorsqu'ils sont encourus. Les frais engagés sur des projets de développement sont comptabilisés en immobilisations incorporelles lorsque les critères suivants sont remplis :

- il est techniquement possible d'achever l'immobilisation incorporelle afin qu'elle soit disponible pour l'utilisation ou la vente ;
- la direction envisage d'achever l'immobilisation incorporelle, de l'utiliser ou de la vendre;
- il y a une possibilité d'utiliser ou de vendre l'immobilisation incorporelle ;
- il peut être démontré que l'immobilisation incorporelle générera des avantages économiques futurs probables ;
- les ressources techniques, financières et autres ressources adéquates nécessaires à l'achèvement du développement, à l'utilisation ou à la vente de l'immobilisation incorporelle sont disponibles ;
- les dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle au cours de son développement peuvent être mesurées de façon fiable.

Concernant les dépenses engagées pour développer un médicament et en raison des risques et incertitudes inhérents au processus de R&D et à l'obtention des autorisations réglementaires, les six critères de capitalisation des dépenses ne sont réputés être satisfaits que lorsque le médicament a reçu une autorisation de mise sur le marché.

Par conséquent, les dépenses internes de développement engagées sont comptabilisées en frais de R&D au moment où elles sont encourues.

Contrat SIIIL (utilisation de la plateforme Vaxiclase) et extensions de ce contrat

Dans le cadre de l'évaluation des actifs et passifs assumés de Genkyotex SA, la Société a procédé à la valorisation provisoire du contrat SIIIL et des extensions de ce contrat au 28 février 2017.

Genkyotex SA a conclu un accord de licence avec cette société relatif à la technologie Vaxiclase, dans le cadre de la mise au point par SIIIL de vaccins acellulaires et multivalents contenant notamment des antigènes contre la coqueluche. En contrepartie de l'accès et de l'utilisation de la plateforme Vaxiclase dans l'indication autorisée, la Société pourrait percevoir jusqu'à 57 millions de dollars US de paiements initiaux et de paiements d'étapes sur le développement et les ventes en fonction de critères définis aux termes de l'accord, ainsi que des redevances à un chiffre sur les ventes nettes.

Suite à la signature d'une extension de l'accord de licence pour la plateforme Vaxiclase avec le Serum Institute of India (SIIIL) en juin 2018, le contrat prévoit :

- Un paiement initial de 750 K€ (comptabilisé au cours du 1^{er} semestre 2018) ;

- Des paiements d'étape au titre des marchés émergents pouvant atteindre 57 M\$;
- Des paiements d'étape au titre des pays industrialisés pouvant atteindre 100 M€.

La Société est également éligible aux paiements de redevances sur les ventes « sur la base d'un pourcentage à un chiffre ».

La juste-valeur estimée du contrat SILL et des extensions a été calculée sur la base de la méthode des flux de trésorerie actualisés (DCF) ajustés d'une probabilité d'occurrence. Les principales hypothèses de valorisation sont les suivantes :

- Le plan d'affaires sur la période de 2017-2035, correspondant à la durée de vie du brevet dont la licence a été concédée à SILL (sans prendre en compte une valeur terminale).
- Les probabilités de succès des différentes étapes du développement clinique (en se basant sur une étude conduite par Biomedtracker en 2016 qui a mené une analyse rétrospective des probabilités de succès des différentes étapes du développement clinique sur 9.985 études entre 2006 et 2015) :

	Probabilité de succès de chaque phase	Probabilité de succès cumulée
POC(1)	100%	100%
Phase 1	70%	70%
Phase 2	43%	30%
Phase 3	73%	22%
Succès commercial	89%	19%

(1) : Preuve de concept ("Proof Of Concept") déjà atteinte

- Le taux d'actualisation de 16% reposant notamment sur une prime de risque du marché actions français, un bêta moyen issu d'un échantillon de sociétés biotechnologiques françaises cotées sur Euronext et une prime de risque spécifique à la Société.

Logiciel

Les coûts liés à l'acquisition des licences de logiciels sont inscrits à l'actif sur la base des coûts encourus pour acquérir et mettre en service les logiciels concernés.

Autres immobilisations incorporelles

En application des critères de la norme IAS 38, les immobilisations incorporelles acquises sont comptabilisées à l'actif à leur coût d'acquisition.

Durée et charge d'amortissement

Lorsqu'un actif a une durée d'utilité finie, l'amortissement est calculé de façon linéaire afin de répartir le coût sur la durée d'utilité estimée, soit :

Eléments	Durée d'amortissement
Logiciels	1 an – linéaire
Contrat SILL et extensions	19 ans – linéaire (plan d'affaires 2017-2035 correspondant à la durée de vie du brevet dont la licence a été concédée à SILL)

La charge d'amortissement pour les immobilisations incorporelles est comptabilisée au compte de résultat en :

- « Frais généraux et administratif » pour la charge d'amortissement relative aux logiciels de comptabilité,
- « Frais de recherche et développement » pour la charge d'amortissement relative au contrat SILL & extensions et aux logiciels utilisés par le laboratoire.

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES (Montants en K€)	Logiciels	Contrat SILL et extensions	Total
VALEUR BRUTE			
Etat de situation financière au 31 décembre 2016	19	-	19
Acquisition	-	-	-
Cession	(2)	-	(2)
Transfert	-	-	-
Effets de change	-	-	-
Variation de périmètre	-	10 697	10 697
Etat de situation financière au 31 décembre 2017	17	10 697	10 714
Acquisition	-	-	-
Cession	(1)	-	(1)
Transfert	-	-	-
Effets de change	1	-	1
Etat de situation financière au 31 décembre 2018	16	10 697	10 713
AMORTISSEMENT CUMULE			
Etat de situation financière au 31 décembre 2016	19	-	19
Augmentation	-	476	476
Diminution	(2)	-	(2)
Effets de change	-	-	-
Variation de périmètre	-	-	-
Etat de situation financière au 31 décembre 2017	17	476	493
Augmentation	-	567	567
Diminution	(1)	-	(1)
Effets de change	1	-	1
Etat de situation financière au 31 décembre 2018	16	1 043	1 060
VALEUR NETTE COMPTABLE			
Au 31 décembre 2016	-	-	-
Au 31 décembre 2017	(0)	10 221	10 221
Au 31 décembre 2018	-	9 653	9 653

3.2 Immobilisations corporelles

Principes comptables

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Les éléments d'actif sont amortis en fonction de la durée réelle d'utilisation du bien.

Les durées et méthodes d'amortissement appliquées sont les suivantes :

Eléments	Durée d'amortissement
Mobilier et matériel informatique	3 à 5 ans – linéaire
Matériel de laboratoire	5 à 8 ans – linéaire
Installations générales et agencements	8 à 10 ans – linéaire

La charge d'amortissement des immobilisations corporelles est comptabilisée au compte de résultat en :

- « Frais généraux et administratifs » pour l'amortissement des installations générales, aménagements et agencements ainsi que pour le matériel informatique et de bureau,
- « Frais de recherche et développement » pour le matériel de laboratoire et les autres immobilisations du laboratoire.

IMMOBILISATIONS CORPORELLES (Montants en K€)	Matériel et outillages	Matériel de bureau, informatique mobilier	Total
VALEUR BRUTE			
Etat de situation financière au 31 décembre 2016	637	102	739
Acquisition	2	-	2
Cession	(78)	(1)	(79)
Transfert	-	-	-
Effets de change	(40)	(8)	(48)
Variation de périmètre	-	-	-
Etat de situation financière au 31 décembre 2017	521	93	614
Acquisition	2	1	3
Cession	-	-	-
Transfert	-	-	-
Effets de change	15	3	18
Etat de situation financière au 31 décembre 2018	538	98	636
AMORTISSEMENT CUMULE			
Etat de situation financière au 31 décembre 2016	548	99	646
Augmentation	36	3	39
Diminution	(77)	(1)	(78)
Effets de change	(36)	(8)	(44)
Variation de périmètre	-	-	-
Etat de situation financière au 31 décembre 2017	470	93	563
Augmentation	23	1	24
Diminution	-	-	-
Effets de change	14	3	17
Etat de situation financière au 31 décembre 2018	508	97	605
VALEUR NETTE COMPTABLE			
Au 31 décembre 2016	89	4	93
Au 31 décembre 2017	51	1	51
Au 31 décembre 2018	30	1	31

3.3 Perte de valeurs des immobilisations incorporelles et corporelles

Principes comptables

Les immobilisations à durée d'utilité indéterminée ou non encore amorties font l'objet d'un test de dépréciation annuel.

Les immobilisations en cours d'amortissement sont quant à elles soumises à un test de dépréciation dès lors qu'il existe un indice interne ou externe indiquant qu'elles aient pu subir une perte de valeur.

Une perte de valeur est comptabilisée lorsque la valeur nette comptable d'un actif excède sa valeur recouvrable. La valeur recouvrable d'un actif est sa juste valeur diminuée des coûts de cession, ou sa valeur d'utilité si celle-ci est supérieure.

Au cours des périodes présentées, la Société dispose uniquement d'immobilisations amortissables. Ces dernières ne présentent pas d'indice interne ou externe de pertes de valeur au 31 décembre 2018.

La Société a par ailleurs procédé à une mise à jour du modèle d'évaluation du contrat de licence signé avec SIIL (utilisation de la plateforme Vaxiclase) et des extensions de ce contrat au 31 décembre 2018. La sensibilité des hypothèses retenues dans le cadre du modèle de valorisation est la suivante :

- Une hausse de 1 point du taux d'actualisation n'engendrerait pas de perte de valeur ;
- Une baisse de 5 points des probabilités de succès des différentes phases n'engendrerait pas de perte de valeur ;
- Une dégradation du plan d'affaires de 10% n'engendrerait pas de perte de valeur.

Il est précisé qu'il n'existe pas d'indice de dégradation des hypothèses de valorisation au 31 décembre 2018.

Note 4 : Actifs financiers

Principes comptables

Les actifs financiers du Groupe sont constitués :

- de prêts et créances initialement comptabilisés à la juste valeur, puis évalués au coût amorti en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif. Les dépôts de garantie sont des actifs financiers non-dérivés à paiements déterminés ou déterminables qui ne sont pas cotés sur un marché actif.
- d'actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat. Ils représentent les actifs détenus à des fins de transaction. Ils sont évalués à leur juste valeur et les variations de juste valeur sont comptabilisées en résultat. Certains actifs peuvent également faire l'objet d'un classement volontaire dans cette catégorie. Cette catégorie inclut le contrat de capitalisation. Ces actifs relèvent de la catégorie 1 définie par la norme IAS 7.

Les actifs financiers avec une échéance à plus d'un an sont classés en « actifs financiers non courants ».

ACTIFS FINANCIERS (Montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Contrat de liquidité	30	49
Cautions	15	15
Total actifs financiers non courants	45	64
Contrat de capitalisation	-	3 280
Total actifs financiers courants	-	3 280

Le contrat de capitalisation souscrit auprès de Natixis Life (Luxembourg) a fait l'objet d'un remboursement au cours de l'exercice 2018 pour une valeur de 3 283 K€.

Principes comptables

Crédit d'impôt recherche

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés par l'État français aux sociétés françaises du groupe afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis 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.

En l'absence de résultat imposable et compte tenu du statut de PME communautaire des sociétés bénéficiaires, la créance sur l'Etat relative au Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») est remboursable l'année suivant celle de sa constatation.

Le crédit d'impôt recherche est enregistré à l'actif sur l'exercice d'acquisition correspondant à l'exercice au cours duquel des dépenses éligibles donnant naissance au crédit d'impôt ont été engagées.

Le crédit d'impôt recherche est présenté au compte de résultat en subvention au niveau des « frais de recherche et développement ».

Crédit Impôt Compétitivité Emploi

Le Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi (« CICE ») est un dispositif fiscal français dont bénéficient les sociétés françaises du Groupe. Le Groupe a utilisé ce crédit d'impôt à travers ses efforts de recherches et développement.

Compte tenu du statut de PME communautaire des sociétés bénéficiaires, le CICE peut faire l'objet d'un remboursement l'année suivant sa constatation.

Le CICE est enregistré au compte de résultat en diminution des charges de personnel.

Subventions

Les subventions reçues sont enregistrées dès que la créance correspondante devient certaine, compte tenu des conditions posées à l'octroi de la subvention.

AUTRES CREANCES (Montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Crédit impôt recherche (1)	893	558
Taxe sur la valeur ajoutée	359	227
Etat - impôt sur le résultat	-	81
Créances sociales	114	168
Avoir à recevoir, avances et acomptes versés (2)	612	637
Charges constatées d'avance (3)	133	230
Autres	44	32
Total autres créances	2 157	1 932

(1) Crédit impôt recherche ("CIR")

- CIR 2018 : 893 K€, dont le remboursement est prévu sur 2019
- CIR 2017 : 558 K€, remboursé en juillet 2018.

(2) Les avoirs à recevoir, avances et acomptes versés concernent essentiellement les acomptes versés à la société de recherche sous contrat (*Contract Research Organization – CRO*) en charge des études.

(3) Les charges constatées d'avance sont liées à l'activité courante du Groupe et concernent essentiellement des honoraires.

Note 6 : Trésorerie et équivalents de trésorerie

Principes comptables

La trésorerie et les équivalents de trésorerie comptabilisés dans l'état de situation financière incluent les disponibilités bancaires, les espèces en caisse et les dépôts à terme ayant une échéance initiale de moins de trois mois.

Les équivalents de trésorerie sont détenus à des fins de transactions, facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et exposés 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. Ces actifs relèvent de la catégorie 1 définie par la norme IFRS 7.

Pour les besoins du tableau de flux de trésorerie, la trésorerie nette comprend la trésorerie et les équivalents de trésorerie tels que définis ci-dessus.

TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE (Montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Comptes bancaires	10 309	11 343
SICAV monétaires	-	1
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	10 309	11 344

Note 7 : Capital

Principes comptables

Les coûts accessoires directement attribuables à l'émission d'actions ou d'options sur actions sont comptabilisés, nets d'impôt, en déduction des capitaux propres.

Contrat de liquidité

La part du contrat qui est investi en actions propres de la Société est comptabilisée en moins des capitaux propres de la Société pour leurs coûts d'acquisition.

Le résultat de cession de ces actions propres est également enregistré directement dans les capitaux propres.

La réserve de trésorerie liée au contrat de liquidité est présentée en « actifs financiers non courants ».

	Proforma - effet du regroupement d'actions (10 actions existantes contre une nouvelle) (1)		A la clôture des exercices présentés	
	31/12/2018	31/12/2017	31/12/2018	31/12/2017
CAPITAL SOCIAL				
Capital social (en K€)	7 935	7 785	7 935	7 785
Nombre d'actions	7 934 762	7 785 001	79 347 621	77 850 006
dont actions ordinaires	7 934 762	7 785 001	79 347 621	77 850 006
Valeur nominale (en euros)	0,10 €	0,10 €	0,10 €	0,10 €

(1) A l'issue de la décision du Conseil d'Administration du 24 janvier 2019 de procéder au regroupement des actions par voie d'échange de 10 actions existantes contre 1 action nouvelle, le capital social de la Société sera divisé en 7 934 762 actions à compter du 29 mars 2019.

Le capital social de Genkyotex SA est constitué d'actions ordinaires entièrement souscrites et libérées.

Le nombre d'actions de la Société ne comprend pas les bons de souscription d'actions (« BSA »), bons de souscription de parts de créateurs d'entreprises (« BSPCE ») octroyés à certains investisseurs et à certaines personnes physiques, salariées ou non du Groupe et non encore exercés.

Sur le deuxième trimestre 2018, 175 obligations ont été convertis pour un total de 1 497 615 actions nouvelles de valeur unitaire 0.10€, soit une augmentation de capital de 150 K€, augmentée d'une prime d'émission de 1 572 K€.

Management du capital

La politique du Groupe consiste à maintenir une assise financière solide afin de préserver la confiance des investisseurs et des créanciers et de soutenir la croissance future de l'entreprise.

Suite à l'introduction en bourse de la Société sur le marché réglementé Euronext à Paris et Bruxelles, la Société a signé le 18 avril 2014 un contrat de liquidité afin de limiter la volatilité « intra day » de l'action de la Société. Dans ce cadre, la Société avait initialement confié 200 K€ à Oddo Corporate Finance afin que ce dernier prenne des positions à l'achat comme à la vente sur les actions de la Société. Ce contrat a été transféré chez Kepler Cheuvreux en date du 7 mai 2018.

Au 31 décembre 2018, au titre de ce contrat, 94 540 actions propres ont été comptabilisées en déduction des capitaux propres et 30 K€ au titre du compte espèces figurent en actifs financiers non courants.

Dividendes

La Société n'a versé aucun dividende pour les exercices présentés.

Principes comptables

Conformément à IFRS 2, le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est 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.

Le Groupe a appliqué la norme IFRS 2 à l'ensemble des instruments de capitaux propres accordés aux employés, membres du conseil d'administration et prestataires externes tels que des consultants.

La juste valeur des bons de souscription d'actions octroyés aux employés est déterminée par application du modèle Black & Scholes de valorisation d'options. Il en est de même pour les options octroyées à d'autres personnes physiques fournissant des services similaires, la valeur de marché de ces derniers n'étant pas déterminable.

Les modalités d'évaluation retenues pour estimer la juste valeur des options sont précisées ci-après :

- Le prix de l'action retenu est égal au cours de bourse ou au prix de souscription des investisseurs ou par référence à des valorisations internes ;
- 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.

8.1 Bons de souscriptions d'actions émis au profit d'investisseurs financiers

La société Genkyotex SA (anciennement dénommée Genticel SA) a émis 133 334 bons de souscription d'actions au profit d'investisseurs en juillet 2008 (durée d'exercice : 10 ans). Ils sont traités comme des instruments de capitaux propres.

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation				31/12/2018
		31/12/2017	Emis	Exercés	Caducs	
BSA autres investisseurs	juil-08	133 334	-	-	133 334	-
TOTAL		133 334	-	-	133 334	-

8.2 Bons de souscriptions d'actions (« BSA »)

Le tableau ci-dessous récapitule les données relatives aux plans émis ainsi que les hypothèses retenues pour la valorisation selon IFRS 2 :

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans			Hypothèses retenues		
		Nombre total de bons attribués (1)	Date d'échéance	Prix d'exercice ajusté (2)	Volatilité	Taux sans risque	Valorisation totale IFRS2 initiale (K€) (Black&Scholes)
BSA _{10/2008}	24/10/2008	30 800	10 ans	30,00 €	63,51%	7,03%	60
BSA _{02/2010}	14/02/2010	155 200	10 ans	30,00 €	55,14%	3,58%	258
BSA _{12/2013}	20/12/2013	116 000	10 ans	40,00 €	54,27%	2,09%	221
BSA _{09/2014}	12/09/2014	35 000	10 ans	57,90 €	50,03%	0,50%	72

(1) Suite au regroupement d'actions (cf. notes 7 et 25) de début 2019, la parité est de dix BSA émis avant 2019 pour une action nouvelle.

(2) Le prix d'exercice a été ajusté pour tenir compte de l'effet du regroupement d'actions.

Evolution des bons en circulation

Nombre d'options en circulation							
Type	Date d'attribution	31/12/2017	Emis	Exercés	Caducs	31/12/2018	
BSA _{10/2008}	24/10/2008	30 800	-	-	30 800	-	
BSA _{02/2010}	04/02/2010	155 200	-	-	-	155 200	
BSA _{12/2013}	20/12/2013	116 000	-	-	-	116 000	
BSA _{09/2014}	12/09/2014	35 000	-	-	-	35 000	
TOTAL		337 000	-	-	30 800	306 200	

8.3 Options de souscription d'actions

Le tableau ci-dessous récapitule les données relatives aux plans émis ainsi que les hypothèses retenues pour la valorisation selon IFRS 2 :

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans			Hypothèses retenues		
		Nombre total de bons attribués (1)	Durée d'exercice	Prix d'exercice ajusté (2)	Volatilité	Taux sans risque	Valorisation totale IFRS2 initiale (K€) (Black&Scholes)
Stock option _{01/2018}	09/01/2018	1 159 934	10 ans	16,70 €	60,68%	0,00%	1 096
Stock option _{10/2018}	11/10/2018	20 000	10 ans	14,90 €	56,86%	0,11%	13

(1) Suite au regroupement d'actions (cf. notes 7 et 25) de début 2019, la parité est de dix stock-options émis avant 2019 pour une action nouvelle.

(2) Le prix d'exercice a été ajusté pour tenir compte de l'effet du regroupement d'actions.

Evolution des options en circulation

Nombre de bons en circulation							
Type	Date d'attribution	31/12/2017	Emis	Exercés	Caducs	31/12/2018	
Stock option _{01/2018}	09/01/2018	-	1 159 934	-	14 781	1 145 153	
Stock option _{10/2018}	11/10/2018	-	20 000	-	-	20 000	
TOTAL		-	1 179 934	-	14 781	1 165 153	

8.4 Bons de participation de Genkyotex Suisse SA

La juste valeur des bons de participation est égale à la différence entre la valeur de l'action de la société Genkyotex Suisse SA et la valeur nominale payée par ses bénéficiaires.

8.5 Détail de la charge comptabilisée conformément à la norme IFRS 2 au cours des périodes présentées

Type	Date d'attribution	Coût 2018	Coût 2017
Bons de participation 03/2015	27/03/2015	-	20
Bons de participation 12/2015	15/12/2015	-	25
Bons de participation 01/2017	16/01/2017	-	3 793
Stock option 01/2018	09/01/2018	511	-
Stock option 10/2018	11/10/2018	1	-
TOTAL		512	3 838

Note 9 : Emprunts et dettes financières

Principes comptables

Sauf indication contraire, les emprunts et dettes financières sont comptabilisés au coût amorti calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif conformément à la norme IFRS 9.

La fraction à moins d'un an des dettes financières est présentée en « dettes financières courantes ».

DETTE FINANCIERE COURANTE ET NON COURANTE (Montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Avances remboursables	-	115
Dettes financières non courantes	-	115
Avances remboursables	118	287
Emprunt obligataire	3 510	-
Concours bancaires courants	13	1
Dettes financières courantes	3 641	288
Total dettes financières	3 641	403

Réconciliation valeur de remboursement / valeur au bilan

RECONCILIATION VALEUR AU BILAN / VALEUR DE REMBOURSEMENT (Montants en K€)	Valeur de remboursement	Coût amorti	Juste valeur	Valeur au bilan	
	31/12/2018			31/12/2018	31/12/2017
Avances remboursables	119	(1)	-	118	402
Emprunt obligataire	3 250	-	260	3 510	-
Concours bancaires courants	13	-	-	13	1
Total dettes financières	3 382	(1)	260	3 641	403

Ventilation des dettes financières par échéances, en valeur de remboursement

DETTE FINANCIERES COURANTES ET NON COURANTES PAR ECHEANCES, EN VALEUR DE REMBOURSEMENT (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	119	119	-	-
Emprunt obligataire	3 250	3 250	-	-
Concours bancaires courants	13	13	-	-
Total dettes financières	3 382	3 382	-	-
<i>Dettes financières courantes</i>	3 382			
<i>Dettes financières non courantes</i>	-			

9.1 Avances remboursables

Principes comptables

Le Groupe bénéficie d'un certain nombre d'aides publiques, sous forme de subventions ou d'avances conditionnées.

Elles ont été comptabilisées conformément à IAS 20. S'agissant d'avances financières consenties à des taux d'intérêts inférieurs au taux du marché, ces avances sont évaluées selon IAS 39 au coût amorti :

- L'avantage de taux est déterminé en retenant un taux d'actualisation correspondant à un taux de marché à la date d'octroi. Le montant résultant de l'avantage de taux obtenu lors de l'octroi d'avances remboursables ne portant pas intérêt est considéré comme une subvention enregistrée en produit dans l'état du résultat global.
- Le coût financier des avances remboursables calculé au taux de marché est enregistré ensuite en charges financières.

En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré en subvention.

EVOLUTION DES AVANCES REMBOURSABLES ET SUBVENTIONS (Montants en K€)	OSEO 2 - HPV	OSEO 3 - ProCervix (GTL001)	Total
Au 31 décembre 2016	-	-	-
Variation de périmètre	248	526	774
Encaissement	-	-	-
Remboursement	(250)	(134)	(384)
Subventions	-	-	-
Charges financières	2	10	12
Au 31 décembre 2017	-	402	402
Encaissement		-	-
Remboursement		(291)	(291)
Subventions		-	-
Charges financières		7	7
Au 31 décembre 2018	-	118	118

Ventilation des avances remboursables par échéances, en valeur de remboursement

VENTILATION DES AVANCES REMBOURSABLES PAR ECHANES, EN VALEUR DE REMBOURSEMENT (Montants en K€)	OSEO 2 - HPV	OSEO 3 - ProCervix (GTL001)	Total
Au 31 décembre 2018	-	119	119
Part à moins d'un an		119	119
Part d'un an à 5 ans		-	-
Part à plus de 5 ans		-	-

Avance remboursable OSEO Innovation – OSEO 2

Le 9 mars 2011, Genkyotex SA (anciennement dénommée Genticel SA) a obtenu d’OSEO une avance remboursable ne portant pas intérêt pour le « développement et essais cliniques d’un vaccin thérapeutique contre le cancer et les lésions précancéreuses du col de l’utérus causées par le papillomavirus humain (HPV) » d’un montant total de 1 500 K€.

Suite au succès du projet, cette avance a fait l’objet d’un remboursement entre 2013 et 2017.

Avance remboursable OSEO Innovation – OSEO 3

Le 11 janvier 2013, Genkyotex SA (anciennement dénommée Genticel SA) a obtenu d’OSEO une avance remboursable ne portant pas intérêt pour « l’extension des études cliniques de phase I du projet ProCervix (GTL001) » d’un montant total maximum de 849 K€.

Suite au constat de l’achèvement du programme et l’obtention de l’état récapitulatif des dépenses engagées sur le projet financé par OSEO, l’avance remboursable a été réduite compte tenu d’un montant de dépenses inférieur au montant prévisionnel. L’aide a ainsi été ramenée à 812 K€ et un avenant a été signé en date du 5 septembre 2014 pour la modification des échéances de remboursement.

Le remboursement de cette avance remboursable s’effectue ainsi selon les modalités suivantes :

- Par trimestre du 30 septembre 2014 au 30 juin 2015 : 19 K€
- Par trimestre du 30 septembre 2015 au 30 juin 2016 : 29 K€
- Par trimestre du 30 septembre 2016 au 30 juin 2017 : 38 K€
- Par trimestre du 30 septembre 2017 au 30 juin 2018 : 57 K€
- Par trimestre du 30 septembre 2018 au 31 mars 2019 : 60 K€
- Le solde au 30 juin 2019 : 60 K€

Par ailleurs, la convention prévoit le paiement d’une annuité de remboursement égale à 40% du produit HT des cessions ou concessions de licences, brevets ou savoir-faire perçu au cours de l’année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie du programme aidé et 40% du produit HT généré par la commercialisation ou l’utilisation pour ses besoins propres de prototypes, pré-séries ou maquettes réalisés dans le cadre du programme aidé.

Les sommes dues à ce titre à OSEO s’imputeront en priorité et à due concurrence sur l’ultime échéance due à OSEO en application du plan de remboursement ci-dessus. L’application de ce mécanisme ne conduira pas la Société à verser à OSEO une somme supérieure à l’aide perçue.

9.2 Emprunts obligataires

Principes comptables

Les instruments financiers (BSA et options de conversion des emprunts obligataires) font l'objet d'une analyse spécifique.

Lorsque ces instruments financiers prévoient l'échange d'un nombre fixe d'actions contre un montant fixe de trésorerie, ils sont qualifiés d'instruments de capitaux propres au regard de la norme IAS 32.

Lorsque l'analyse menée conclut à l'impossibilité de qualifier ces instruments en instruments de capitaux propres et que la variable est financière, ceux-ci sont alors qualifiés de dérivés passifs entrant dans le champ de la norme IFRS 9. Ils sont alors comptabilisés en dérivé passif pour leur juste valeur à la date d'émission, la juste valeur étant déterminée par l'application du modèle de valorisation Black & Scholes. Les variations de cette juste valeur sont enregistrées en résultat financier. Ces passifs relèvent de la catégorie 3 définie par la norme IFRS 7.

EVOLUTION DES EMPRUNTS OBLIGATAIRES (Montants en K€)	OCABSA YORKVILLE
Au 31 décembre 2017	-
Encaissement	4 900
Emission de BSA	(242)
Juste valeur à la date d'émission	742
Remboursement	-
Conversion	(1 890)
Au 31 décembre 2018	3 510

Ventilation des emprunts obligataires par date d'échéance, en valeur de remboursement

VENTILATION DES EMPRUNTS OBLIGATAIRES PAR ECHEANCES, EN VALEUR DE REMBOURSEMENT (Montants en K€)	OCABSA YORKVILLE
Au 31 décembre 2018	3 250
Part à moins d'un an	3 250
Part d'un an à 5 ans	-
Part à plus de 5 ans	-

Obligations convertibles en actions avec bons de souscription d'actions (« OCABSA ») émises au profit de YA II PN Ltd (« YORKVILLE »).

Le 20 août 2018, la Société a signé un contrat d'obligations convertibles en actions assorties de bons de souscriptions d'actions (« OCABSA ») avec YA II PN Ltd (« YORKVILLE ») permettant une levée de fonds potentielle de 7,5 M€, à la discrétion de la Société.

Cet emprunt est composé de deux tranches :

- Une première tranche de 500 OCA d'un montant nominal de 5 M€ (à la date de signature) ;
- Une deuxième tranche de 250 OCA d'un montant nominal de 2,5 M€ est devenue caduque le 23 novembre 2018.

Les OCA ont les caractéristiques suivantes :

- Valeur nominale : 10 000 €
- Prix de souscription : 98% du pair
- Commission d'engagement : 6% du montant nominal
- Maturité : 12 mois
- Absence d'intérêts
- Modalités de conversion : $N = V_n / P$ où
 - N correspond au nombre d'actions pouvant être souscrites
 - V_n correspond à la valeur nominale de la créance obligataire
 - P correspond à 92% du cours moyen de bourse des 5 jours précédant la demande de conversion.

En cas de non conversion à la date de maturité, les OCA sont remboursables en numéraire.

Les BSA ont les caractéristiques suivantes :

- Maturité : 5 ans
- Prix d'exercice : 115 % du cours moyen de bourse des 5 jours précédant l'émission de la tranche

Dans le cadre de la mise en place de l'emprunt obligataire, la Société a encouru 410 K€ de frais dont 300 K€ au titre de la commission d'engagement. Ces frais ont été comptabilisés en charges.

Valorisation

Les OCA ont été enregistrées à leur juste valeur à la date d'émission conformément aux dispositions d'IFRS 9.

A la date d'émission, la société a ainsi enregistré :

- les OCA pour un montant de 5 400 K€ soit 108% de leur valeur nominale.
- en raison de la possibilité pour le porteur de demander à tout moment et notamment à compter de la date d'émission des OCA, le règlement de celles-ci en exerçant l'option de conversion, une charge financière de 1 152 K€ (day one loss cf. note 17) correspondant à la différence entre le prix d'émission de 98% et la juste valeur des OCA pour 500 K€, à la commission d'engagement de 300 K€, aux honoraires pour 110 K€, à la décôte BSA pour 242 K€ (cf. infra).

Les BSA émis sont comptabilisés à la juste valeur en capitaux propres à la date d'émission conformément à IAS 32.

BSA YA II PN Ltd (« YORKVILLE »)	Tranche 1
	A l'émission 20/08/2018
Nombre de BSA	666 312
Prix d'exercice	1,88 €
Terme attendu	2,5 ans
Volatilité	43,71%
Taux sans risque	-0,56%
Valeur de l'instrument de capitaux propres (en K€)	242

Sur l'exercice 2018, YORKVILLE a converti 175 obligations convertibles selon les modalités suivantes :

Dates de conversion	Nombre d'OCA	Montants en euros	Prix de conversion	Nombre d'actions émises
27/08/2018	10	100 000 €	1,4870 €	67 249
10/09/2018	10	100 000 €	1,4450 €	69 204
13/09/2018	15	150 000 €	1,3720 €	109 329
24/09/2018	15	150 000 €	1,3820 €	108 538
22/10/2018	20	200 000 €	1,3020 €	153 609
31/10/2018	30	300 000 €	1,2830 €	233 826
05/11/2018	25	250 000 €	1,3460 €	185 735
17/12/2018	50	500 000 €	0,8770 €	570 125
Total	175	1 750 000 €		1 497 615

Au 31 décembre 2018, 325 obligations convertibles ainsi que 666 312 BSA sont en circulation.

Principes comptables

Le Groupe accorde des prestations retraite, décès et invalidité à ses employés en fonction des habitudes et exigences locales par le biais de versements de pensions par des organismes de sécurité sociale, qui sont financées par les cotisations du Groupe et des employés (régime à cotisations définies) en Suisse et en France, les deux pays où le Groupe opère.

Le Groupe assure également des prestations retraite, décès et invalidité à ses employés suisses et français par le biais des régimes à prestations définies suivants :

- Pour les employés suisses, le régime intra-société de prestations définies obligatoire de la société Genkyotex Suisse SA via un programme financé pour moitié par les cotisations de l'employeur et pour moitié par les cotisations de l'employé. Ce régime intra-société est en place depuis la création de la société Genkyotex Suisse SA et tous les employés suisses de cette société peuvent prétendre à ses avantages. Au départ à la retraite, le participant au régime percevra l'épargne qu'il aura accumulée, composée de toutes les cotisations versées par l'employeur et l'employé (déduction faite de tous prélèvements éventuels), ainsi que les intérêts sur cette épargne, qui sont fixes, conformément à la loi pour la partie obligatoire et à la discrétion du Conseil de la Fondation pour la partie facultative. À l'âge de la retraite, le participant au régime a le droit de choisir entre un paiement forfaitaire ou une rente, ou une combinaison des deux.
- Les employés des sociétés françaises du Groupe bénéficient quant à eux d'une indemnité de retraite, via le versement d'une somme forfaitaire au moment du départ à la retraite.

Les régimes de retraite, la rémunération similaire et les autres avantages du personnel qui ont le statut de régimes à prestations définies (dans lesquels le Groupe garantit un montant ou un niveau défini de prestations) sont comptabilisés dans l'état de situation financière sur la base d'une évaluation actuarielle des obligations en fin de période, déduction faite de la juste valeur des actifs du régime.

Cette évaluation est déterminée en utilisant la méthode des unités de crédits projetés, tenant compte du taux de rotation des effectifs et de la probabilité de mortalité. Tous les écarts actuariels sont comptabilisés en capitaux propres dans les « autres éléments du résultat global ».

Les versements du Groupe dans des régimes à cotisations définies sont comptabilisés en charges au compte de résultat durant la période à laquelle ils se rapportent. La charge de retraite (coût des services rendus et charge d'intérêts) est présentée dans le résultat opérationnel.

ENGAGEMENTS ENVERS LE PERSONNEL (Montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Employés suisse	991	819
Employés français	5	3
Engagements envers le personnel	996	822

10.1 Employés suisses

L'engagement relatif aux prestations définies au titre du 2^e pilier du régime de retraite suisse est évalué sur la base des hypothèses suivantes :

HYPOTHESES ACTUARIELLES	31/12/2018	31/12/2017
Age au départ à la retraite	Départ volontaire à la retraite 64 ans pour les femmes / 65 ans pour les hommes	
Taux d'actualisation	0,85%	0,75%
Table de mortalité	LPP 2015 generation	LPP 2015 generation
Taux de revalorisation des salaires	1,00%	1,00%
Taux d'augmentation des pensions de retraite	0,50%	0,50%
Taux de rémunération des comptes d'épargne	0,85%	0,75%
Taux de rotation	10,00%	10,00%

Taux de mortalité

Les hypothèses concernant la mortalité future repose sur des conseils, des publications de statistiques et l'expérience. La durée moyenne pondérée de l'engagement de retraite s'établit comme suit :

	31/12/2018	31/12/2017
Durée moyenne pondérée de l'engagement de retraite	29,40	29,80

Les évolutions au titre de l'engagement de retraite et la juste valeur des actifs du régime de retraite s'établissent comme suit :

Montants en K€	Obligation au titre du régime à prestations définies	Juste valeur des actifs du régime	Engagement envers le personnel
31 décembre 2016	1 825	(962)	863
Coût des services rendus	330	-	330
Charge d'intérêts	12	(7)	5
Cotisations des employés	-	(94)	(94)
Sous total inclus dans le compte de résultat	342	(101)	241
Montants payés / reçus	(124)	124	-
Rendement des actifs (hors charges d'intérêts)	-	(3)	(3)
Ecarts actuariels liés aux changements dans les hypothèses financières	(20)	-	(20)
Autres (gains) / pertes actuarielles	(96)	-	(96)
Sous total inclus dans les autres éléments du résultat global	(117)	(3)	(119)
Cotisations de l'employeur	-	(94)	(94)
Effet de change	(155)	83	(72)
31 décembre 2017	1 771	(952)	819
Coût des services rendus	249	-	249
Charge d'intérêts	13	(8)	5
Cotisations des employés	-	(157)	(157)
Sous total inclus dans le compte de résultat	262	(165)	97
Montants payés / reçus	(83)	83	-
Rendement des actifs (hors charges d'intérêts)	-	(3)	(3)
Ecarts actuariels liés aux changements dans les hypothèses financières	(46)	-	(46)
Autres (gains) / pertes actuarielles	247	-	247
Sous total inclus dans les autres éléments du résultat global	201	(3)	198
Cotisations de l'employeur	-	(157)	(157)
Effet de change	78	(43)	35
31 décembre 2018	2 228	(1 237)	991

Analyse de sensibilité au 31 décembre 2018

(Montants en K€)	Taux de revalorisation des salaires		
Analyse de sensibilité	0,50%	Hypothèse retenue : 1%	1,50%
Engagement de retraite	2 171	2 228	2 289
	Taux d'actualisation		
Analyse de sensibilité	0,35%	Hypothèse retenue : 0,85%	1,35%
Engagement de retraite	2 586	2 228	1 931
	Taux d'augmentation des pensions		
Analyse de sensibilité	0,00%	Hypothèse retenue : 0,50%	1,00%
Engagement de retraite	2 077	2 228	2 398

L'évolution de la charge constatée d'avance / (à payer) dans l'état de situation financière se présente comme suit :

Montants en K€	31/12/2018	31/12/2017
Charge de retraite constatée d'avance / (à payer) à l'ouverture	(352)	(231)
Charge due par la société au titre des retraites	(97)	(241)
Cotisations versées par la société	157	94
Effets de change	(12)	26
Charge de retraite constatée d'avance / (à payer) à la clôture	(303)	(352)

Les cotisations du Groupe pour le régime de retraite au titre de l'exercice 2019 sont estimées à 120 K€.

Les catégories d'actifs du régime de retraite et leurs affectations respectives se présentent comme suit :

Allocation (en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Liquidités	37	28
Obligations	695	566
Crédits hypothécaires	210	159
Actions	98	47
Biens immobiliers	182	127
Autres investissements	15	27
Total	1 237	952

Le tableau suivant présente les versements de prestations estimés pour les dix prochaines années :

2019	56 K€
2020	50 K€
2021	44 K€
2022	39 K€
2023	33 K€
2024-2028	100 K€

10.2 Employés français

Les principales hypothèses actuarielles utilisées pour l'évaluation des indemnités de départ en retraite sont les suivantes :

HYPOTHESES ACTUARIELLES	31/12/2018	31/12/2017
Age au départ à la retraite	Départ volontaire à la retraite entre 65 et 67 ans	
Convention collective	Industrie pharmaceutique	
Taux d'actualisation (IBOXX Corporates AA)	1,57%	1,30%
Table de mortalité	INSEE 2017	INSEE 2017
Taux de revalorisation des salaires	2,00%	2,00%
Taux de rotation	Elevé	Elevé
Taux de charges sociales		
Cadres	44%*	44%*
Non cadres	46%	42%

* hors cadres bénéficiant de la retenue à la source

La provision pour engagement de retraite a évolué de la façon suivante :

Montants en K€	Engagement de retraite
Au 31 décembre 2016	11
Coût des services rendus (1)	(93)
Charge d'intérêts	1
Gains et pertes actuariels	(9)
Variation de périmètre	94
Au 31 décembre 2017	3
Coût des services rendus	2
Charge d'intérêts	0
Gains et pertes actuariels	(1)
Au 31 décembre 2018	5

(1) Conformément à IAS 19, l'impact de la réduction de régime en 2017 a été comptabilisé en diminution du coût des services passés.

Note 11 : Provisions

Principes comptables

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.

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.

Note 12 : Autres dettes courantes

Principes comptables

La juste valeur des passifs courants est assimilée à leur valeur au bilan, compte tenu des échéances très courtes de paiement.

AUTRES DETTES COURANTES (montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Bonus (y compris charges sociales)	372	282
Personnel et comptes rattachés	172	142
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	155	176
Autres taxes et assimilés	144	170
Autres dettes	60	51
Autres dettes courantes	903	820

Note 13 : Actifs et passifs financiers et effets sur le résultat

Principes comptables

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 actifs et passifs de la Société sont évalués de la manière suivante à la clôture des exercices présentés :

RUBRIQUES - ETAT DE SITUATION FINANCIERE (montants en K€)	31/12/2018		Valeur - état de situation financière selon IFRS 9			
	Valeur - état de situation financière	Juste valeur	Juste valeur par			Dettes au coût amorti
			Juste valeur par résultat	autres éléments du résultat global	Prêts et créances	
Actifs financiers non courants	45	45			45	
Autres créances	2 157	2 157			2 157	
Trésorerie et équivalents de trésorerie	10 309	10 309	10 309			
Total actifs	12 511	12 511	10 309	-	2 201	-
Dettes fournisseurs	2 214	2 214				2 214
Autres dettes courantes	903	903				903
Total passifs	3 117	3 117	-	-	-	3 117

RUBRIQUES - ETAT DE SITUATION FINANCIERE (montants en K€)	31/12/2017		Valeur - état de situation financière selon IFRS 9			
	Valeur - état de situation financière	Juste valeur	Juste valeur par			Dettes au coût amorti
			Juste valeur par résultat	autres éléments du résultat global	Prêts et créances	
Actifs financiers non courants	64	64			64	
Autres créances	1 932	1 932			1 932	
Actifs financiers courants	3 280	3 280	3 280			
Trésorerie et équivalents de trésorerie	11 345	11 345	1		11 344	
Total actifs	16 621	16 621	3 281	-	13 340	-
Dettes fournisseurs	1 312	1 312				1 312
Autres dettes courantes	820	820				820
Total passifs	2 133	2 133	-	-	-	2 133

IMPACTS - COMPTE DE RESULTAT (montants en K€)	31/12/2018		31/12/2017	
	Intérêts	Variation de juste valeur	Intérêts	Variation de juste valeur
Actifs				
Actifs en juste valeur par résultat		3		52
Trésorerie et équivalents de trésorerie	-		6	

Principes comptables

La norme IFRS 15 est d'application obligatoire depuis le 1^{er} janvier 2018. Cette norme a refondu le modèle de comptabilisation des revenus dont le principe fondamental repose sur le transfert du contrôle des biens et services au client.

La norme définit une démarche générale de comptabilisation des revenus en cinq étapes :

- Etape 1 : Identification du contrat ;
- Etape 2 : Identification des « obligations de performance » au sein du contrat. Les « obligations de performance » servent d'unité de compte pour la reconnaissance du revenu ;
- Etape 3 : Evaluation du prix du contrat ;
- Etape 4 : Allocation du prix du contrat à chaque « obligation de performance » ;
- Etape 5 : Comptabilisation du revenu lorsque l'« obligation de performance » est satisfaite, soit à une date donnée, soit à l'avancement.

La norme précise le traitement des licences et en distingue deux types :

- celles qui constituent un droit d'accès à la propriété intellectuelle telle qu'elle va évoluer sur toute la durée de la licence du fait des actions futures du concédant. Ces licences sont appelées « licences dynamiques » ou « droits d'accès » et le revenu qui y est associé est reconnu de façon étalée sur la durée de la licence ; et
- celles qui constituent un droit d'utiliser la propriété intellectuelle « figée », telle qu'elle existe à la date à laquelle la licence est attribuée. Ces licences sont appelées « licences statiques » ou « droits d'utilisation » et le revenu qui y est associé est reconnu à une date donnée au moment du transfert de contrôle de la licence et sauf exception - cas des royalties quel que soit le type de licence.

Les contreparties variables sont reconnues lorsqu'elles sont hautement probables.

La norme IFRS 15 prévoit également que les revenus liés aux licences de propriété intellectuelle rémunérées par des royalties sont comptabilisés à la date la plus tardive des deux événements suivants :

- la vente ou l'utilisation de la licence par le client (qui sous-tend le calcul des royalties) a eu lieu ;
- l'« obligation de performance » à laquelle les royalties ont été allouées est satisfaite.

Le Groupe a procédé à une revue du contrat de licence avec le Serum Institute of India (SIIL) pour la plateforme Vaxiclase conformément à la norme IFRS 15. Le Groupe estime que la licence prévue au contrat constitue un droit d'utilisation (licence statique).

Compte tenu de ce qui précède, la Société a reconnu des revenus pour 750 K€ au cours de l'exercice 2018, dans le cadre de l'extension du transfert de la licence signé en juin 2018 et constituant un droit d'utilisation.

Le contrat prévoit quatre types de rémunérations variables :

- Des « milestones » (ou revenus d'étape) de développement basés sur les phases d'avancement des travaux réalisés par le client ;
- Des « milestones » commerciaux basés sur des paliers d'atteinte de chiffre d'affaires cumulé réalisé par le client ;
- Des « milestones » en cas d'octroi de sous-licence par le client ;

- Des royalties.

Les « milestones » de développement prévus au contrat seront reconnus lorsqu'il devient deviennent hautement probables. Compte tenu de l'incertitude sur les différentes phases d'avancement du projet, le revenu lié à ces paiements d'étapes est comptabilisé à la date d'atteinte de ces phases de développement par le client.

Les deux autres types de « milestones » sont liés à des ventes et ont été considérés comme assimilables à des royalties. Ils seront donc comptabilisés en revenu lorsque la vente est réalisée.

Note 15 : Ventilation des charges et produits par fonction

Principes comptables

Le Groupe présente son compte de résultat par fonction dans deux catégories :

- Recherche et développement ;
- Frais généraux et administratifs.

Les charges sont réparties sur la base d'une comptabilité analytique.

Le crédit d'impôt recherche ainsi que les subventions d'exploitation sont présentés en subvention en diminution des coûts de recherche et développement.

Les subventions d'exploitation sont enregistrées en tenant compte, le cas échéant, du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.

15.1 Recherche et développement

RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Matières premières et consommables	(139)	(148)
Etudes et recherches	(6 096)	(4 641)
Charges de personnel	(1 509)	(1 340)
Charge liée aux engagements de retraite	36	(68)
Charges de location	(121)	(148)
Licences et frais de propriété intellectuelle	(531)	(606)
Amortissement et dépréciation	(586)	(493)
Paiements fondés sur des actions	(296)	(1 990)
Autres	(40)	(40)
Frais de recherche et développement	(9 282)	(9 475)
Crédit d'impôt recherche	893	500
Subventions	-	169
Subventions	893	669
Frais de recherche et développement, net	(8 389)	(8 805)

Les frais d'études et recherche correspondent notamment aux coûts engagés dans le cadre de la phase 2 pour son produit GKT831 dans l'indication de la PBC et des travaux précliniques en cours sur le composé GKT771.

Un reclassement a été réalisé entre les locations et les frais d'études et recherche pour 221 K€ sur l'exercice 2017 par rapport aux comptes publiés.

La charge de paiements fondés sur des actions constatée sur l'exercice 2017 est liée aux bons de participation attribués à des salariés de la société Genkyotex Suisse SA le 16 janvier 2017 (cf. note 8).

Sur l'exercice 2018, la charge est liée aux stocks options attribués à des salariés de la société Genkyotex Suisse SA le 9 janvier 2018 (cf. note 8).

Subventions

En 2017, un produit de 169 K€ avait été comptabilisé au titre du solde de la subvention liée au programme de recherche « NEURINOX – NOX Enzymes as mediators of inflammation-triggered neurodegeneration: modulating NOX enzymes as novel therapies ».

15.2 Frais généraux et administratifs

FRAIS GENERAUX ET ADMINISTRATIFS (montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Frais de déplacement et missions	(325)	(289)
Charges de location	(38)	(52)
Honoraires	(1 199)	(1 700)
Assurances	(94)	(94)
Dépenses de marketing et vente	(124)	(142)
Impôts et taxes	(12)	(84)
Charges de personnel	(666)	(705)
Charge liée aux engagements de retraite	23	(38)
Jetons de présence	(60)	(47)
Amortissement	(6)	(9)
Coûts de transaction	(0)	(133)
Paiements fondés sur des actions	(216)	(1 848)
Autres	(119)	(157)
Frais généraux et administratifs	(2 836)	(5 299)

En 2017, la Société avait encouru des coûts d'honoraires d'avocats et d'audits ponctuels.

La charge de paiements fondés sur des actions constatée sur l'exercice 2017 est liée aux bons de participation attribués à des salariés de la société Genkyotex Suisse SA le 16 janvier 2017 (cf. note 8).

Sur l'exercice 2018, la charge est liée aux stocks options attribués à des salariés de la société Genkyotex Suisse SA le 9 janvier 2018 (cf. note 8).

Note 16 : Autres produits et charges opérationnels

Principes comptables

Les autres produits et charges opérationnels comprennent des éléments significatifs qui, en raison de leur nature et de leur caractère inhabituel, ne peuvent être considérés comme inhérents à l'activité courante du Groupe.

Ils peuvent comprendre notamment:

- des coûts liés au rapprochement / à l'acquisition de sociétés ;
- certaines charges de restructuration ;
- d'autres produits et charges opérationnels tels qu'une provision relative à un litige d'une matérialité très significative ;
- une plus ou moins-value de cession ou une dépréciation importante et inhabituelle d'actifs non courants.

Le Groupe n'a comptabilisé aucun autres produits ou charges opérationnelles non courants au cours de l'exercice 2018. Au cours de l'exercice 2017, le Groupe avait comptabilisé des autres charges opérationnelles non courantes pour 11 408 K€ se décomposant comme suit :

AUTRES CHARGES OPERATIONNELLES (Montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Coût de cotation	-	(10 898)
Frais de restructuration de Genkyotex SA	-	(510)
Autres charges opérationnelles	-	(11 408)

Note 17 : Résultat financier, net

Principes comptables

Le résultat financier inclut l'ensemble :

- Des charges liées au financement de la Société : intérêts payés et désactualisation des avances remboursables et passifs financiers.
- Des produits liés aux intérêts sur les dépôts à terme et le contrat de capitalisation.

Les gains et pertes de change sont également comptabilisés dans le résultat financier.

RESULTAT FINANCIER, NET (Montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Coût des emprunts obligataires	(1 152)	-
Autres charges financières	(11)	(53)
Autres produits financiers	3	54
Gains et pertes de change	173	(256)
Résultat financier, net	(987)	(256)

Le coût des emprunts obligataires est décrit en note 9.2.

Les gains et pertes de change au 31 décembre 2018, comme au 31 décembre 2017 représentent essentiellement l'impact des variations du taux de change CHF / EUR sur les comptes intra-groupe de Genkyotex Suisse SA avec Genkyotex SA.

Note 18 : Impôt sur le résultat

Principes comptables

Les actifs et les passifs d'impôt exigibles de l'exercice et des exercices précédents sont évalués au montant que l'on s'attend à recouvrer ou à payer auprès des administrations fiscales.

Les taux d'impôt et les 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 du report variable, pour l'ensemble des différences temporelles existant à la date de clôture entre la base fiscale des actifs et passifs et leur valeur comptable dans les états financiers ainsi que sur les déficits reportables.

Les différences temporaires principales sont liées aux pertes fiscales reportables.

Des actifs d'impôt différé sont reconnus 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. La détermination du montant des impôts différés actifs pouvant être reconnus nécessite que le management fasse des estimations à la fois sur la période de consommation des reports déficitaires, et sur le niveau des bénéfices imposables futurs, au regard des stratégies en matière de gestion fiscale.

Taux d'imposition et déficits reportables

Genkyotex SA dispose de déficits fiscaux indéfiniment reportables en France de 78 652 K€ au 31 décembre 2018.

Le taux d'imposition sur les résultats applicables à Genkyotex SA est le taux actuellement en vigueur en France, soit 28%. Ce taux diminuera progressivement pour atteindre 25% à compter de 2022.

Genkyotex Suisse SA disposait quant à elle de déficits fiscaux reportables d'environ 54 547 K€ (61 469 KCHF) au 31 décembre 2018, se répartissant comme suit :

- 9 575 K€ (10 790 KCHF) nés en 2018 et expirant en 2026 ;
- 3 350 K€ (3 775 KCHF) nés en 2017 et expirant en 2025 ;
- 11 412 K€ (12 860 KCHF) nés en 2015 et expirant en 2023 ;
- 13 759 K€ (15 505 KCHF) nés en 2014 et expirant en 2022 ;
- 11 958 K€ (13 476 KCHF) nés en 2013 et expirant en 2021 ;
- 4 493 K€ (5 063 KCHF) nés en 2012 et expirant en 2020.

Le taux d'imposition sur les résultats applicables à Genkyotex Suisse SA est le taux actuellement applicable dans le Canton de Genève de 24%.

En application des principes décrits ci-dessus, aucun impôt différé actif n'est reconnu au-delà des impôts différés passifs dans les comptes consolidés du Groupe au 31 décembre 2018. En effet, des actifs d'impôts différés sont reconnus au titre des pertes fiscales reportables, lorsqu'il est plus probable qu'improbable que

la société disposera de bénéfices imposables futurs sur lesquels ces pertes fiscales non utilisées pourront être imputées.

Par ailleurs, il n'a pas été comptabilisé d'impôt différé passif sur la réévaluation du contrat SILL compte tenu de l'exemption prévue par IAS 12.15 en cas d'acquisition d'actif.

Rapprochement entre impôt théorique et impôt effectif

PREUVE D'IMPOT (montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Résultat net	(11 417)	(25 773)
Impôt sur le résultat	-	(5)
Résultat avant impôt	(11 417)	(25 768)
Taux d'imposition courant	24,00%	24,00%
Impôt théorique au taux courant	2 740	6 184
Eléments non imposables	(201)	(3 189)
Paiements fondés sur des actions	(143)	(921)
Déficit fiscal non activé, corrigé de la fiscalité différée	(2 479)	(2 300)
Effet des différences de taux d'imposition	83	221
Impôt sur le résultat	0	(5)
<i>Taux effectif d'impôt</i>	0,00%	0,02%

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 K€)	31/12/2018	31/12/2017
Retraite	212	158
Autres	27	39
Déficit reportable en France	22 023	25 842
Déficit reportable en Suisse	13 091	10 394
Total des éléments ayant une nature d'actifs d'impôts différés	35 352	36 433
Total des éléments ayant une nature de passifs d'impôts différés	(0)	(33)
Total des éléments ayant une nature d'impôts différés	35 352	36 401
Actifs d'impôts différés non reconnus	(35 352)	(36 401)
Impôts différés, nets	-	-

Principes comptables

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 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, BSPCE) génère un effet anti-dilutif, ces instruments ne sont pas pris en compte. Ainsi le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

RESULTAT PAR ACTION	31/12/2018	31/12/2017
	Actions ordinaires	Actions ordinaires
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation pour les exercices présentés (1)	78 075 148	66 107 073
Résultat net de la période - part attribuable aux actionnaires de la société mère (en K€)	(11 417)	(25 773)
Résultat de base par action (€ / action)	(0,15)	(0,39)
Résultat dilué par action (€ / action)	(0,15)	(0,39)
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation ajusté de l'effet du regroupement d'actions de début 2019 (2)	7 807 515	6 610 707
Résultat net de la période - part attribuable aux actionnaires de la société mère (en K€)	(11 417)	(25 773)
Résultat de base par action (€ / action)	(1,46)	(3,90)
Résultat dilué par action (€ / action)	(1,46)	(3,90)

(1) Compte tenu que Genkyotex Suisse SA a été considérée comme l'acquéreur sur le plan comptable au regard de la norme IFRS 10 (cf. note 2.2), le résultat par action au 31 décembre 2017 tient compte du nombre moyen pondéré d'actions de Genkyotex Suisse SA pour la période du 1^{er} janvier au 28 février 2017 et du nombre moyen pondéré d'actions de Genkyotex SA pour la période du 1^{er} mars au 31 décembre 2017.

(2) Le 24 janvier 2019, le conseil d'administration de la Société a décidé de mettre en œuvre le regroupement des actions par voie d'échange de 10 actions existantes contre 1 action nouvelle, approuvé par les actionnaires de la Société lors de l'Assemblée Générale Extraordinaire du 24 janvier 2019. Ainsi, le nombre moyen pondéré d'actions proforma a été divisé par 10.

Note 20 : Informations sectorielles

Principes comptables

Le Groupe n'opère que sur un seul segment d'activité : la recherche et le développement de produits pharmaceutiques.

Les actifs, les pertes opérationnelles ainsi que les frais de recherche et développement sont localisés en France et en Suisse.

Note 21 : Parties liées

21.1 Rémunérations dues aux mandataires sociaux

Les rémunérations des dirigeants s'analysent de la façon suivante :

REMUNERATION DES DIRIGEANTS (Montants en K€)	31/12/2018	31/12/2017
Rémunérations fixes dues	212	308
Rémunérations variables dues	138	128
Avantages en nature	21	16
Cotisations de l'employeur au régime de retraite	29	28
Paiements fondés sur des actions	260	3 629
Jetons de présence	60	47
TOTAL	721	4 156

Aucun avantage postérieur à l'emploi n'a été accordé aux membres du conseil d'administration et aux dirigeants, à l'exception du régime obligatoire à prestations définies applicable aux employés suisses dans le cadre du 2^e pilier du système suisse de sécurité sociale.

Les composantes variables de la rémunération ont été attribuées sur la base de critères de performance. Les méthodes utilisées pour calculer la juste valeur des paiements fondés sur des actions sont expliquées à la note 8.

Note 22 : Engagements hors bilan

22.1 Baux commerciaux

Contrats de location

Dans le cadre de son activité, le Groupe a signé des contrats de location :

- Pour ses locaux à Plan-Les-Ouates en Suisse ;
- Pour ses locaux dédiés au développement clinique à Saint-Julien-en-Genevois en France.

Ces locaux sont respectivement situés : 16 Chemin des Aulx, 1228 Plan-Les-Ouates, Genève, Suisse et 218 Avenue Marie-Curie – Forum 2 Archamps Technopole, 74166 Saint-Julien-en-Genevois, France.

Charges et engagements

Les montants des loyers comptabilisés au cours de l'exercice 2018 et les engagements jusqu'aux prochaines périodes de résiliation possible sont les suivants :

Lieu	Contrat de location	Date d'entrée en vigueur du bail	Date de fin du bail	Charge de location 2018 (en K€)	Engagement jusqu'à la prochaine période de résiliation ou la prochaine triennale (baux français) - en K€		
					A moins d'un an	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Saint-Julien-en-Genevois, France	Locaux Forum 2 Archamps Technopole	01/08/2011	01/08/2020	30	30	17	-
Plan-Les-Ouates, Suisse	Locaux de Plan-les-Ouates	01/02/2011	31/01/2021	82	84	91	-
Plan-Les-Ouates, Suisse	Parking voiture - espace 1	01/02/2011	31/01/2021	10	11	12	-
Plan-Les-Ouates, Suisse	Parking voiture - espace 3	01/11/2007	31/01/2022	8	8	17	-

22.2 Caution

Une caution bancaire a été fournie au profit du propriétaire des locaux de Plan-Les-Ouates pour 22 K€ (24 KCHF).

22.3 Obligation au titre de contrats

22.3.1 Contrat de licence avec l'Institut Pasteur

La société Genkyotex SA a conclu un contrat de licence avec l'Institut Pasteur applicable à compter du 1^{er} janvier 2018 et se substituant au contrat initialement conclu le 22 février 2006.

Le nouveau contrat prévoit notamment :

- Des redevances sur les recettes nettes réalisées par la Société différenciés pour une utilisation humaine ou une utilisation vétérinaire (absence de revenu réalisé par la Société dans le cadre de ce contrat).
- Une participation aux frais d'entretien des brevets : l'Institut Pasteur a la charge d'obtenir la délivrance et de maintenir en vigueur les brevets. Cependant, la Société remboursera à l'Institut Pasteur 100% des frais directs externes engagés par l'Institut Pasteur pour le maintien et l'extension des brevets.
- Une redevance en cas de sous-licences (absence de contrat de ce type signé par la Société à ce jour).

22.3.2 Accord de licence avec le Serum Institute of India (SIIL)

Suite à la signature d'une extension de l'accord de licence pour la plateforme Vaxiclase avec le Serum Institute of India (SIIL) en juin 2018, le contrat prévoit :

- Un paiement initial de 750 K€ (comptabilisé au cours du 1^{er} semestre 2018) ;
- Des paiements d'étape au titre des marchés émergents pouvant atteindre 57 M\$;
- Des paiements d'étape au titre des pays industrialisés pouvant atteindre 100 M€.

La Société est également éligible aux paiements de redevances sur les ventes « sur la base d'un pourcentage à un chiffre ».

22.3.3 Contrat de recherche avec Baker Heart and Diabetes Institute

Le 28 juin 2017, la Société a annoncé que les experts du diabète de renommée mondiale, le Pr. Mark Cooper, Directeur de la Division Diabète de l'Université Monash, et le Pr. Jonathan Shaw, Directeur adjoint (Santé clinique et publique) au Baker Heart and Diabetes Institute de Melbourne, en Australie, dirigeront un essai clinique de phase 2 visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du candidat médicament phare de la société, le GKT831, chez des patients atteints de diabète de type 1 et d'insuffisance rénale (la néphropathie diabétique).

Cette étude, entreprise à l'initiative de chercheurs, sera menée au Baker Institute ainsi que dans plusieurs centres cliniques sur le territoire australien. Elle sera financée par la Fondation de la recherche australienne sur le diabète juvénile (JDRF Australia), qui bénéficie des fonds de l'Australian Research Council dédiés à la Special Research Initiative for Type 1 Juvenile Diabetes, avec le soutien financier du Baker Institute. Dans le cadre de cette étude, Genkyotex fournira le composé GKT831 répondant aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Note 23 : Gestion et évaluation des risques financiers

Genkyotex SA peut se trouver exposé à différentes natures de risques financiers : risque de marché, risque de crédit et risque de liquidité. Le cas échéant, Genkyotex SA 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 Genkyotex SA est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation.

Risque de taux d'intérêt

Genkyotex SA n'a pas d'exposition significative au risque de taux d'intérêt, dans la mesure où :

- les disponibilités et les actifs financiers incluent des comptes à terme,
- 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. Genkyotex SA 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

Les principaux risques liés aux impacts de change en devises sont considérés comme non significatifs, à l'exception du contrat SILL dont certains revenus d'étapes et royalties sont libellés en dollars (cf. note 3.1).

La Société n'a pas pris, à son stade de développement, de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de changes. En revanche, la Société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité ne la contraigne à une plus grande exposition au risque de change. La Société envisagera alors 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

Compte tenu de la trésorerie et des placements liquides disponibles au 31 décembre 2018, la Société n'a pas d'exposition significative au risque de liquidité.

Pour couvrir leurs besoins futurs, la Société continuera de rechercher des fonds supplémentaires. Cela pourrait inclure des levées de fonds supplémentaires auprès des investisseurs actuels, des nouveaux investisseurs et/ou la conclusion de contrats de licence ou de collaboration.

Note 24 : Honoraires des commissaires aux comptes

HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES (Montants HT en K€)	Exercice 2018 (12 mois)		Exercice 2017 (12 mois)	
	GRANT THORNTON	SYGNATURES	GRANT THORNTON	SYGNATURES
Mission de commissariat aux comptes	63	59	66	64
Autres prestations et diligence directement liées à la mission de commissaire aux comptes	-	-	-	-
Services autres que la certification des comptes (1)	6	6	15	19
Sous total	69	65	81	83
Autres prestations rendues				
- Fiscale	-	-	-	-
- Autres	-	-	-	-
Sous total	-	-	-	-
Total	69	65	81	83

(1) En 2017, les services autres que la certification des comptes couvrent les services requis par les textes légaux et réglementaires (rapports liés à l'assemblée générale mixte du 28 février 2017 et l'assemblée générale du 15 juin 2017...) ainsi que les services fournis à la demande de Genkyotex (revue du Document de Référence 2016 et Rapport de l'un des commissaires aux comptes, désigné organisme tiers indépendant, sur les informations sociales, environnementales et sociétales figurant dans le rapport de gestion 2017).

En 2018, les services autres que la certification des comptes couvrent les services requis par les textes légaux et réglementaires (rapports liés à l'assemblée générale) ainsi que les services fournis à la demande de Genkyotex (revue du Document de Référence 2017).

Note 25 : Evènements post-clôture

Janvier 2019 :

- La société annonce l'approbation du regroupement d'actions par ses actionnaires, à raison de 10 actions existantes contre 1 action nouvelle, qui débutera à partir du 27 février 2019 et sera effectif le 29 mars 2019 (radiation de la cote des actions anciennes et cotation des actions nouvelles).
- Genkyotex annonce que les résultats finaux de l'étude de phase 2 en cours avec GKT831 chez des patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) seront publiés au printemps 2019.

Février 2019 :

- Genkyotex annonce l'obtention par un partenaire universitaire (le Professeur Gareth Thomas de l'Université de Southampton) d'une deuxième subvention de Cancer Research UK pour poursuivre ses recherches sur les NOX en oncologie.

20.2. INFORMATIONS FINANCIERES PRO FORMA

Non applicable.

20.3. COMPTES SOCIAUX POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2018

BILAN - ACTIF

Genkyotex SA		31/12/2018			31/12/2017
Bilan - Actif en euros	Notes	Montant	Amort. Prov.	Valeurs nettes comptables	Valeurs nettes comptables
Capital souscrit non appelé		-	-	-	-
Immobilisations incorporelles					
Frais d'établissement		-	-	-	-
Frais de développement		-	-	-	-
Concessions, brevets, droits similaires	3.1	-	-	-	-
Autres immobilisations incorporelles	3.1	-	-	-	-
Immobilisations corporelles					
Terrains		-	-	-	-
Constructions		-	-	-	-
Installations techniq., matériel, outillage	3.1	143 002	122 713	20 289	27 305
Autres immobilisations corporelles	3.1	7 937	6 770	1 167	-
Immobilisations en cours	3.1	-	-	-	-
Avances et acomptes		-	-	-	-
Immobilisations financières					
Autres participations	3.2	120 000 000	-	120 000 000	120 000 000
Autres immobilisations financières	3.2	166 761	25 949	140 812	180 585
Total actif immobilisé		120 317 700	155 432	120 162 268	120 207 890
Stocks et en-cours					
Matières premières, approvisionnements		-	-	-	-
Produits intermédiaires et finis		-	-	-	-
Marchandises		-	-	-	-
Avances, acomptes versés/commandes	4.2	604 184	-	604 184	604 184
Créances					
Créances clients & cptes rattachés	4.1 & 6	6 456 433	-	6 456 433	5 551 693
Autres créances	4.2	1 722 361	-	1 722 361	914 263
Capital souscrit et appelé, non versé		-	-	-	-
Divers					
Valeurs mobilières de placement	5	-	-	-	3 043 068
Disponibilités	5	8 402 496	-	8 402 496	1 647 041
Comptes de régularisation					
Charges constatées d'avance	13	21 314	-	21 314	145 067
Total actif circulant		17 206 788	-	17 206 788	11 905 316
Prime de remboursement des obligations	10.2	41 315	-	41 315	-
Ecart de conversion actif		794	-	794	1 852
Total actif		137 525 282	155 432	137 411 165	132 115 059

BILAN – PASSIF

Genkyotex SA	Notes	31/12/2018	31/12/2017
Bilan - Passif en euros		€	€
Capitaux propres			
Capital social ou individuel	7	7 934 762	7 785 001
Primes d'émission, de fusion, d'apport	7	123 393 549	161 393 853
Ecart de réévaluation		-	-
Réserve légale	7	5 451	5 451
Réserves statutaires ou contractuelles		-	-
Réserves réglementées		-	18 326 101
Autres réserves		-	103 563
Report à nouveau		-	(54 709 511)
Résultat de l'exercice (bénéfice ou perte)		5 036	(3 292 523)
Subventions d'investissements			
Provisions réglementées			
Total capitaux propres		131 338 798	129 611 935
Autres fonds propres			
Produits des émissions de titres participatifs		-	-
Avances conditionnées	10.1	119 033	410 143
Total autres fonds propres		119 033	410 143
Provision pour risques et charges			
Provisions pour risques	9	522	1 852
Provisions pour charges	9	-	-
Total des provisions		522	1 852
Dettes			
Emprunts obligataires convertibles	10.2	3 250 000	-
Autres emprunts obligataires		-	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	11	12 860	1 055
Emprunts, dettes fin. Divers		-	399 642
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	11	2 336 716	1 385 044
Dettes fiscales et sociales	11	293 268	161 826
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		-	-
Autres dettes	11	59 591	140 990
Comptes de régularisation			
Produits constatés d'avance		-	-
Total dettes		5 952 434	2 088 558
Ecarts de conversion passif		378	2 571
Total passif		137 411 165	132 115 059

COMPTE DE RESULTAT

Genkyotex SA Compte de résultat en euros	Notes	31/12/2018 12 mois	31/12/2017 12 mois
Produits d'exploitation			
Ventes de marchandises			-
Production vendue	14	6 456 433	4 765 239
Chiffres d'affaires		6 456 433	4 765 239
Production stockée		-	-
Subventions d'exploitation	15	-	169 410
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	16	-	731 691
Autres produits	14	772 269	36 919
Total des produits d'exploitation		7 228 702	5 703 259
Charges d'exploitation			
Achats de marchandises		-	-
Variation de stock de marchandises		-	-
Achats matières premières, autres approvisionnements		41 641	46 925
Variations de stock de matières premières et approvisionnements		-	-
Autres achats et charges externes	17	7 858 396	6 427 773
Impôts, taxes et versements assimilés		11 378	59 004
Salaires et traitements		286 398	1 406 680
Charges sociales		104 045	314 909
Dotations d'exploitation			
Dotations aux amortissements sur immobilisations		9 272	20 830
Dotations aux provisions sur actif circulant		-	-
Dotations aux provisions pour risques et charges		-	-
Autres charges		73 765	286 895
Total des charges d'exploitation		8 384 895	8 563 015
Résultat d'exploitation		(1 156 193)	(2 859 756)
Produits financiers	18	345 017	36 352
Charges financières	18	56 984	159 124
Résultat financier		288 033	(122 772)
Résultat courant avant impôts		(868 160)	(2 982 529)
Produits exceptionnels	19	27 143	35 994
Charges exceptionnelles	19	46 839	367 553
Résultat exceptionnel		(19 696)	(331 559)
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise		-	-
Impôts sur les bénéfices	20	(892 892)	(21 564)
Bénéfice ou perte de l'exercice		5 036	(3 292 523)

ANNEXE DES COMPTES ANNUELS

(Sauf indication contraire les montants mentionnés dans cette note annexe sont en euros.)

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 l'exercice clos au 31 décembre 2018.

Chacun des exercices présentés a une durée de douze mois couvrant la période du 1^{er} janvier au 31 décembre.

Les états financiers au 31 décembre 2018 ont été arrêtés par le conseil d'administration du 28 février 2018.

1.1 Information relative à la Société et à son activité

Créée en octobre 2001, la société Genkyotex SA (anciennement dénommée Genticiel SA), société anonyme de droit français, a pour objet social en France et à l'étranger : recherche, étude, développement, fabrication et diffusion de médicaments et produits médicamenteux et sanitaires dans le domaine de la santé humaine et animale.

L'approche thérapeutique de la Société est principalement basée sur l'inhibition sélective des enzymes NOX qui amplifient de nombreux processus pathologiques comme les fibroses, l'inflammation, la perception de la douleur, l'évolution du cancer et la neuro-dégénérescence.

La Société est cotée sur le marché Euronext à Paris et Bruxelles depuis le 8 avril 2014.

Adresse du siège social : 218 avenue Marie Curie – Forum 2 Archamps Technopole,
74166 Saint-Julien-en-Genevois Cedex, France

Numéro du Registre du Commerce et des Sociétés : 439 489 022 RCS de Thonon les Bains.

1.2 Evènements marquants de l'exercice

Février 2018 :

- Le GKT831, candidat médicament le plus avancé de la Société, démontre sa capacité à inhiber la stimulation tumorale exercée par les fibroblastes associés au cancer dans une nouvelle étude préclinique.

Mai 2018 :

- Recommandation par le comité indépendant de surveillance de la sécurité (Safety Monitoring Board – SMB) de poursuivre l'étude sans aucune modification du protocole suite à l'examen des données de sécurité et de pharmacocinétique.

Juin 2018 :

- Extension de l'accord de licence pour la plateforme Vaxiclase avec le Serum Institute of India (SIIL) afin d'inclure des pays industrialisés dans leurs marchés adressables. L'accord initial, signé en 2015, couvrait uniquement les marchés émergents. Suite à l'élargissement de l'accord, la Société peut désormais recevoir 100 M€ supplémentaires, portant le montant total de l'accord à environ 150 M€ sous forme d'un paiement initial et de paiements d'étape de développement et commerciaux. La Société est également éligible aux paiements de redevances sur les ventes à un chiffre. La signature de cette extension a généré la comptabilisation d'un produit de 750 K€ au cours de l'exercice 2018.

Juillet 2018 :

- Le NIH (*National Institutes of Health*) aux États-Unis octroie une subvention de 8,9 M\$ au Professeur Victor Thannickal de l'Université d'Alabama à Birmingham (UAB) pour financer un programme de recherche pluriannuel évaluant le rôle des enzymes NOX dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), une maladie pulmonaire chronique entraînant une fibrose des poumons. L'élément central du programme sera la réalisation d'une étude de phase 2 d'une durée de 24 semaines avec le produit candidat phare de la Société, le GKT831, chez des patients atteints de FPI. Le début du recrutement des patients de l'étude est prévu pour le premier semestre 2019.

Août 2018 :

- La Société obtient un financement permettant une levée de fonds pouvant atteindre 7,5 millions d'euros par émission d'obligations convertibles en actions assorties de bons de souscription d'actions (« OCABSA ») au profit de YA II PN, Ltd, un fonds d'investissement géré par la société de gestion américaine Yorkville Advisors Global LP. La Société émet une première tranche d'OCABSA d'un montant nominal de 5 M€ à la date de signature de ce contrat.
- La Société annonce que 90 patients ont été randomisés dans son étude de phase 2 avec le GKT831 dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (CBP). Cela correspond au nombre de patients nécessaire pour pouvoir effectuer l'analyse intermédiaire comme prévu.

Septembre 2018 :

- La Société reçoit un avis positif du comité de surveillance de la sécurité indépendant (SMB) pour l'étude de phase 2 avec le GKT831 dans la cholangite biliaire primitive.
- La Société finalise le recrutement pour son essai clinique de phase II avec le GKT831 chez les patients souffrant de cholangite biliaire primitive (CBP). Au total, 111 patients ont été recrutés dans neuf pays, dépassant l'objectif initial de 102 patients.

Octobre 2018 :

- La société présente au congrès ESUR18 l'efficacité préclinique du GKT831 contre le cancer de la prostate.
- Genkyotex présente les données d'efficacité du GKT831 dans un modèle préclinique de maladie choléstatique du foie à un stade avancé lors du Liver Meeting® de l'AASLD 2018.
- La société reçoit un avis positif à la suite de la troisième réunion planifiée du comité de surveillance de la sécurité indépendant (SMB) de l'étude de phase 2 avec le GKT831 dans la cholangite biliaire primitive.

Novembre 2018 :

- La société atteint les critères intermédiaires d'efficacité principal et secondaire dans son étude de phase 2 avec le GKT831 dans la cholangite primitive.

Décembre 2018 :

- La société confirme l'échéance clé de développement du GKT831 dans la PBC. Les résultats finaux de l'étude seront confirmés pour le printemps 2019.

Note 2 : Principes, règles et méthodes comptables

2.1 Principe d'établissement des comptes

Les conventions générales comptables ont été appliquées dans le respect du principe de prudence, conformément aux principes de base suivants :

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices.

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels émanant du Recueil des normes comptables françaises, notamment de sa partie réglementaire relative au plan comptable général (ANC 2016-07 du 4 novembre 2016, modifiant le règlement ANC 2014-03 du 5 juin 2014 et les règlements émis ultérieurement par l'Autorité des Normes Comptables).

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Continuité d'exploitation

La société se concentre sur l'invention et le développement de nouveaux traitements. La position déficitaire au cours des périodes présentées n'est pas inhabituelle pour une société de ce stade de développement.

La Société a réussi à financer ses activités jusqu'à ce jour et a levé des fonds qui lui permettront de couvrir ses dépenses à court terme. La Société aura besoin de fonds supplémentaires pour poursuivre son plan de développement et cela pourra également dépendre de l'atteinte d'étapes de développement, l'obtention de résultats cliniques favorables et/ou l'obtention d'un succès commercial. Etant donné qu'aucun de ces facteurs ne peut être garanti, il existe une incertitude substantielle concernant la capacité de la Société à poursuivre ses activités dans le futur.

Le principe de la continuité de l'exploitation a été retenue par le Conseil d'administration au regard des données et hypothèses suivantes :

- du niveau de la trésorerie nette au 31 décembre 2018, qui s'élève à 8 390 K€ ;
- de l'encaissement prévisionnel du crédit impôt recherche 2018 pour un montant de 893 K€ ;
- de la trésorerie consommée par l'activité de la société sur 2019 ;
- de la conversion de l'emprunt obligataire convertible en action avant sa maturité pour 3 250 K€.

Compte tenu de ces différents éléments, le Conseil d'Administration estime que la Société sera en mesure de pouvoir couvrir les besoins de financement des opérations prévues jusqu'à début 2020.

Pour couvrir ses besoins futurs, la Société continuera de rechercher des fonds supplémentaires. Cela pourrait inclure des levées de fonds additionnelles auprès des investisseurs actuels, de nouveaux investisseurs et/ou la conclusion de contrats de licence ou de collaboration.

Les principales méthodes d'évaluation utilisées sont décrites ci-après.

2.2 Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition ou à leur coût de production.

Les durées et modes d'amortissement retenus sont principalement les suivants :

Éléments	Durées d'amortissement
Logiciels	1 an – Linéaire
Brevets	Durée de validité

Conformément aux pratiques sectorielles les plus fréquemment rencontrées et acceptées, les travaux de développement sont constatés en charges en raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de développement, les six critères d'activation prévus par les articles 211-1 à 211-3 du Plan comptable (caractère identifiable, contrôle par la société, avantages économiques futurs, utilisation sur une durée supérieure à un exercice, possibilité

d'évaluation fiable) n'étant réputés remplis qu'une fois l'autorisation de mise sur le marché des vaccins obtenue, ce qui n'est pas encore le cas de la Société.

Les frais engagés pour le dépôt, le maintien et la protection des brevets « internes » développés par la société sont constatés dans des postes de charges d'exploitation dédiés et suivent ainsi le même traitement comptable que les frais de développement.

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	9 ans – Linéaire
Agencements matériels	5 ans – Linéaire
Matériel et outillage industriel	5 ans - Linéaire
Mobilier de bureau et matériel informatique	3 à 5 ans - Linéaire

2.4 Immobilisations financières

Titres de participation

Les titres de participation sont comptabilisés au bilan à leur coût d'acquisition. Leur valeur est examinée annuellement, par référence à leur valeur d'utilité. La valeur d'utilité est déterminée selon la méthode d'évaluation dénommée Valeur Actuelle Nette ajustée du risque (rNPV). Cette méthode a été jugée par la société comme étant la plus adaptée au secteur des biotechnologies dans la mesure où elle intègre les paramètres clefs suivants : état d'avancement des essais cliniques / projets, probabilité de succès, estimation des ventes futures et risque associé.

Une dépréciation est, le cas échéant, constatée par voie de provision, si la valeur d'utilité devient inférieure au coût d'acquisition.

Prêts et créances

Les prêts et créances sont évalués à leur valeur nominale. Ces éléments sont, si nécessaire, dépréciés par voie de provision pour les ramener à leur valeur d'utilité à la date de clôture de l'exercice.

Contrat de liquidité

La partie trésorerie proprement dite (compte espèces) est comptabilisée dans le compte « Autres créances immobilisées » et la partie portefeuille titres est comptabilisée dans le compte « Actions propres » sur la base des relevés périodiques des opérations transmis par le prestataire. Les plus ou moins-values réalisées sur les opérations d'achats-ventes d'actions propres sont constatées dans le résultat exceptionnel. Le portefeuille est évalué à la clôture de l'exercice au coût de revient. Une provision pour dépréciation à caractère financier est constatée en cas de moins-value latente.

2.5 Créances

Les créances sont évaluées à leur valeur nominale. Une provision pour dépréciation est pratiquée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptable.

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 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 bénéfices ».

La Société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis sa création.

Crédit d'impôt compétitivité emploi

Conformément à la note d'information de l'ANC du 28 février 2013, le Crédit d'Impôt Compétitivité Emploi (CICE) est comptabilisé en diminution des charges de personnel. La Société a utilisé ce crédit d'impôt pour les besoins de ses efforts de recherches et développement.

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 d'exploitation en tenant compte, le cas échéant, du rythme des dépenses correspondantes de manière à respecter le principe de rattachement des charges aux produits.

2.6 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.

Le contrat de capitalisation souscrit au cours de l'exercice 2014 auprès de NATIXIS LIFE pour un montant initial de 5 000 K€ était assimilé à de la trésorerie liquide et disponible placée à court/moyen terme et enregistré de ce fait à l'actif du bilan dans le poste « Valeurs mobilières de placement ».

La valeur nette comptable du contrat s'élevait à 3 042 K€ au 31 décembre 2017 suite à un rachat partiel effectué en 2016. En mars 2018, la société a procédé au rachat total du contrat de capitalisation et a comptabilisé en produits d'intérêts une plus-value de 331 K€ (cf. Note 18).

2.7 Disponibilités

Les disponibilités comprennent les supports de trésorerie liquide suivants : comptes bancaires courants, compte bancaire d'excédent de trésorerie rémunéré et comptes de dépôts à terme rémunérés déblocables à tout moment indépendamment de leur durée contractuelle.

2.8 Frais d'augmentation de capital

Les frais d'augmentation de capital et d'apport sont directement imputés sur le montant des primes d'émission et d'apport.

2.9 Provisions pour risques et charges

Ces provisions, enregistrées en conformité avec le règlement CRC N°2000-06, sont 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.

La société comptabilise ainsi une provision pour risques et charges lorsqu'il existe à la date de clôture de l'exercice une obligation envers un tiers dont il est probable ou certain, à la date d'arrêté des comptes, que cette obligation provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci et dont le montant peut être évalué de manière fiable.

Le montant comptabilisé correspond à l'estimation fiable de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation.

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, la mortalité, puis ces évaluations sont ramenées à leur valeur actuelle.

Ces engagements ne font pas l'objet de provisions mais figurent dans les engagements hors bilan en note 22.1.

2.11 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 « Avances conditionnées » et leurs caractéristiques sont détaillées en note 10.1.

2.12 Emprunt obligataire

Les emprunts sont valorisés à leur valeur nominale. Les frais d'émission des emprunts sont immédiatement pris en charge.

Pour les obligations à prime convertibles en actions, l'opération est comptabilisée en deux opérations distinctes : une émission d'obligations d'une part et la conversion d'actions d'autre part.

Lors de l'émission de l'emprunt, la prime d'émission est constatée à l'actif et au passif et est amortie.

Lors de la conversion en actions, l'augmentation de capital est réalisée pour le montant de l'emprunt hors prime augmenté du montant amorti de la prime d'émission.

2.13 Opérations en devises étrangères

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération.

Les résultats de change sur les dettes et créances commerciales sont enregistrés en résultat d'exploitation conformément aux nouvelles dispositions du règlement ANC 2015-05 (Art. 946-65 et 946-66 du PCG modifiés).

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 d'une provision pour risques et charges d'un montant équivalent.

Note 3 : Immobilisations incorporelles, corporelles et financières

3.1 Immobilisations incorporelles et corporelles

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en euros)	31/12/2017	Acquisitions	Cessions	31/12/2018
Immobilisations incorporelles en cours	-	-	-	-
Total immobilisations incorporelles	-	-	-	-
Installations générales, agencements, aménagements	140 760	2 242	-	143 002
Matériel de bureau, informatique, mobilier	6 757	1 180	-	7 937
Total immobilisations corporelles	147 517	3 422	-	150 939
TOTAL GENERAL	147 517	3 422	0	150 939

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en euros)	31/12/2017	Dotations	Reprises	31/12/2018	Valeurs nettes 31/12/2018
Immobilisations incorporelles en cours	-	-	-	-	-
Total immobilisations incorporelles	-	-	-	-	-
Installations générales, agencements, aménagements	113 455	9 259	-	122 714	20 289
Matériel de bureau, informatique, mobilier	6 757	13	-	6 770	1 167
Total immobilisations corporelles	120 212	9 272	-	129 484	21 456
TOTAL GENERAL	120 212	9 272	0	129 484	21 456

3.2 Immobilisations financières

VALEURS BRUTES DES IMMOBILISATIONS (Montants en euros)	31/12/2017	Acquisitions	Cessions	31/12/2018
Autres participations	120 000 000	-	-	120 000 000
Autres immobilisations financières	185 164	775	19 178	166 761
Total immobilisations financières	120 185 164	775	19 178	120 166 761

AMORTISSEMENTS ET DEPRECIATIONS DES IMMOBILISATIONS (Montants en euros)	31/12/2017	Dotations	Reprises	31/12/2018	Valeurs nettes 31/12/2018
Autres participations	-	-	-	-	120 000 000
Autres immobilisations financières	4 578	25 949	4 578	25 949	140 812
Total immobilisations financières	4 578	25 949	4 578	25 949	120 140 812

Les autres immobilisations financières sont constituées de :

- de dépôts de garantie versés dans le cadre de contrats de location simple des locaux français,
- du contrat de liquidité.

Titres de participation

- Genkyotex Suisse SA

Le 28 février 2017, les actionnaires de la Société ont approuvé les résolutions rendant effectif le rapprochement avec la société Genkyotex Suisse SA conformément au traité d'apport conclu le 22 décembre 2016. La société Genkyotex Suisse SA a été apportée sur la base d'une valeur réelle de 120 000 000 €.

Au 31 décembre 2018, la société a procédé à un test de dépréciation (cf. note 2.4).

La valeur d'utilité déterminée selon la méthode de la Valeur Actuelle Nette ajustée du risque (rNPV), méthode utilisée lors de la détermination des valeurs d'apports, est supérieure à sa valeur comptable.

En conséquence, aucune dépréciation n'a été constatée au 31 décembre 2018.

Autres immobilisations financières

Les autres immobilisations financières sont constituées de dépôts de garantie versés dans le cadre de contrats de location simple des locaux français et du contrat de liquidité.

- Contrat de liquidité

Suite à l'introduction en bourse de la Société sur le marché réglementé Euronext à Paris et Bruxelles, la Société a signé le 18 avril 2014 un contrat de liquidité avec la banque Oddo et Cie afin de limiter la volatilité « intra day » de l'action de la Société. Dans ce cadre, la Société a confié 200 000 € à cet établissement afin que ce dernier prenne des positions à l'achat comme à la vente sur les actions de la Société.

ELEMENTS	31/12/2018	31/12/2017
Versement initial au 22/04/2014	200 000	200 000
Plus ou moins-value totale réalisée / cessions de l'exercice	(43 134)	(35 043)
Compte titre (« Actions propres »)		
Nombre d'actions propres :	94 540	70 270
Coût de revient des actions propres :	122 002	121 227
Cours de clôture des actions propres :	1,016	1,66
Compte espèces « Autres créances immobilisées »	29 622	48 800
Plus ou moins-value latente 31/12	(25 949)	(4 578)
Dotaton ou Reprise / provision moins-value latente	(25 949)	(4 578)

4.1 Créances clients

CREANCES CLIENTS ET COMPTES RATTACHES (Montants en euros)	31/12/2018	31/12/2017
Créances clients et comptes rattachés	6 456 433	5 551 693
Total brut des créances clients et comptes rattachés	6 456 433	5 551 693
Dépréciation des créances clients et comptes rattachés	-	-
Total dépréciation des créances clients et comptes rattachés	-	-
Total net des créances clients et comptes rattachés	6 456 433	5 551 693

Les créances clients sont constituées de 6 412 K€ de créances avec la filiale Genkyotex Suisse SA au 31 décembre 2018.

4.2 Détails des créances et ventilation par échéance

ETATS DES CREANCES (Montants en euros)	31/12/2018		
	Montant Brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
De l'actif immobilisé			
Autres immobilisations financières	166 761	-	166 761
Total de l'actif immobilisé	166 761	-	166 761
De l'actif circulant			
Créances clients	6 456 433	6 456 433	-
Etat - Crédit d'impôt recherche (1)	892 891	892 891	-
Etat - Crédit d'impôt compétitivité des entreprises	-	-	-
Etat - Acompte d'IS	-	-	-
Taxe sur la valeur ajoutée	316 998	316 998	-
Avances et acomptes (2)	604 184	604 184	-
Fournisseurs débiteurs	4 287	4 287	-
Groupe (3)	499 133	499 133	-
Autres débiteurs	9 053	9 053	-
Total de l'actif circulant	8 782 979	8 782 979	-
Charges constatées d'avance	21 314	21 314	-
Total général	8 971 054	8 804 293	166 761

(1) En l'absence de résultat imposable, et compte tenu de son statut de PME Communautaire, la Société peut demander le remboursement du Crédit d'Impôt Recherche (« CIR ») l'année suivant sa constatation. Le CIR 2018 s'élève à 893 K€ dont le remboursement est prévu sur 2019.

(2) Les avances et acomptes concernent essentiellement les acomptes versés à CMED, société de recherche sous contrat en charge des études et essais cliniques (*Contract Research Organization – CRO*).

(3) Les créances « groupe » sont relatives à la filiale Genkyotex Suisse SA.

Note 5 : Valeurs mobilières de placement et trésorerie

Le tableau ci-dessous présente le détail des valeurs mobilières de placement et de la trésorerie :

VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT ET TRESORERIE (Montants en euros)	31/12/2018 Valeur d'usage	31/12/2017 Valeur d'usage
Valeurs mobilières de placement / FCP	-	940
Contrat de capitalisation (1)	-	3 042 128
Comptes bancaires et caisse	8 402 496	1 647 041
Concours bancaires courants	(12 860)	(1 055)
Total Valeurs Mobilières de Placement et Trésorerie nette	8 389 636	4 689 054

(1) Contrat de capitalisation souscrit auprès de Natixis (cf. note 2.6)

Note 6 : Détail des produits à recevoir

Les produits à recevoir s'analysent comme suit au cours des deux exercices présentés :

DETAIL DES PRODUITS A RECEVOIR (Montants en euros)	31/12/2018	31/12/2017
Clients - Factures à établir	3 107 004	-
Total créances et comptes rattachés	3 107 004	-
Etat - produit à recevoir	-	853
Total des créances fiscales et sociales	0	853
Intérêts sur compte courant	-	2 217
Total autres dettes	0	2 217
Total général	3 107 004	3 070

Note 7 : Capitaux propres

7.1 Variation des capitaux propres

La variation des capitaux propres sur l'exercice 2018 s'analyse comme suit :

GENKYOTEX Variation des capitaux propres Montant en euros	Capital Nombre d'actions	Capital	Primes d'émission	Réserve réglementée	Réserve légale	Autres réserves	Report à nouveau	Résultat	Capitaux propres
Au 31 décembre 2017	77 850 006	7 785 001	161 393 853	18 326 101	5 451	103 563	(54 709 511)	(3 292 523)	129 611 935
Affectation du résultat 2017							(3 292 523)	3 292 523	0
Résultat net 2018								5 036	5 036
Apurement du report à nouveau défictaire (1)			(39 572 370)	(18 326 101)		(103 563)	58 002 034		0
Conversion des obligations convertibles (2)	1 497 615	149 762	1 572 066						1 721 828
Au 31 décembre 2018	79 347 621	7 934 762	123 393 549	0	5 451	0	0	5 036	131 338 798

(1) Le 13 Juin 2018, la société a décidé de procéder à un apurement de son report à nouveau déficitaire par imputation des réserves réglementées, des autres réserves et d'une partie des primes d'émissions.

Au 31 décembre 2018, les comptes de report à nouveau, des autres réserves et de réserves réglementées sont à zéro. Le compte de primes d'émission s'élève à 123 393 549€.

(2) Sur le deuxième trimestre 2018, 175 obligations ont été converties pour un total de 1 497 615 actions nouvelles de valeur unitaire 0.10€, soit une augmentation de capital de 149 762€, augmentée d'une prime d'émission de 1 572 066€.

7.2 Composition du capital social et détail par catégories d'actions

COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL	31/12/2018	31/12/2017
Capital (en euros)	7 934 762	7 785 001
Nombre d'actions	79 347 621	77 850 006
dont Actions ordinaires	79 347 621	77 850 006
Valeur nominale (en euros)	0,10 €	0,10 €

Au 31 décembre 2018, le capital social est fixé à la somme de 7 934 762,10 €.

Il est divisé en 79 347 621 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,10 €.

A l'issue de la décision du Conseil d'Administration du 24 janvier 2019 de procéder au regroupement des actions par voie d'échange de 10 actions existantes contre 1 action nouvelle, le capital social de la Société sera divisé en 7 934 762 actions à compter du 29 mars 2019 (cf. note 26).

Ce nombre s'entend hors Bons de Souscriptions d'Actions (« BSA ») octroyés à certains investisseurs et à certaines personnes physiques et non encore exercés.

7.3 Distribution de dividendes

La Société n'a procédé à aucune distribution de dividendes au cours des exercices présentés.

8.1 Bons de souscriptions d'actions

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans		
		Nombre total de bons attribués (1)	Date d'échéance	Prix d'exercice ajusté (2)
BSA _{10/2008}	24/10/2008	30 800	10 ans	30,00 €
BSA _{02/2010}	14/02/2010	155 200	10 ans	30,00 €
BSA _{12/2013}	20/12/2013	116 000	10 ans	40,00 €
BSA _{09/2014}	12/09/2014	35 000	10 ans	57,90 €

(1) Suite au regroupement d'actions (cf. notes 7 et 26) de début 2019, la parité est de dix BSA émis avant 2019 pour une action nouvelle.

(2) Le prix d'exercice a été ajusté pour tenir compte de l'effet du regroupement d'actions.

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation				31/12/2018	Nombre d'actions pouvant être souscrites
		31/12/2017	Attribués	Exercés	Caducs		
BSA _{10/2008}	24/10/2008	30 800	-	-	-	30 800	0
BSA _{02/2010}	04/02/2010	155 200	-	-	-	155 200	155 200
BSA _{12/2013}	20/12/2013	116 000	-	-	-	116 000	116 000
BSA _{09/2014}	12/09/2014	35 000	-	-	-	35 000	35 000
Total		337 000	-	-	-	306 200	306 200

Dans le cadre de l'émission de la première tranche de 500 obligations convertibles en actions avec bons de souscription d'actions (« OCABSA ») au profit de YA II PN Ltd (« YORKVILLE »), 666 312 BSA ont été émis le 20 août 2018 (cf. note 10.2)

8.2 Options de souscriptions d'actions

Type	Date d'attribution	Caractéristiques des plans		
		Nombre total de bons attribués (1)	Durée d'exercice	Prix d'exercice ajusté (2)
Stock option _{01/2018}	09/01/2018	1 159 934	10 ans	16,70 €
Stock option _{10/2018}	11/10/2018	20 000	10 ans	14,90 €

(1) Suite au regroupement d'actions (cf. notes 7 et 26) de début 2019, la parité est de dix stock-options émis avant 2019 pour une action nouvelle.

(2) Le prix d'exercice a été ajusté pour tenir compte de l'effet du regroupement d'actions.

Type	Date d'attribution	Nombre de bons en circulation				31/12/2018
		31/12/2017	Emis	Exercés	Caducs	
Stock option 01/2018	09/01/2018	-	1 159 934	-	14 781	1 145 153
Stock option 10/2018	11/10/2018	-	20 000	-	-	20 000
TOTAL		-	1 179 934	-	14 781	1 165 153

Note 9 : Provisions pour risques et charges

PROVISIONS (montant en euros)	31/12/2018				Montant fin exercice
	Montant début exercice	Dotations	Reprises avec objets	Reprises sans objets	
Provisions pour pertes de change	1 852	522	1 852	-	522
Total provisions pour risques et charges	1 852	522	1 852	-	522
Provisions sur immobilisations financières	4 578	25 949	4 578	-	25 949
Total provisions pour dépréciations	4 578	25 949	4 578	-	25 949
Total général	6 430	26 471	6 430	-	26 471

Note 10.1 : Avances conditionnées

Les avances conditionnées sont composées d'avances remboursables accordées par des organismes publics (OSEO Innovation devenu BpiFrance).

Le tableau ci-dessous présente la composition et l'évolution des avances conditionnées :

EVOLUTION DES AVANCES REMBOURSABLES (Montant en euros)	OSEO 3	Total
Au 31 décembre 2017	410 143	410 143
(+) Encaissement	-	-
(-) Remboursement	(291 110)	(291 110)
(+/-) Autres mouvements	-	-
Au 31 décembre 2018	119 033	119 033

Avance remboursable OSEO Innovation – OSEO 3

Le 11 janvier 2013, Genkyotex SA (anciennement dénommée Genticiel SA) a obtenu d'OSEO une avance remboursable ne portant pas intérêt pour « l'extension des études cliniques de phase I du projet ProCervix (GTL001) » d'un montant total maximum de 849 K€.

Suite au constat de l'achèvement du programme et l'obtention de l'état récapitulatif des dépenses engagées sur le projet financé par OSEO, l'avance remboursable a été réduite compte tenu d'un montant de dépenses inférieur au montant prévisionnel. L'aide a ainsi été ramenée à 812 K€ et un avenant a été signé en date du 5 septembre 2014 pour la modification des échéances de remboursement.

Le remboursement de cette avance remboursable s'effectue ainsi selon les modalités suivantes :

- Par trimestre du 30 septembre 2014 au 30 juin 2015 : 19 K€
- Par trimestre du 30 septembre 2015 au 30 juin 2016 : 29 K€
- Par trimestre du 30 septembre 2016 au 30 juin 2017 : 38 K€
- Par trimestre du 30 septembre 2017 au 30 juin 2018 : 57 K€
- Par trimestre du 30 septembre 2018 au 31 mars 2019 : 60 K€
- Le solde au 30 juin 2019 : 60 K€

Par ailleurs, la convention prévoit le paiement d'une annuité de remboursement égale à 40% du produit HT des cessions ou concessions de licences, brevets ou savoir-faire perçu au cours de l'année calendaire précédente lorsque lesdites cessions ou concessions portent sur tout ou partie du programme aidé et 40% du produit HT généré par la commercialisation ou l'utilisation pour ses besoins propres de prototypes, préséries ou maquettes réalisés dans le cadre du programme aidé.

Les sommes dues à ce titre à OSEO s'imputeront en priorité et à due concurrence sur l'ultime échéance due à OSEO en application du plan de remboursement ci-dessus. L'application de ce mécanisme ne conduira pas la Société à verser à OSEO une somme supérieure à l'aide perçue.

Note 10.2 : Emprunt obligataire

EVOLUTION DES EMPRUNTS OBLIGATAIRES (Montants en K€)	OCABSA YORKVILLE
Au 31 décembre 2017	0
Emission de l'emprunt obligataire	5 000 000
Remboursement	0
Conversion	-1 750 000
Au 31 décembre 2018	3 250 000

Obligations convertibles en actions avec bons de souscription d'actions (« OCABSA ») émises au profit de YA II PN Ltd (« YORKVILLE »).

Le 20 août 2018, la Société a signé un contrat d'obligations convertibles en actions assorties de bons de souscriptions d'actions (« OCABSA ») avec YA II PN Ltd (« YORKVILLE ») permettant une levée de fonds potentielle de 7,5 M€ (en valeur nominale) à la discrétion de la société.

Cet emprunt est composé de deux tranches :

- Une première tranche de 500 OCA d'un montant nominal de 5 M€ (à la date de signature) ;
- Une deuxième tranche de 250 OCA d'un montant nominal de 2,5 M€ est devenue caduque le 23 novembre 2018.

Les OCA ont les caractéristiques suivantes :

- Valeur nominale : 10 000 €
- Prix de souscription : 98% du pair
- Commission d'engagement : 6% du montant nominal
- Maturité : 12 mois
- Absence d'intérêts (sauf en cas de défaut : 15%)
- Modalités de conversion : $N = V_n / P$ où
 - N correspond au nombre d'actions pouvant être souscrites
 - V_n correspond à la valeur nominale de la créance obligataire
 - P correspond à 92% du cours moyen de bourse des 5 jours précédant la demande de conversion.

En cas de non conversion à la date de maturité, les OCA sont remboursables en numéraire.

Les BSA ont les caractéristiques suivantes :

- Maturité : 5 ans
- Prix d'exercice : 115 % du cours moyen de bourse des 5 jours précédant l'émission de la tranche

Dans le cadre de la mise en place de l'emprunt obligataire, la Société a encouru 410 K€ de frais dont 300 K€ au titre de la commission d'engagement. Ces frais ont été comptabilisés en charges.

Sur l'exercice 2018, YORKVILLE a converti 175 obligations convertibles selon les modalités suivantes :

Dates de conversion	Nombre d'OCA	Montants en euros	Prix de conversion	Nombre d'actions émises
27/08/2018	10	100 000 €	1,4870 €	67 249
10/09/2018	10	100 000 €	1,4450 €	69 204
13/09/2018	15	150 000 €	1,3720 €	109 329
24/09/2018	15	150 000 €	1,3820 €	108 538
22/10/2018	20	200 000 €	1,3020 €	153 609
31/10/2018	30	300 000 €	1,2830 €	233 826
05/11/2018	25	250 000 €	1,3460 €	185 735
17/12/2018	50	500 000 €	0,8770 €	570 125
Total	175	1 750 000 €		1 497 615

Au 31 décembre 2018, 325 obligations convertibles ainsi que 666 312 BSA sont en circulation.

Note 11 : Echéances des dettes à la clôture

ETATS DES DETTES (Montants en euros)	31/12/2018			
	Montant Brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Dettes financières				
Emprunt Obligataire Convertible	3 250 000	3 250 000	-	-
Emprunt Obligataire et intérêts courus	-	-	-	-
Emprunt et dettes auprès des établissements de crédit	12 860	12 860	-	-
Emprunts et dettes financières diverses (1)	-	-	-	-
Total des dettes financières	3 262 860	3 262 860	-	-
Dettes d'exploitation				
Fournisseurs et comptes rattachés	2 336 716	2 336 716	-	-
Personnel et comptes rattachés	49 952	49 952	-	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	115 357	115 357	-	-
Autres impôts, taxes et versements assimilés	127 960	127 960	-	-
Autres dettes	59 590	59 590	-	-
Total des dettes d'exploitation	2 689 575	2 689 575	-	-
Total général	5 952 435	5 952 435	-	-

Note 12 : Détail des charges à payer

Les charges à payer s'analysent comme suit au cours des deux exercices présentés :

DETAIL DES CHARGES A PAYER (Montants en euros)	31/12/2018	31/12/2017
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédit	-	-
Intérêts courus à payer	12 860	200
Total emprunts obligataires	12 860	200
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	-	-
Fournisseurs - Factures non parvenues (1)	1 682 202	1 001 412
Total dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 682 202	1 001 412
Dettes fiscales et sociales	-	-
Personnel - provision congés payés	18 927	3 902
Personnel charges à payer	12 384	3 773
Charges sociales à payer	95 385	85 701
Etat - charges à payer	3 374	35 723
Total des dettes fiscales et sociales	130 070	129 099
Associés comptes courants	-	-
Autres dettes	-	90 281
Total autres dettes	-	90 281
Total général	1 825 132	1 220 992

(1) Au 31 décembre 2018, les factures non parvenues sont constituées essentiellement de prestations rendues par CMED (société de recherche sous contrat en charge des études et essais cliniques), de refacturations de prestations entre la Suisse et la France, d'honoraires juridiques et financiers.

Note 13 : Comptes de régularisation

Le montant des charges constatées d'avance par nature s'analyse comme suit :

CHARGES CONSTATEES D'AVANCE (Montants en euros)	31/12/2018	31/12/2017
Assurances	13 017	30 961
Prestations fournisseurs R&D et consulting	8 297	114 106
Total des charges constatées d'avance	21 314	145 067

Le montant des charges constatées d'avance ne concerne que des charges d'exploitation. Il n'y a pas de produits constatés d'avance au 31 décembre 2017 et 2018.

Note 14 : Chiffre d'affaires et autres produits d'exploitation

CHIFFRE D'AFFAIRES ET AUTRES REVENUS D'EXPLOITATION PAR ZONE GEOGRAPHIQUE (Montants en euros)	31/12/2018	31/12/2017
Suisse (1)	6 411 944	4 765 239
Australie (2)	44 489	-
Inde	-	-
France	-	-
Total chiffre d'affaires par zone géographique (#706)	6 456 433	4 765 239
Suisse	-	-
Inde (3)	750 000	-
France	22 269	36 919
Total autres produits d'exploitation par zone géographique (#75)	772 269	36 919

(1) Prestations de recherche et développement avec Genkyotex Suisse SA

Au 31 décembre 2018 et 31 décembre 2017, le chiffre d'affaires réalisé avec la Suisse entre dans le cadre du contrat de prestations de services et de recherche et développement avec la filiale Genkyotex Suisse SA.

(2) Contrat de recherche avec Baker Heart and Diabetes Institute (cf. note 22.4)

Au titre de ce contrat, la société a enregistré au 31 décembre 2018 un produit à recevoir de 44 K€.

(3) Accord de licence avec le Serum Institute of India (SIIL) :

En février 2015, la Société avait conclu un accord de licence avec SIIL relatif à la technologie Vaxiclase, dans le cadre de la mise au point par cette dernière de vaccins acellulaires et multivalents contenant notamment des antigènes contre la coqueluche. En contrepartie de l'accès et de l'utilisation de la

plateforme Vaxiclase dans l'indication autorisée, la Société pourrait percevoir jusqu'à 57 millions de dollars US de paiements initiaux et de paiements d'étape sur le développement et les ventes en fonction de critères définis aux termes de l'accord, ainsi que des redevances à un chiffre sur les ventes nettes.

Aucun revenu n'a été constaté au titre de ce contrat au cours de l'exercice 2017.

Suite à la signature d'une extension de l'accord de licence pour la plateforme Vaxiclase avec le Serum Institute of India (SIIL) en juin 2018, le contrat prévoit :

- Un paiement initial de 750 K€ (comptabilisé au cours du 1er semestre 2018) ;
- Des paiements d'étape au titre des marchés émergents pouvant atteindre 57 M\$;
- Des paiements d'étape au titre des pays industrialisés pouvant atteindre 100 M€.

La Société est également éligible aux paiements de redevances sur les ventes « sur la base d'un pourcentage à un chiffre ».

Note 15 : Subventions d'exploitation

Au 31 décembre 2017, la Société a comptabilisé des subventions d'exploitation pour 169 K€ correspondant au solde de la subvention Neurinox. Ce montant est lié à un accord de consortium signé en 2011 avec 13 membres concernant un programme de recherche de cinq ans intitulé « NEURINOX – NOX Enzymes as mediators of inflammation-triggered neurodegeneration: modulating NOX enzymes as novel therapies » (le projet Neurinox).

Au 31 décembre 2018, la société n'a plus de subvention comptabilisée dans ses comptes.

Note 16 : Transferts de charges

TRANSFERTS DE CHARGES (Montants en euros)	31/12/2018	31/12/2017
Transferts de charges liées au personnel	-	11 404
Autres	-	226
Total des transferts de charges	0	11 630

Note 17 : Autres achats et charges externes

Les autres achats et charges externes sont constituées essentiellement des prestations réalisées par des CRO (*Contract Research Organization*, sociétés de recherche sous contrat en charges des études et essais cliniques) à hauteur de 5 632 K€ en 2018, d'honoraires légaux et financiers, des locations immobilières, des frais de communication, des refacturations de prestations entre Genkyotex Suisse SA et Genkyotex SA, d'assurances et des frais relatifs à la gestion de la propriété intellectuelle.

Note 18 : Produits et charges financiers

PRODUITS FINANCIERS (Montants en euros)	31/12/2018	31/12/2017
Produits d'intérêts (1)	338 587	35 107
Reprise de dépréciation sur actions propres	4 578	1 245
Reprise de provision pour perte de change	1 852	-
Total des produits financiers	345 017	36 352

CHARGES FINANCIERES (Montants en euros)	31/12/2018	31/12/2017
Pertes de change	-	-
Dotation Prime remboursement oblig.	30 512	-
Provision pour risque de pertes de change	522	1 852
Dotation pour dépréciation sur actions propres	25 949	4 578
Charges d'intérêts	-	16 574
Mali de fusion (2)	-	136 121
Total des charges financières	56 984	159 124

(1) Dont 331 K€ de plus-value sur le contrat de capitalisation (cf. Note 2.6)

(2) La fusion absorption de la société Genkyotex Innovation SAS le 28 septembre 2017 avec effet rétroactif d'un point de vue fiscal et comptable au 1er janvier 2017 a généré un mali de fusion de 136 K€.

MALI DE FUSION (Montants en euros)	01/01/2017
Valeur nette comptable des titres de Genkyotex Innovation SAS	2 466 936
Actif net apporté	(30 142 830)
Réduction de capital durant la période intercalaire	27 812 015
Mali de fusion	136 121

Ce dernier a été considéré comme un « vrai » mali de fusion et a été comptabilisé en charges financières.

Conformément aux nouvelles dispositions du règlement ANC 2015-05, les gains et pertes de change sur les créances et dettes commerciales sont comptabilisés en résultat d'exploitation depuis le 1^{er} janvier 2017. En 2018, la Société a comptabilisé des gains de change d'exploitation pour 22 256 € et des pertes de change d'exploitation pour 12 513 €.

Note 19 : Produits et charges exceptionnels

PRODUITS EXCEPTIONNELS (Montants en euros)	31/12/2018	31/12/2017
Boni provenant du rachat d'actions propres	24 731	22 664
Produits exceptionnels divers	2 412	13 330
Total des produits exceptionnels	27 143	35 994

CHARGES EXCEPTIONNELLES (Montants en euros)	31/12/2018	31/12/2017
Pénalités, amendes, dons	1 320	3 872
Valeur nette comptable des éléments de l'actif cédés	-	78 554
Indemnités de résiliation (1)	-	166 878
Mali provenant du rachat d'actions propres	43 134	35 043
Charges exceptionnelles sur opération de gestion	2 385	83 206
Total des charges exceptionnelles	46 839	367 553

(1) Les indemnités de résiliation sont consécutives à la restructuration de la Société et correspondent notamment à l'indemnité de résiliation du bail commercial situé à Paris pour 111 K€.

Note 20 : Impôts sur les bénéfices

La Société étant déficitaire au niveau fiscal, elle ne supporte pas de charge d'impôt.

Les montants comptabilisés en compte de résultat au titre de l'impôt sur les sociétés sont relatifs :

- au Crédit Impôt Recherche (CIR) de 2018 pour 893 K€.

Le montant des déficits fiscaux indéfiniment reportables dont dispose la Société s'établit à 78 652 K€ au 31 décembre 2018.

Le taux d'imposition sur les résultats applicables à Genkyotex SA est le taux actuellement en vigueur en France, soit 28%. Ce taux diminuera progressivement pour atteindre 25% à compter de 2022.

Note 21 : Parties liées

21.1 Rémunérations des dirigeants (hors attribution d'instruments de capital)

A la suite de l'assemblée générale mixte du 28 février 2017, le mode d'administration de la société Genkyotex SA a été modifié. Auparavant société à directoire et conseil de surveillance, la Société est devenue une société anonyme à conseil d'administration.

Le tableau ci-après présente les rémunérations allouées par la Société :

- Aux mandataires sociaux membres du conseil de surveillance et du directoire du 1^{er} janvier au 28 février 2017 ;
- Au directeur général délégué et aux membres du conseil d'administration du 1^{er} mars au 31 décembre 2017.

Rémunération des dirigeants (Montants en euros)	31/12/2018	31/12/2017
Rémunérations fixes	-	91 346
Avantages en nature	-	4 020
Jetons de présence	60 000	70 476
Honoraires de conseil	-	3 333
Total	60 000	169 175

Aucun avantage postérieur à l'emploi n'est octroyé aux membres du conseil d'administration.

L'ensemble des rémunérations a été versé au cours des exercices présentés à l'exception des jetons de présence.

Note 22 : Engagements donnés

22.1 Indemnités 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 Genkyotex SA 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 clôtures des trois 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 entre 65 et 67 ans	
Conventions collectives	Industrie pharmaceutique	
Taux d'actualisation (IBOXX Corporates AA)	1,57%	1,30%
Table de mortalité	INSEE 2017	INSEE 2017
Taux de revalorisation des salaires	2,00%	2,00%
Taux de turn-over	Elevé	Elevé
Taux de charges sociales		
Cadres	44%*	44%*
Non cadres	46%	42%

**hors cadres bénéficiant de la retenue à la source*

Engagements calculés

Les engagements calculés pour indemnités de départ à la retraite s'analysent comme suit :

INDEMNITES DE DEPART A LA RETRAITE (Montants en euros)	31/12/2018	31/12/2017
Montant des engagements	4 571	3 292

22.2 Baux commerciaux

Dans le cadre de son activité, la Société a signé un contrat de location pour ses locaux dédiés au développement clinique à Saint-Julien-en-Genevois en France. Ces locaux sont situés : 218 Avenue Marie-Curie – Forum 2 Archamps Technopole, 74166 Saint-Julien-en-Genevois, France.

Charges et engagements

Lieu	Contrats de location immobilière	Date de début effectif du bail	Date de fin du bail	Charges de location HC au 31/12/2018	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Saint Julien en Genevois	Batiment Saint Julien en Genevois	01/08/2011	01/08/2020	29 802	29 802	17 385	-

22.3 Contrat de licence Institut Pasteur

La société Genkyotex SA a conclu un contrat de licence avec l'Institut Pasteur applicable à compter du 1^{er} janvier 2018 et se substituant au contrat initialement conclu le 22 février 2006.

Le nouveau contrat prévoit notamment :

- Des redevances sur les recettes nettes réalisées par la Société différenciés pour une utilisation humaine ou une utilisation vétérinaire (absence de revenu réalisé par la Société dans le cadre de ce contrat).
- Une participation aux frais d'entretien des brevets ;
L'Institut Pasteur a la charge d'obtenir la délivrance et de maintenir en vigueur les brevets. Cependant, la Société remboursera à l'Institut Pasteur 100% des frais directs externes engagés par l'Institut Pasteur pour le maintien et l'extension des brevets.
- Une redevance en cas de sous-licences (absence de contrat de ce type signé par la Société à ce jour).

22.4 Contrat de recherche avec Baker Heart and Diabetes Institute

Le 28 juin 2017, la société a annoncé que les experts du diabète de renommée mondiale, le Pr. Mark Cooper, Directeur de la Division Diabète de l'Université Monash, et le Pr. Jonathan Shaw, Directeur adjoint (Santé clinique et publique) au Baker Heart and Diabetes Institute de Melbourne, en Australie, dirigeront un essai clinique de phase 2 visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du candidat médicament phare de la société, le GKT831, chez des patients atteints de diabète de type 1 et d'insuffisance rénale (la néphropathie diabétique).

Cette étude, entreprise à l'initiative de chercheurs, sera menée au Baker Institute ainsi que dans plusieurs centres cliniques sur le territoire australien. Elle sera financée par la Fondation de la recherche australienne sur le diabète juvénile (JDRF Australia), qui bénéficie des fonds de l'Australian Research Council dédiés à la Special Research Initiative for Type 1 Juvenile Diabetes, avec le soutien financier du Baker Institute. Dans le cadre de cette étude, Genkyotex fournira le composé GKT831 répondant aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Note 23 : Effectifs

Les effectifs moyens de la Société au cours des deux derniers exercices sont les suivants :

EFFECTIFS MOYENS	Exercice 2018	Exercice 2017
Cadres	3,4	4,8
Employés	0,0	0,1
Total effectifs moyens	3,4	4,9

L'effectif est de 4 salariés au 31 décembre 2018.

Note 24 : Tableau des filiales et participations

TABLEAU DES FILIALES ET PARTICIPATIONS (Montants en €)	Capital	Réserves et report à nouveau avant affectation du résultat	Quote part du capital détenu	Valeur comptable des titres détenus		Avances en compte courant	Bénéfice ou perte du dernier exercice clos	Dividendes	Chiffre d'affaires	Observations
				Brute	Nette					
				GENKYOTEX Suisse SA	4 669 565					

Note 25 : Honoraires des commissaires aux comptes

HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES (Montants HT en K€)	Exercice 2018 (12 mois)		Exercice 2017 (12 mois)	
	GRANT THORNTON	SYGNATURES	GRANT THORNTON	SYGNATURES
Mission de commissariat aux comptes	63	59	66	64
Autres prestations et diligence directement liées à la mission de commissaire aux comptes	-	-	-	-
Services autres que la certification des comptes (1)	6	6	15	19
Sous total	69	65	81	83
Autres prestations rendues				
- Fiscale	-	-	-	-
- Autres	-	-	-	-
Sous total	-	-	-	-
Total	69	65	81	83

(1) En 2017, les services autres que la certification des comptes couvrent les services requis par les textes légaux et réglementaires (rapports liés à l'assemblée générale mixte du 28 février 2017 et l'assemblée générale du 15 juin 2017...) ainsi que les services fournis à la demande de Genkyotex (revue du Document de Référence 2016 et Rapport de l'un des commissaires aux comptes, désigné organisme tiers indépendant, sur les informations sociales, environnementales et sociétales figurant dans le rapport de gestion 2017).

En 2018, les services autres que la certification des comptes couvrent les services requis par les textes légaux et réglementaires (rapports liés à l'assemblée générale) ainsi que les services fournis à la demande de Genkyotex (revue du Document de Référence 2017).

Note 26 : Evènements postérieurs à la clôture

Janvier 2019 :

- La société annonce l'approbation du regroupement d'actions par ses actionnaires, à raison de 10 actions existantes contre 1 action nouvelle, qui débutera à partir du 27 février 2019 et sera effectif le 29 mars 2019 (radiation de la cote des actions anciennes et cotation des actions nouvelles).

- Genkyotex annonce que les résultats finaux de l'étude de phase 2 en cours avec GKT831 chez des patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) seront publiés au printemps 2019.

Février 2019 :

- Genkyotex annonce l'obtention par un partenaire universitaire (le Professeur Gareth Thomas de l'Université de Southampton) d'une deuxième subvention de Cancer Research UK pour poursuivre ses recherches sur les NOX en oncologie.

«

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Société Genkyotex

Exercice clos le 31 décembre 2018

A l'assemblée générale de la société Genkyotex

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 Genkyotex relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

FONDEMENT DE L'OPINION

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} janvier 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n°537/2014 ou par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

JUSTIFICATION DES APPRECIATIONS – POINTS CLES 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.

* * *

*

Traitement comptable des Obligations Convertibles en Actions assorties de Bons de Souscription d'Actions (« OCABSA »)

Point clé de l'audit	Notre réponse
<p>Comme indiqué dans la note 9.2 « Emprunts Obligataires » des Etats Financiers Consolidés, le 20 août 2018 un investisseur s'est engagé à souscrire à des obligations convertibles en actions assorties de bons de souscriptions d'actions (« OCABSA ») pour un montant maximum de 7,5 M€ en deux tranches.</p> <p>Courant 2018, 500 OCABSA ont été émises pour une valeur nominale de 5 M€ (« la première tranche »). 175 obligations ont été converties avant le 31 décembre 2018, les 325 restantes étant comptabilisées au bilan au 31 décembre 2018 pour un montant de 3,5 M€. La « seconde tranche » n'a pas été exercée et est devenue caduque le 23 novembre 2018, conformément à l'accord.</p> <p>Nous avons considéré que le traitement comptable des OCABSA représentait un point clé de l'audit en raison i. du caractère significatif de l'impact sur les états financiers consolidés, ii. des estimations réalisées afin d'identifier les composantes dettes et capitaux propres de cet instrument composé et iii. des jugements et estimations du management retenues dans le cadre de l'évaluation de la juste valeur de ces composantes.</p>	<p>Nos procédures d'audit ont consisté à revoir les estimations réalisées par le management dans le cadre de la détermination des différentes composantes de cet instrument ainsi que de leur juste valeur. Ainsi, nous avons :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examiné les termes et conditions de l'accord conclu avec l'investisseur, • Vérifié le caractère approprié du traitement comptable retenu, • Analysé le rapport d'évaluation préparé par l'expert de la société, • Vérifié la cohérence des principales estimations et hypothèses retenues ainsi que leurs applications dans le modèle de calcul de la juste valeur, • Inclus un expert en évaluation dans notre équipe d'audit pour nous assister dans le cadre de l'analyse du calcul de la juste valeur.

Comptabilisation des dépenses d'études et recherches

Point clé de l'audit	Notre réponse
<p>Les dépenses d'études et recherches supportées au cours de l'exercice 2018 s'élèvent à 6 096 K€ dans les comptes consolidés et représentent 66% des charges de recherche et développement. Comme indiqué dans la note 15.1 de l'annexe, ils correspondent notamment aux coûts engagés dans le cadre de l'étude de phase II de GKT831 dans l'indication de la PBC et aux travaux précliniques en cours sur le composé GKT771.</p> <p>Le déploiement des essais cliniques de phase II est mis en œuvre dans de nombreux centres et l'évaluation des charges engagées sur la période nécessite d'obtenir des données fiables de la part de la société de recherche sous contrat (Contract Research Organization – CRO) en charge des études. Ces données doivent également faire l'objet d'une revue critique de la part du gestionnaire des essais cliniques chez Genkyotex.</p> <p>Les coûts inclus dans les études et recherches sont de différentes natures, concernent un volume important d'opérations et pour un montant significatif. Leur validation implique l'intervention de plusieurs acteurs : le service comptable de Genkyotex, le gestionnaire des essais cliniques de Genkyotex et le chargé de projet du CRO. Il existe donc un risque d'erreur relatif à l'exhaustivité de la comptabilisation des dépenses d'études et recherches encourues à la clôture de l'exercice que nous avons considéré comme un point clé de l'audit.</p>	<p>Nos travaux ont consisté à apprécier les données retenues par la Direction pour déterminer les dépenses d'études et recherches encourues à la date de clôture de l'exercice. Nous avons :</p> <ul style="list-style-type: none">• Pris connaissance des procédures de contrôle interne mises en place pour identifier et valider les dépenses d'études et recherches engagées à la clôture de l'exercice,• Effectué par sondages des tests de détail sur pièce afin de confirmer le montant de la dépense engagée et son exercice de rattachement.• Obtenu une confirmation directe du CRO sur le solde dû au 31 décembre 2018.

Test de dépréciation des actifs incorporels

Point clé de l'audit

Notre réponse

La valeur nette comptable de l'actif incorporel relatif au contrat SILL s'élève à 9 653 K€ au 31 décembre 2018.

La note 3.1 de l'annexe aux comptes consolidés décrit les modalités du test de dépréciation de cet actif.

Ce test de dépréciation a été réalisé en utilisant la méthode des flux de trésorerie prévisionnels afin de déterminer la valeur recouvrable de l'actif. Ces flux de trésorerie prévisionnels prennent en considération le risque de marché ainsi que les risques spécifiques liés à ce contrat.

Le test de dépréciation réalisé au 31 décembre 2018 n'a pas fait ressortir de dépréciation à constater.

Nous avons considéré que la détermination de la valeur recouvrable des actifs incorporels relatifs à la R&D ainsi que de l'unité génératrice de trésorerie sont des points clés de l'audit en raison (i) de leur importance significative dans les comptes du groupe, (ii) des estimations nécessaires pour déterminer les flux de trésorerie prévisionnels et (iii) des estimations et hypothèses, notamment en ce qui concerne les probabilités de succès et le taux d'actualisation, utilisées pour déterminer leur valeur recouvrable.

Nous considérons que la détermination de la valeur recouvrable du contrat SILL représente un point clé de l'audit en raison (i) de l'importance de la valeur comptable de cet actif au bilan, (ii) des estimations nécessaires pour déterminer les flux de trésorerie prévisionnels et (iii) des estimations et hypothèses, notamment en ce qui concerne les probabilités de succès et le taux d'actualisation, utilisées pour déterminer leur valeur recouvrable.

Notre approche d'audit concernant la détermination de la valeur recouvrable de l'actif incorporel relatif au contrat SILL repose principalement sur des contrôles sur (i) le business plan établi par la direction de la société et incluant les différentes hypothèses opérationnelles retenues ainsi que les probabilités de réalisation de ces flux et (ii) le modèle financier contribuant à déterminer la valeur recouvrable de cet actif.

Nous avons focalisé notre attention sur les éléments suivants :

- Les principales hypothèses opérationnelles incluses dans le business plan : nous avons examiné les estimations et hypothèses retenues. Nous avons également vérifié les calculs du business plan produit par la direction.
- Probabilité de succès : nous avons apprécié les différentes probabilités de succès retenues par Genkyotex et comparé celles-ci aux pratiques observées dans le secteur des biotechnologies.
- Taux d'actualisation retenu : nous avons apprécié la pertinence du taux retenu, avec l'assistance de nos experts en évaluation financière. Des tests de sensibilité ont ainsi été réalisés par la direction financière du groupe et examinés par nos soins.

VERIFICATIONS SPECIFIQUES

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 RESULTANT D'AUTRES OBLIGATIONS LEGALES ET REGLEMENTAIRES

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Genkyotex par l'assemblée générale du 20 décembre 2013.

Au 31 décembre 2018, Grant Thornton était dans la 6ème année de sa mission sans interruption et Sygnatures dans la 6ème année, dont respectivement 5 et 5 années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

RESPONSABILITES DE LA DIRECTION ET DES PERSONNES CONSTITUANT LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE RELATIVES AUX COMPTES CONSOLIDES

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.

RESPONSABILITES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES RELATIVES A L'AUDIT DES COMPTES CONSOLIDES

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;

- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons un rapport au comité d'audit qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Neuilly-sur-Seine et Toulouse, le 15 avril 2019

Les commissaires aux comptes

Grant Thornton
Membre français de Grant Thornton
International

Sygnatures

Samuel Clochard

Laure Mulin

»

«

**RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES
SUR LES COMPTES ANNUELS**

Exercice clos le 31 décembre 2018

A l'assemblée générale de la société Genkyotex,

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 Genkyotex 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 1^{er} janvier 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

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.

Evaluation des Titres de participations

Point clé de l'audit	Notre réponse
<p>Au 31 décembre 2018, les titres de participation Genkyotex Suisse sont inscrits au bilan pour une valeur nette comptable de 120 millions d'euros, soit 87% du total de l'actif.</p> <p>Comme indiqué au paragraphe 2.4 « Immobilisations financières » de la note 2 « Principes, règles et méthodes comptables » de l'annexe aux comptes annuels, la valeur d'utilité des titres de participation est déterminée selon la méthode d'évaluation dénommée Valeur Actuelle Nette ajustée du risque (rNPV) intégrant notamment les paramètres clefs suivants : état d'avancement des essais cliniques et projets, probabilité de succès, estimation des ventes futures et risque associé. Lorsque la valeur d'utilité des titres est inférieure à leur valeur nette comptable, une provision pour dépréciation est constituée du montant de la différence. Comme indiqué au paragraphe 3.2 « Immobilisations financières », la valeur d'utilité des titres de participation est supérieure à sa valeur comptable. En conséquence, aucune dépréciation n'a été constatée.</p> <p>Compte tenu du poids des titres de participation au bilan et de la sensibilité du modèle d'évaluation aux hypothèses retenues, nous avons considéré l'évaluation de la valeur d'utilité des titres de participation comme un point clé de notre audit.</p>	<p>Pour apprécier le caractère raisonnable de l'estimation des valeurs d'utilité des titres de participation, sur la base des informations qui nous ont été communiquées, nos travaux ont consisté principalement à vérifier que l'estimation de ces valeurs déterminée par la direction est fondée sur une justification appropriée de la méthode d'évaluation et des éléments chiffrés utilisés et à :</p> <ul style="list-style-type: none">• Apprécier le caractère approprié du modèle d'évaluation ainsi que du taux d'actualisation retenu avec le support de nos spécialistes en évaluation,• Évaluer les principales estimations, notamment les hypothèses sous-tendant les projections de flux de trésorerie, et les probabilités de succès retenues,• Réaliser des tests de sensibilité sur les hypothèses clés.

Comptabilisation des dépenses d'études et recherches

Point clé de l'audit	Notre réponse
<p>Comme indiqué dans la note 17 de l'annexe aux comptes annuels, les dépenses d'études et recherches supportées au cours de l'exercice 2018 s'élèvent à 5 632 K€ dans les comptes annuels et représentent 67 % des charges d'exploitation. Elles correspondent notamment aux coûts engagés dans le cadre de l'étude de phase II de GKT831 dans l'indication de la PBC et aux travaux précliniques en cours sur le composé GKT771.</p> <p>Le déploiement des essais cliniques de phase II est mis en œuvre dans de nombreux centres et l'évaluation des charges engagées sur la période nécessite d'obtenir des données fiables de la part de la société de recherche sous contrat (Contract Research Organization – CRO) en charge des études. Ces données doivent également faire l'objet d'une revue critique de la part du gestionnaire des essais cliniques chez Genkyotex.</p> <p>Les coûts inclus dans les études et recherches sont de différentes natures, concernent un volume important d'opérations et pour un montant significatif. Leur validation implique l'intervention de plusieurs acteurs : le service comptable de Genkyotex, le gestionnaire des essais cliniques de Genkyotex et le chargé de projet du CRO. Il existe donc un risque d'erreur relatif à l'exhaustivité de la comptabilisation des dépenses d'études et recherches encourues à la clôture de l'exercice que nous avons considéré comme un point clé de l'audit.</p>	<p>Nos travaux ont consisté à apprécier les données retenues par la Direction pour déterminer les dépenses d'études et recherches encourues à la date de clôture de l'exercice. Nous avons :</p> <ul style="list-style-type: none">• Pris connaissance des procédures de contrôle interne mises en place pour identifier et valider les dépenses d'études et recherches engagées à la clôture de l'exercice,• Effectué par sondages des tests de détail sur pièce afin de confirmer le montant de la dépense engagée et son exercice de rattachement,• Obtenu une confirmation directe du CRO sur le solde dû au 31 décembre 2018.

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.

Informations relatives au gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L. 225-37-3 et L. 225-37-4 du code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-37-3 du code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

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 Genkyotex par l'assemblée générale du 20 décembre 2013.

Au 31 décembre 2018, le cabinet Grant Thornton était dans la 6^{ème} année de sa mission sans interruption et le cabinet Sygnatures dans la 6^{ème} année, dont respectivement cinq et cinq années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons un rapport au comité d'audit qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit, figurent les risques d'anomalies significatives que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit. Ces points sont décrits dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L.822-10 à L.822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Neuilly-sur-Seine et Toulouse, le 15 avril 2019
Les commissaires aux comptes

GRANT THORNTON
Membre français de Grant Thornton International

SYGNATURES

Samuel Clochard

Laure Mulin

»

20.5. DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES

Les dernières informations financières ont été établies au 31 décembre 2018.

20.6. INFORMATIONS FINANCIERES INTERMEDIAIRES ET AUTRES

Non applicable.

20.7. POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES

20.7.1. Dividendes et réserves distribuées par la Société au cours des trois derniers exercices

Néant.

20.7.2. Politique de distribution

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court terme compte tenu du stade de développement de la Société.

20.8. PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

Il n'existe pas, à la date du Document de référence, 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 douze derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société et/ou du Groupe.

20.9. CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE 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.

20.10. AUTRES INFORMATIONS DU RAPPORT DE GESTION

20.10.1. Tableau des résultats des cinq derniers exercices

	31/12/2014	31/12/2015	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Capital social	1 544 023,50	1 554 108,60	1 557 005,50	7 785 000,60	7 934 762,10
Nombre des actions ordinaires existantes	15 440 235	15 541 086	15 570 055	77 850 006	79 347 621
OPERATIONS ET RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	-	89 371	222 300	4 765 239	6 456 433
Résultat avant impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(12 115 729)	(13 547 452)	(9 226 346)	(4 024 704)	(878 584)
Impôt sur les bénéfiques	(2 601 688)	(3 036 255)	(2 959 255)	(38 134)	(892 892)
Participation des salariés au titre de l'exercice	-	-	-	-	-
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(9 549 291)	(10 567 153)	(7 059 720)	(3 292 523)	5 036
Résultat distribué	-	-	-	-	-
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôts, participation des salariés mais avant dotations aux amortissements et provisions	(0,78)	(0,87)	(0,40)	(0,05)	(0,00)
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(0,62)	(0,68)	(0,45)	(0,04)	(0,00)
Dividende distribué à chaque action	-	-	-	-	-
PERSONNEL					
Effectif des salariés employés au 31 Décembre	31	34	7	3	4
Montant de la masse salariale de l'exercice	2 293 217	2 380 102	3 141 584	1 406 680	286 398
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice	981 534	1 000 641	1 392 953	314 909	104 045

20.10.2. Proposition d'affectation du résultat de l'exercice 2018

Après déduction de toutes charges, impôts et amortissements, le résultat de la Société établi selon les normes comptables françaises (voir section 20.3 du Document de référence) se solde par une perte de 5 035,82 euros que nous vous proposons d'affecter en report à nouveau.

20.10.3. Dépenses non déductibles fiscalement

En application de l'article 223 quater du Code Général des Impôts, le montant des dépenses somptuaires et charges non déductibles visées à l'article 39-4 de ce code est nul au titre des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

20.10.4. Informations sur les délais de paiement des fournisseurs et des clients

Conformément aux dispositions des articles L 441-6-1 et D 441-4 du Code de commerce, nous vous indiquons, ci-après, les informations relatives aux délais de paiement des fournisseurs et des clients mentionnés à l'article D. 441-4 du Code de commerce et, notamment, les 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 du Code de commerce) :

Au 31 décembre 2018

Montants en K€	Article D. 441-I-1° : Factures <u>reçues</u> non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu						Article D. 441-I-2° : Factures <u>émises</u> non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu					
	0 jour (indicatif)	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)	0 jour (indicatif)	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)
(A) Tranche de retard de paiement												
Nombres de factures concernées	43					7	-					6
Montant total des factures concernées TTC	593	57	-	-	4	61	-	397	-	-	2952	2 046
Pourcentage du montant total des achats HT de l'exercice	8%	1%	0%	0%	0%	1%						
Pourcentage du chiffre d'affaires de l'exercice TTC							0%	6%	0%	0%	46%	52%
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées												
Nombre de factures exclues	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Montant total des factures exclues HT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(C) Délais de paiement de référence utilisés (contractuel ou délai légal - article L. 441-6 ou article L. 443-1 du Code de commerce)												
Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement	- Délais légaux : article L 441-6 du Code de commerce						- Délais légaux : article L 441-6 du Code de commerce					

Au 31 décembre 2017

Montants en K€	Article D. 441-I-1° : Factures <u>recues</u> non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu						Article D. 441-I-2° : Factures <u>émises</u> non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu					
	0 jour (indicatif)	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)	0 jour (indicatif)	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)
(A) Tranche de retard de paiement												
Nombres de factures concernées	33					16	1					6
Montant total des factures concernées TTC	212	97	51	19	5	172	3 505	349	0	266	1 432	2 046
Pourcentage du montant total des achats HT de l'exercice	3%	1%	1%	0%	0%	3%						
Pourcentage du chiffre d'affaires de l'exercice TTC							74%	7%	0%	6%	30%	43%
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées												
Nombre de factures exclues	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Montant total des factures exclues HT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(C) Délais de paiement de référence utilisés (contractuel ou délai légal - article L. 441-6 ou article L. 443-1 du Code de commerce)												
Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement	- Délais légaux : article L 441-6 du Code de commerce						- Délais légaux : article L 441-6 du Code de commerce					

21.INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

21.1. CAPITAL SOCIAL

21.1.1. Montant du capital social

A la date d'enregistrement du Document de référence, le capital social de la Société s'élève à 8 022 786 euros divisé en 8 022 786 actions ordinaires de 1 euro de valeur nominale chacune, entièrement libérées et toutes de même catégorie, tenant compte du regroupement d'actions décidé par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société le 24 janvier 2019 devenu effectif le 29 mars 2019.

21.1.2. Titres non représentatifs du capital

Néant.

21.1.3. Acquisition par la Société de ses propres actions

L'assemblée générale à caractère mixte de la Société du 13 juin 2018 a autorisé le conseil d'administration, avec faculté de subdélégation dans les conditions prévues par la loi, à mettre en œuvre, pour une durée de dix-huit (18) mois à compter de l'assemblée, un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions (i) des articles L. 225-209 du Code de commerce et suivants du code de commerce, (ii) du règlement européen n° 596/2014 du 16 avril 2014 sur les abus de marché et de ses règlements délégués et (iii) du Titre IV du Livre II du règlement général de l'Autorité des marchés financiers, et des pratiques de marché admises par l'Autorité des marchés financiers.

Les principaux termes de cette autorisation sont les suivants :

Nombre maximum d'actions pouvant être achetées : 10% du 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 :

- assurer la liquidité des actions de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité à conclure avec un prestataire de services d'investissement, conforme à une charte de déontologie reconnue par l'AMF ou à toute pratique de marché admise par l'AMF ;
- 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 et dirigeants de la Société ou des sociétés qui lui sont liées ;
- remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;
- acheter des actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations éventuelles de croissance externe ; ou
- annuler par voie de réduction de capital tout ou partie des actions ainsi rachetées.

Prix d'achat maximum : 15 euros par action, hors frais et commissions.

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% du nombre total d'actions.

Montant maximum des fonds pouvant être consacrés au rachat d'actions : 10 millions d'euros.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, la Société a procédé à des opérations sur ses propres actions dans le cadre du contrat de liquidité conclu pour une durée d'un an avec un prestataire de services financiers indépendant.

Au 31 décembre 2018, la Société détenait 94 540 de ses propres actions, soit 0,12% du capital social, acquises pour un prix de revient total de 122 002 euros.

Les cessions d'actions propres réalisées dans le cadre du contrat de liquidité ont dégagé une moins-value nette de 18 402 euros au cours de l'exercice 2018.

Le tableau ci-dessous donne un résumé de la situation.

ELEMENTS	31/12/2018
Versement initial au 22/04/2014	200 000 €
Moins-value totale réalisée / cessions de l'exercice 2018	- 18 402 €
Compte titres (poste 277100 « actions propres »)	
nombre d'actions propres	94 540 actions
coût de revient des actions propres	122 002 €
cours de clôture des actions propres	1,016 €
Compte espèces (poste 276100 « Autres créances immobilisées »)	29 622 €
Moins-value latente 31/12/2018	25 949 €

Au 31 mars 2019, la Société détenait 11 914 de ses propres actions (après prise d'effet du regroupement par 10, effectif le 29 mars 2019).

21.1.4. Valeurs mobilières convertibles, échangeable ou assorties de bons de souscription

A la Date du Document de référence, les valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société et en cours de validité donnent droit à souscrire 651 547 actions nouvelles : 100 331 actions par exercice de BSA, 248 653 actions par exercice de stock-options et 302 562 actions qui résulteraient de la conversion des 255 OCA restantes à la date du document de référence en assumant une conversion de ces OCA sur la base d'un cours de 9.16 € par action correspondant à la moyenne pondérée des 5 dernières séances de bourse précédant le 25 avril 2019 (soit au total 8,12% du capital existant à la Date du Document de référence).

21.1.4.1. Bons de souscription d'actions (BSA)

	BSA _{juil-2008}	BSA _{avril-2009}	BSA _{fev-2010}	BSA _{dec-2010}	BSA _{dec-2013}	BSA _{sept-2014}	BSA _{Yorkville}
Date d'assemblée	31-juil-08	24-oct-08	22-fev-10	26-oct-09	22-avr-13	07-mar-14	13-juin-18
Date de décision du directoire ou du conseil d'administration à compter du 1er mars 2017	-	09-avr-09	-	17-déc-10	20-déc-13	12-sept-14	13-juin-18
Nombre de BSA autorisés	666 670	30 800	10 900	152 500	598 154	2 245 000	666 312
Nombre de BSA émis	666 670	30 800	2 700	152 500	116 000	35 000	666 312
Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites	133 334	3 080*	270*	15 250*	11 600*	3 500*	66 631*
Dont le nombre pouvant être souscrits par les membres du conseil d'administration	133 334	-	-	-	-	35 000	-
Membres du conseil d'administration concernés :							
Andera Partners (anciennement Edrip)	133 334	-	-	-	-	-	-
Mary Tanner	-	-	-	-	-	35 000	-
Nombre de bénéficiaires non mandataires à la Date du Document de référence	0	1	1	1	3	0	0
Point de départ d'exercice des BSA	31-juil-08	24-oct-09	22-fev-10	17 déc-10	19-déc-14	11-sept-15	20-août-18
Date d'expiration des BSA	31-juil-18	23-oct.-19	22-fev-20	17 déc-20	20-déc-23	12-sept-24	20-août-23
Prix d'émission du BSA	N/A	0,00 €	0,00 €	0,00 €	0,20 €	0,58 €	N/A
Prix d'exercice	3 €	30 €*	30 €*	30 €*	40 €*	57,90 €*	18,76 €*
Modalités d'exercice	(1)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(3)
Nombre d'actions souscrites à la Date du Document de référence	0	0	0	0	0	0	0
Nombre cumulé de BSA caducs ou annulés à la date du Document de référence	666 670	0	0	0	0	0	0
BSA restants à la date du Document de référence	0	30 800	2 700	152 500	116 000	35 000	666 312
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la Date du Document de référence	0	3 080*	270*	15 250*	11 600*	3 500*	66 631*
Nombre total d'actions résultant de l'exercice de BSA pris en compte pour les besoins du tableau figurant à la section 18.1 du Document de référence : 100 331	0	3 080*	270*	15 250*	11 600*	3 500*	66 631*

Les BSA mentionnés dans le tableau ci-dessus sont cessibles conformément aux termes et conditions d'émission de chaque BSA (pour certains sous conditions). Chaque titulaire de BSA doit se reporter aux termes et conditions d'émission de ses BSA afin d'en connaître les modalités de cession.

* Après prise d'effet du regroupement des actions de la Société par 10 effectif le 29 mars 2019.

(1) BSA_{31-juil-2008} attachés aux 666.670 actions de préférence de catégorie P1 émises par l'assemblée générale du 31 juillet 2008. Ces BSA (i) étaient exerçables au plus tard le 31 juillet 2018 et (ii) donnaient droit à souscrire 1/5^{ème} d'action de Genkyotex.

(2) Ces BSA sont tous exerçables à la Date du Document de référence.

(3) Ces BSA peuvent être exercés pendant une période de 5 années à compter de leur émission.

21.1.4.2. Stock-options

	Stock-options jan-2018	Stock-options sept-2018	Stock-options mars-2019
Date d'assemblée	15 juin 2017	15 juin 2017	15 juin 2017
Date du conseil d'administration	9 janvier 2018	26 septembre 2018	21 mars 2019
Nombre total de stock-options attribuées	1 159 934	20 000	1 336 380
Nombre maximum d'actions pouvant être souscrites en cas d'exercice	115 993*	2 000*	133 638*
<i>dont le nombre total pouvant être souscrites par les mandataires sociaux</i>	<i>583 616</i>	<i>0</i>	<i>607 220</i>
<i>Mandataire concerné : Elias (Ilias) PAPATHEODOROU</i>	<i>583 616</i>	<i>0</i>	<i>607 220</i>
Point de départ d'exercice des stock-options	08-jan-19	26-sept-19	21-mars-20
Date d'expiration des stock-options	08-jan-28	26-sept-28	21-mars-29
Prix de souscription d'une action	16,70 €*	14,90 €*	9,10 €*
Modalités d'exercice	(1)	(1) (2)	(1) (2)
Nombre d'actions souscrites à la Date du Document de référence	0	0	0
Nombre cumulé de stock-options exercées, annulées ou caducs	14 781	0	0
Stock-options restants à la date du Document de référence	1 145 153	20 000	1 336 380
Nombre total d'actions pouvant être souscrites à la Date du Document de référence	28 628*	0	0
<i>Nombre total d'actions résultant de l'exercice de stock-options pris en compte pour les besoins du tableau figurant à la section 18.1 du Document de référence : 250 153</i>	<i>114 515*</i>	<i>2 000*</i>	<i>133 638*</i>

* Après prise d'effet du regroupement des actions de la Société par 10, effectif le 29 mars 2019.

- (1) Ces stock-options sont incessibles. Les stock-options sont exerçables à hauteur d'un quart à l'expiration de chaque année écoulée à compter de leur date respective d'attribution, sous réserve que le titulaire soit encore en fonction à la date anniversaire considérée.
- (2) Ils ne sont pas exerçables à la date du Document de référence.

21.1.4.3. Obligations convertibles en actions (OCA)

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-138 du Code de commerce et la 12ème résolution de l'assemblée générale des actionnaires de la Société réunie le 13 juin 2018, le Directeur Général de la Société, faisant usage des pouvoirs reçus du Conseil d'Administration du 13 juin 2018, a émis le 20 août 2018 au profit de YA II PN, Ltd, un fonds d'investissement géré par la société de gestion américaine Yorkville Advisors Global LP (« **Yorkville** ») 500 OCABSA pour un montant nominal de 5 M€(la « Première tranche »), tout en se réservant le droit, dans un délai compris entre 80 à 95 jours après la première émission, de demander à l'Investisseur de souscrire 250 OCA supplémentaires pour un montant nominal de 2,5 M€ (la « Seconde tranche »).

Principales caractéristiques des OCA

La valeur nominale unitaire des OCA est égale à dix mille euros (10 000 €). Chaque OCA a été émise à un prix de souscription par OCA égal à 98 % de sa valeur nominale unitaire, soit pour un montant nominal total de quatre millions neuf cent mille euros (4 900 000 €).

Les OCA (i) sont librement cessibles ou transférables par Yorkville à l'un quelconque de ses affiliés et (ii) ne peuvent être cédées ni transférées à aucun autre tiers sans l'accord écrit préalable de la Société. Les OCA ne sont ni cotées ni admises aux négociations sur les marchés réglementés d'Euronext Paris ou Euronext Brussels, ni sur aucun autre marché financier.

Chaque OCA arrive à échéance douze (12) mois à compter de son émission (l'« **Échéance** »). En cas de non-conversion d'une OCA avant l'Échéance, la Société s'oblige à en rembourser l'encours en numéraire.

Les OCA ne portent pas d'intérêt. Toutefois, en cas de survenance d'un Cas de défaut (incluant notamment le retrait des actions Genkyotex de la cote et certains cas de changement de contrôle de la Société), chaque OCA en circulation porte un intérêt au taux de 15 % par an, à compter de la date du Cas de défaut et jusqu'à (i) la date à laquelle le Cas de défaut est résolu, ou jusqu'à (ii) la date à laquelle l'OCA a été intégralement convertie et/ou remboursée, si le Cas de défaut n'a pas encore été résolu.

Le nombre d'actions nouvelles émises par la Société au profit de chaque porteur d'OCA lors de la conversion d'une ou plusieurs OCA correspond au montant de la conversion divisé par le Prix de Conversion applicable. Le « Prix de Conversion » est égal à 92% de la moyenne pondérée par les volumes des cours cotés de l'action sur Euronext (tel que rapporté par Bloomberg) (les « Cours Moyens ») sur les cinq (5) séances de bourse consécutives expirant la séance de bourse précédant immédiatement la date de conversion.

Engagements de Yorkville

À compter de la date de réalisation et jusqu'à la conversion et/ou au remboursement complet(e) des OCA en circulation, Yorkville s'engage et s'oblige à :

- ne demander aucun mandat au sein du Conseil d'Administration ;
- ne détenir à aucun moment un nombre d'action supérieur à 4,99 % du nombre d'actions de la Société en circulation. Il est précisé que seules les actions déjà émises entrent dans le calcul de ce ratio, les actions potentielles résultant de la conversion des OCA en circulation détenues par Yorkville ou de l'exercice de BSA en circulation détenus par Yorkville n'entrant pas en compte.

Au 31 décembre 2018, 175 obligations ont été converties en 1 497 615 actions (avant effet du regroupement d'actions par 10), les 325 OCA restantes ont été comptabilisées au bilan au 31 décembre 2018 pour un montant de 3,5 M€. La « seconde tranche » prévue au contrat n'a pas été exercée et est devenue caduque le 23 novembre 2018, conformément au contrat.

21.1.5. Capital autorisé

Les résolutions d'émission en vigueur à la date d'enregistrement du présent Document de référence sont résumées ci-dessous (tous les montants sont présentés avant prise d'effet du regroupement des actions de la Société par 10, effectif le 29 mars 2019) :

Nature de la délégation	Durée de validité/ date d'expiration	Montant maximum des émissions d'obligations	Plafond d'émission des actions et/ou VMDAC	Modalités de détermination du prix	Montant utilisé en 2018	Montant disponible en 2018
A la Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières qui sont 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 à émettre, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (7^e résolution de l'AGM du 15 juin 2017)	26 mois 15 aout 2019	90.000.000 €	3.850.000 € (1)		Néant	100% du plafond
Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières qui sont des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et offre au public (8^e résolution de l'AGM du 15 juin 2017)	26 mois 15 aout 2019	90.000.000 €	3.850.000 € (1)	Se référer au (2)	Néant	100% du plafond
Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières qui sont des 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 à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à émettre dans le cadre d'une offre au profit d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs visée au II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier (9^e résolution de l'AGM du 15 juin 2017)	26 mois 15 aout 2019	35.000.000 €	1.555.000 € (1) dans la limite de 20% du capital social par période de 12 mois	Se référer au (3)	Néant	100% du plafond
Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes valeurs mobilières qui sont des 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 à émettre avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes répondant à des caractéristiques déterminées (12^e résolution de l'AGM du 13 juin 2018)	18 mois 13 décembre 2019	90.000.000 €	3.850.000 € (1)	Se référer au (4)	1 497 615 actions créées	3 700 238 €

Autorisation au conseil d'administration, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de fixer le prix d'émission dans la limite de 10 % du capital et dans les limites prévues par l'assemblée générale (11^e résolution de l'AGM du 15 juin 2017)	26 mois 15 aout 2019		Dans la limite de 10 % du capital social	Se référer au (5)	Néant	100% du plafond
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 (12^e résolution de l'AGM du 15 juin 2017)	26 mois 15 aout 2019		Dans la limite de 15% de l'émission initiale (1) (6)	Même prix que l'émission initiale	Néant	100% du plafond
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration à l'effet d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société (13^e résolution de l'AGM du 15 juin 2017)	26 mois 15 aout 2019	90.000.000 €	3.850.000 € (1)		Néant	100% du plafond
Délégation de pouvoir à consentir au conseil d'administration à l'effet de décider l'émission d'actions ordinaires de la Société ou de valeurs mobilières donnant accès par tous moyens, immédiatement et/ou à terme, à des actions ordinaires de la Société, dans la limite de 10% du capital, en rémunération des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces en dehors d'une offre publique d'échange (14^e résolution de l'AGM du 15 juin 2017)	26 mois 15 aout 2019	90.000.000 €	Dans la limite de 10% du capital social tel qu'existant à la date de l'opération considérée (1)		Néant	100% du plafond
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par incorporation de prime, réserves, bénéfices ou autres (16^e résolution de l'AGM du 15 juin 2017)	26 mois 15 aout 2019		500.000 €		Néant	100% du plafond
Autorisation à donner au conseil d'administration de consentir des options de souscription ou d'achat d'actions de la Société (17^e résolution de l'AGM du 15 juin 2017)	38 mois 15 aout 2020		4.500.000 actions et dans la limite du tiers du capital social(7)	Se référer au (8)	1.179.934	3.320.066
Autorisation à donner au conseil d'administration de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre (18^e résolution de l'AGM du 15 juin 2017)	38 mois 15 aout 2020		4.500.000 actions et dans la limite de 10 % du capital social (7)		Néant	100% du plafond
Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration à l'effet d'émettre et attribuer des bons de souscription d'actions au profit (i) de membres et censeurs du conseil d'administration de la Société en fonction à la date d'attribution des bons n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales	18 mois 13 décembre 2019		4.500.000 actions (7)	Se référer au (9)	Néant	100% du plafond

ou (ii) de personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société ou à l'une de ses filiales ou (iii) de membres de tout comité mis en place par le conseil d'administration ou que le conseil d'administration viendrait à mettre en place n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales (13^e résolution de l'AGM du 13 juin 2018)						
Autorisation à donner au conseil d'administration en vue de l'achat par la Société de ses propres actions (10^e résolution de l'AGM du 13 juin 2018)	18 mois 13 décembre 2019		Dans la limite de 10% du nombre total d'actions	Se référer au (10)	-	100% du plafond
Autorisation à donner au conseil d'administration en vue de réduire le capital social par voie d'annulation d'actions dans le cadre de l'autorisation de rachat de ses propres actions (13^e résolution de l'AGM du 13 juin 2018)	18 mois 13 décembre 2019		Dans la limite de 10% du montant du capital social par période de 24 mois		Néant	100% du plafond
Limitations globales des émissions (15^e résolution de l'AGM du 15 juin 2017)	-	90.000.000 €	3.850.000 €		1 497 615 actions créées	3 700 238 €
Limitations globales des émissions (20^e résolution de l'AGM du 15 juin 2017)	-	-	4.500.000 actions		1.179.934	3.320.066

- (1) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé par l'assemblée générale des augmentations de capital en valeur nominale est fixé à 3.850.000 €.
- (2) Le prix d'émission des actions et des valeurs mobilières sera fixé par le conseil d'administration et sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours cotés des trois derniers jours de bourse précédant sa fixation, telle que le cas échéant diminuée de la décote maximale autorisée par la législation (soit, actuellement, 5%) et corrigée en cas de différence de date de jouissance, étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus.
- (3) Le prix d'émission des actions sera déterminé par le conseil d'administration et sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours cotés des trois derniers jours de bourse précédant sa fixation, telle que le cas échéant diminuée de la décote autorisée par la législation (soit, actuellement, 5%) et corrigée en cas de différence de date de jouissance, étant précisé que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini ci-dessus.
- (4) Le prix d'émission des actions sera déterminé par le conseil d'administration et sera au moins égal à la moyenne pondérée par les volumes des cours cotés parmi une période comprenant entre cinq et trente séances consécutives parmi les trente dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission, cette moyenne pouvant le cas échéant être corrigée pour tenir compte des différences de date de jouissance et être éventuellement diminuée d'une décote maximum de 20%.
- (5) Dans la limite de 10 % du capital de la Société (tel qu'existant à la date de l'opération) par période de 12 mois, le conseil d'administration pourra à déroger aux conditions de fixation du prix prévues par les délégations susvisées et à fixer le prix d'émission des actions ordinaires et/ou des valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital émises, selon les modalités suivantes :

- le prix d'émission des actions ordinaires sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours des 3 dernières séances de bourse précédant sa fixation, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 15 %, étant rappelé qu'il ne pourra en tout état de cause être inférieur à la valeur nominale d'une action de la Société à la date d'émission des actions concernées,
- le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée, le cas échéant, de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix d'émission défini au paragraphe ci-dessus.

- (6) 15% ou toute autre fraction qui aurait été déterminée par la réglementation en vigueur.
- (7) Ces montants ne sont pas cumulatifs. Le plafond cumulé maximum autorisé par l'assemblée générale des émissions de valeurs mobilières donnant accès au capital est fixé à 4.500.000 actions
- (8) Le prix d'achat ou de souscription par action sera fixé par le conseil d'administration au jour où l'option est consentie sans pouvoir être inférieur à la moyenne des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du conseil d'administration d'attribuer les options, arrondi au centime d'euro supérieur, ni s'agissant des options d'achat, au prix moyen d'achat des actions auto-détenues par la Société, arrondi au centime d'euro supérieur
- (9) Le prix de souscription d'un BSA sera déterminé par le conseil d'administration au jour de l'émission des BSA et devra être au moins égal à 5% de la moyenne pondérée des cours des 5 dernières séances de bourse précédant la date d'attribution dudit BSA par le conseil d'administration. Le prix de souscription d'une action sur exercice d'un BSA sera déterminé par le conseil d'administration à la date d'attribution du BSA et devra être au moins égal à la moyenne pondérée des cours cotés aux vingt séances de bourse précédant le jour de la décision du conseil d'administration d'attribuer ledit BSA.
- (10) Le prix unitaire maximum d'achat par action (hors frais et commissions) est fixé à 15 euros, avec un plafond global de 10 millions d'euros, étant précisé que ce prix d'achat fera l'objet des ajustements le cas échéant nécessaires afin de tenir compte des opérations sur le capital (notamment en cas d'incorporation de réserves et attribution gratuite d'actions, de division ou de regroupement d'actions).

21.1.6. Informations relatives au capital de toutes 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 aucune option ni aucun accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant la mise en place d'une telle option sur le capital de la Société ou des sociétés du Groupe.

21.1.7. Evolution du capital social

La Société a été immatriculée au registre du commerce et des sociétés le 15 octobre 2001, avec un capital initial de 48.500 euros.

Le capital social a été ensuite augmenté, à plusieurs reprises, pour atteindre, le 28 février 2017, 7.785.000,60 euros, au résultat d'une augmentation de capital par émission de 62.279.951 actions nouvelles.

Le 29 mars 2019, le regroupement d'actions par 10 décidé par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société en date du 24 janvier 2019 est devenu effectif. Depuis cette date, la valeur nominale de l'action est d'un (1) euro.

Le tableau ci-après présente sous forme synthétique l'évolution du capital depuis l'introduction en bourse de la Société.

Date de l'opération	Nature de l'opération	Nombre d'actions émises ou annulées	Montant nominal (€)	Prime d'émission ou d'apport (€)	Montant nominal cumulé du capital social (€)	Nombre cumulé total d'actions en circulation	Valeur nominale (€)
3-avril-14	Augmentation de capital par voie d'offre au public	4.367.088	436.708,80	34.063.286,40	1.510.830,30	15.108.303	0,10
2-mai-14	Augmentation de capital (exercice de l'option de surallocation)	21.604	2.160,40	168.511,20	1.512.990,70	15.129.907	0,10
2-juin-14	Conversion d'obligations convertibles	155.164	15.516,40	1.210.279,20	1.528.507,10	15.285.071	0,10
30-sept-14	Conversion d'obligations convertibles	155.164	15.516,40	1.210.279,20	1.544.023,50	15.440.235	0,10
2015	Augmentation de capital (actions ordinaires) par exercice de BSPCE	100.851	10.085,10	308.007,00	1.554.108,60	15.541.086	0,10
2016	Augmentation de capital (actions ordinaires) par exercice de BSPCE	28.969	2.896,90	87.399,10	1.557.005,50	15.570.055	0,10
28-fév-17	Augmentation de capital	62.279.951	6.227.995,10	113.771.486,59	7.785.000,60	77.850.006	0,10

Date de l'opération	Nature de l'opération	Nombre d'actions émises ou annulées	Montant nominal (€)	Prime d'émission ou d'apport (€)	Montant nominal cumulé du capital social (€)	Nombre cumulé total d'actions en circulation	Valeur nominale (€)
Août à Décembre 2018	Conversions d'obligations convertibles	1.497.615	149.761,50	1.565.238,50	7.934.762,10	79.347.621	0,10
29-03-19	Regroupement d'actions (par 10)	7.934.762	-	0.10	7.934.762	7.934.762	1,00
25-04-19	Conversions d'obligations convertibles	88.024	88.024		8.022.786	8.022.786	1,00

21.2. ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

21.2.1. Objet social (article 3 des statuts)

La société a pour objet en France et à l'étranger :

- recherche, étude, développement, élaboration, fabrication et diffusion de médicaments et produits médicamenteux et sanitaires dans le cadre de la santé humaine et animale

par tous moyens et notamment par voie de constitution de sociétés nouvelles françaises ou étrangères d'acquisition, d'apport, de fusion, d'alliance, de scission, de prêts, de cautionnement, d'aval, d'avances, de commission ou autrement.

Et généralement toutes opérations, affaires ou entreprises financières, commerciales, industrielles ou immobilières, généralement quelconques et plus particulièrement celles pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'objet ci-dessus relaté ou à tout autre objet similaire ou connexe susceptible de faciliter, favoriser ou développer son industrie, son commerce, ses prestations de service.

21.2.2. Dispositions statutaires ou autres relatives aux membres des organes d'administration et de direction

Composition

La société est administrée par un conseil composé de personnes physiques ou morales dont le nombre est fixé par l'assemblée générale ordinaire dans les limites de la loi.

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.

La durée des fonctions des administrateurs est de trois (3) années. Le mandat d'un administrateur prend fin à l'issue de la réunion de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur

les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat dudit administrateur.

Les administrateurs sont toujours rééligibles ; ils peuvent être révoqués à tout moment par décision de l'assemblée générale des actionnaires.

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateurs, le conseil d'administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Les nominations effectuées par le conseil, en vertu de l'alinéa ci-dessus, sont soumises à la ratification de la plus prochaine assemblée générale ordinaire.

A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le conseil n'en demeurent pas moins valables.

Lorsque le nombre des administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restants doivent convoquer immédiatement l'assemblée générale ordinaire, en vue de compléter l'effectif du conseil.

Un salarié de la société peut être nommé administrateur. Son contrat de travail doit toutefois correspondre à un emploi effectif. Il ne perd pas, dans ce cas, le bénéfice de son contrat de travail.

Le nombre des administrateurs qui sont liés à la société par un contrat de travail ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction.

Le nombre des administrateurs qui sont âgés de plus de 70 ans ne peut excéder le tiers des administrateurs en fonction. Lorsque cette limite vient à être dépassée en cours de mandat, l'administrateur le plus âgé est d'office réputé démissionnaire à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires la plus proche.

Présidence

Le conseil d'administration élit parmi ses membres un président qui doit être une personne physique. Il détermine la durée de ses fonctions, qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur, et peut le révoquer à tout moment. Le conseil fixe sa rémunération éventuelle.

Le président organise et dirige les travaux de celui-ci, dont il rend compte à l'assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Le président du conseil ne peut être âgé de plus de 75 ans. Si le président atteint cette limite d'âge au cours de son mandat de président, il est réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du conseil d'administration au cours de laquelle son successeur sera nommé. Sous réserve de cette disposition, le président du conseil est toujours rééligible.

Fonctionnement du conseil d'administration

Le conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la société l'exige.

Les administrateurs sont convoqués aux séances du conseil par le président. La convocation peut être faite par tous moyens, par écrit ou oralement. Le directeur général peut également demander au président de convoquer le conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé. De plus, les administrateurs représentant au moins un tiers des membres du conseil peuvent valablement convoquer le conseil. Dans ce cas, ils doivent indiquer l'ordre du jour de la séance.

Pour la validité des délibérations du conseil, le nombre des membres présents doit être au moins égal à la moitié des membres.

Les décisions du conseil d'administration seront prises à la majorité des voix ; en cas de partage des voix, celle du président de séance n'est pas prépondérante.

Le règlement intérieur adopté par le conseil d'administration prévoit, notamment, que seront 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 conformes à la réglementation en vigueur. Cette disposition n'est pas applicable pour l'adoption des décisions visées aux articles L. 232-1 et L. 233-16 du code de commerce.

Pouvoirs du conseil d'administration

Le conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la société est engagée même par les actes du conseil d'administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Censeurs

L'assemblée générale ordinaire peut nommer des censeurs. Le conseil d'administration peut également en nommer directement, sous réserve de ratification par la plus prochaine assemblée générale.

Ils sont nommés pour une durée de trois (3) années prenant fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé.

Le collège de censeurs étudie les questions que le conseil d'administration ou son président soumet, pour avis, à son examen. Les censeurs assistent aux séances du conseil d'administration et prennent part aux délibérations avec voix consultative seulement, sans que toutefois leur absence puisse affecter la validité des délibérations.

Ils sont convoqués aux séances du conseil dans les mêmes conditions que les membres du conseil d'administration.

Le conseil d'administration peut rémunérer les censeurs par prélèvement sur le montant des jetons de présence alloué par l'assemblée générale aux membres du conseil d'administration.

Direction générale

La direction générale de la société est assumée, sous sa responsabilité, soit par le président du conseil d'administration, soit par une autre personne physique nommée par le conseil d'administration et portant le titre de directeur général.

Le directeur général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toutes circonstances au nom de la société. Il exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au conseil d'administration.

Il représente la société dans ses rapports avec les tiers. La société est engagée même par les actes du directeur général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le directeur général ne peut être âgé de plus de 65 ans.

Lorsque le directeur général a la qualité d'administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Le conseil d'administration peut le révoquer à tout moment. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommage intérêts, sauf lorsque le directeur général assume les fonctions de président du conseil d'administration.

Sur la proposition du directeur général, le conseil d'administration peut donner mandat à une ou plusieurs personnes physiques d'assister le directeur général en qualité de directeur général délégué.

En accord avec le directeur général, le conseil d'administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux directeurs généraux délégués. Le conseil d'administration fixe leur rémunération éventuelle. Lorsqu'un directeur général délégué a la qualité d'administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

A l'égard des tiers, les directeurs généraux délégués disposent des mêmes pouvoirs que le directeur général ; les directeurs généraux délégués ont notamment le pouvoir d'ester en justice.

Le nombre de directeurs généraux délégués ne peut être supérieur à cinq.

Le ou les directeurs généraux délégués sont révocables à tout moment par le conseil d'administration, sur proposition du directeur général. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts.

Un directeur général délégué ne peut être âgé de plus de 65 ans. Si un directeur général délégué en fonction atteignait cette limite d'âge, il serait réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolongerait cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du conseil d'administration au cours de laquelle un nouveau directeur général délégué pourrait éventuellement être nommé.

21.2.3. Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions de la Société

Forme des titres

Les actions sont nominatives ou au porteur au choix de l'actionnaire. Elles ne peuvent revêtir la forme au porteur qu'après leur complète libération.

Les actions et tous les autres titres émis par la Société donnent lieu à une inscription en compte dans les conditions et selon les modalités prévues par les dispositions légales et réglementaires en vigueur.

Droit 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, sous réserve de l'application des dispositions légales et réglementaires.

Tout mécanisme conférant de plein droit un droit de vote double aux actions pour lesquelles il serait justifié d'une inscription nominative depuis au moins deux ans au nom du même actionnaire est expressément écarté par les statuts (assemblée générale des actionnaires du 11 juin 2015).

Droit aux dividendes et profit

Chaque action donne droit, dans la propriété de l'actif social, dans le partage des bénéfices, et dans le boni de liquidation à une quotité proportionnelle au nombre et à la valeur nominale des actions existantes.

Droit préférentiel de souscription

Les actions de la Société bénéficient d'un droit préférentiel de souscription aux augmentations de capital dans les conditions prévues par le code de commerce.

Limitation des droits de vote

Aucune clause statutaire ne restreint le droit de vote attaché aux actions.

Titres au porteur identifiables

La Société pourra en outre, dans les conditions légales et réglementaires en vigueur, demander à tout moment, contre rémunération à sa charge, à tout organisme habilité, le nom, ou, s'il s'agit d'une personne morale, la dénomination sociale, la nationalité et l'adresse des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses propres assemblées d'actionnaires, ainsi que la quantité de titres détenue par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dont ces titres peuvent être frappés.

21.2.4. 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

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi. Lorsque la Société souhaite recourir à la convocation par télécommunication électronique au lieu et place d'un envoi postal, elle doit préalablement recueillir l'accord des actionnaires intéressés qui indiqueront leur adresse électronique.

Les réunions ont lieu au siège social ou en tout autre lieu précisé dans l'avis de convocation.

Le droit de participer aux assemblées est régi par les dispositions légales et réglementaires en vigueur et est notamment subordonné à l'inscription des titres au nom de l'actionnaire ou de l'intermédiaire inscrit pour son compte au deuxième (2ème) jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité.

L'actionnaire, à défaut d'assister personnellement à l'assemblée, peut choisir entre l'une des trois formules suivantes :

- donner une procuration dans les conditions autorisées par la loi et la réglementation,
- voter par correspondance, ou
- adresser une procuration à la société sans indication de mandat,

dans les conditions prévues par la loi et les règlements.

Le conseil d'administration peut organiser, dans les conditions prévues par la loi et les règlements en vigueur, la participation et le vote des actionnaires aux assemblées par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification. Si le conseil d'administration décide d'exercer cette faculté pour une assemblée donnée, il est fait état de cette décision dans l'avis de réunion et/ou de convocation. Les actionnaires participant aux assemblées par visioconférence ou par l'un quelconque des autres moyens de télécommunication visés ci-dessus, selon le choix du conseil d'administration, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité.

Les assemblées sont présidées par le président du conseil d'administration. A défaut, l'assemblée élit elle-même son président.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par les deux membres de l'assemblée présents, et acceptant ces fonctions, qui disposent du plus grand nombre de voix. Le bureau désigne le secrétaire, lequel peut être choisi en dehors des actionnaires.

Il est tenu une feuille de présence dans les conditions prévues par la loi.

L'assemblée générale ordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale ordinaire réunie sur deuxième convocation délibère valablement quel que soit le nombre d'actionnaires présents ou représentés.

Les délibérations de l'assemblée générale ordinaire sont prises à la majorité des voix des actionnaires présents ou représentés.

L'assemblée générale extraordinaire réunie sur première convocation ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le quart des actions ayant le droit de vote. L'assemblée générale extraordinaire, réunie sur deuxième convocation, ne délibère valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins le cinquième des actions ayant le droit de vote.

Les délibérations de l'assemblée générale extraordinaire sont prises à la majorité de deux tiers des actionnaires présents ou représentés.

Les copies ou extraits des procès-verbaux de l'assemblée sont valablement certifiés par le président du conseil d'administration, par un administrateur exerçant les fonctions de directeur général ou par le secrétaire de l'assemblée.

Les assemblées générales ordinaires et extraordinaires exercent leurs pouvoirs respectifs dans les conditions prévues par la loi.

21.2.6. Dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

21.2.7. Franchissements de seuils statutaires

Néant.

21.2.8. Conditions particulières régissant les modifications du capital

Il n'existe aucune stipulation particulière dans les statuts de la Société régissant les modifications de son capital qui serait plus stricte que la loi ne le prévoit.

22. CONTRATS IMPORTANTS

Les principaux termes des contrats importants sont résumés ci-après :

22.1. CONTRAT DE LICENCE CONCLU LE 2 FEVRIER 2015 AVEC L'ENTREPRISE PHARMACEUTIQUE SERUM INSTITUTE OF INDIA

La Société a conclu le 2 février 2015 un accord de licence initial avec l'entreprise pharmaceutique Serum Institute of India relativement à sa technologie Vaxiclase, dans le cadre de la mise au point par Serum Institute of India de vaccins acellulaires et multivalents contenant notamment des antigènes contre la coqueluche. La licence accordée par la Société à Serum Institute of India permet l'insertion de la plateforme technologique Vaxiclase dans certains vaccins multivalents protégeant, entre autres, contre la bactérie *Bordetella pertussis*, agent responsable de la coqueluche.

La licence a été étendue en juin 2018 afin notamment de couvrir les pays industrialisés, résultant ainsi en une licence exclusive portant sur le développement et la commercialisation mondiale accordée à Serum Institute of India. Elle couvre désormais tous les pays du monde, y compris, notamment les Etats-Unis, le Canada et les Etats membres de l'Union européenne à la date de l'accord de licence étendue (y compris le Royaume-Uni). En contrepartie de l'accès et de l'utilisation de la plateforme Vaxiclase dans l'indication autorisée, la Société était et reste éligible à la réception d'un montant d'environ 57 M USD auxquels viennent s'ajouter désormais 100M€ supplémentaires, portant le montant total de l'accord à environ 150M€ sous forme de paiements initiaux et de paiements d'étapes de développement et commerciales en fonction de critères définis aux termes de l'accord, ainsi que des redevances à un chiffre sur les ventes nettes. Depuis le début de l'accord, la Société a reçu un total de 1,3M\$ en paiements initiaux et à la suite du franchissement d'une étape de développement préétablie en novembre 2016 ; elle a également perçu 750.000€ au titre de paiement initial à l'occasion de la signature de l'accord étendu en 2018.

Le contrat est conclu pour une durée expirant à compter de la date à laquelle plus aucune redevance ne sera due par Serum Institute of India à la Société au titre de l'accord ou, si elle est postérieure, la date à laquelle l'ensemble des obligations des parties prévues dans le contrat auront expirées.

Les parties pourront toutefois résilier de façon anticipée l'accord de licence dans les hypothèses suivantes :

- à la demande de l'une quelconque des parties, en cas de manquement grave par l'autre partie à ses obligations contractuelles auquel il ne serait pas remédié dans un délai de 90 jours ;
- par Serum Institute of India, à tout moment et sans motif, sous réserve d'un préavis écrit de 90 jours et du paiement de toutes sommes dues à la Société jusqu'à la date effective de résiliation ; et
- à la demande de l'une quelconque des parties, dans l'hypothèse où l'autre partie ferait l'objet d'une procédure collective ou se trouverait en état de cessation des paiements.

22.2. CONTRAT DE SERVICES AVEC SYNGENE

Le 2 mai 2017, Genkyotex a signé un contrat-cadre de services avec Syngene International Limited, en qualité de CRO (société de recherche sous contrat spécialisée dans la production et caractérisation de substances pharmaceutiques et de produits médicamenteux) afin de mettre à disposition les produits nécessaires aux études précliniques et aux essais cliniques de Phase 1 avec le GKT771 chez le sujet. Ce

contrat est prévu pour une durée initiale de trois ans renouvelable par tacite reconduction pour une durée additionnelle d'un an.

22.3. CONTRAT DE SERVICES AVEC CMED

Le 12 janvier 2017, le groupe Genkyotex a signé un contrat-cadre de services avec Cmed, en qualité de CRO (société de recherche sous contrat spécialisée dans la conduite d'essais cliniques) afin de conduire l'essai clinique de Phase 2 dans la PBC. Ce contrat est prévu pour une durée initiale de cinq ans renouvelable par tacite reconduction pour une durée additionnelle d'un an. L'étude sera menée dans au plus une soixantaine de centres.

22.4. CONTRAT DE RECHERCHE AVEC BAKER HEART AND DIABETES INSTITUTE

Le 28 juin 2017, la Société a annoncé que les experts du diabète de renommée mondiale, le Pr. Mark Cooper, Directeur de la Division Diabète de l'Université Monash, et le Pr. Jonathan Shaw, Directeur adjoint (Santé clinique et publique) au Baker Heart and Diabetes Institute de Melbourne, en Australie, dirigeront un essai clinique de phase 2 visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du candidat médicament phare de la société, le GKT831, chez des patients atteints de diabète de type 1 et d'insuffisance rénale (la néphropathie diabétique).

Cette étude, entreprise à l'initiative de chercheurs, sera menée au Baker Institute ainsi que dans plusieurs centres cliniques sur le territoire australien. Elle sera financée par la Fondation de la recherche australienne sur le diabète juvénile (JDRF Australia), qui bénéficie des fonds de l'Australian Research Council dédiés à la Special Research Initiative for Type 1 Juvenile Diabetes, avec le soutien financier du Baker Institute. Dans le cadre du contrat liant la Société au Baker Institute (la Société n'étant pas partie à un contrat avec JDRF), Genkyotex fournira le composé GKT831 (inhibiteur de NOX1 et NOX4) et le placebo correspondant, répondant aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) dont elle est la seule propriétaire. Tous les résultats, savoir-faire, données et toutes autres informations générés dans le cadre de cette étude et y compris tous droits de propriété intellectuelle, seront la propriété conjointe de la Société et Baker Institute. En contrepartie de la fourniture de la quantité nécessaire de GKT831 et du placebo correspondant pour cette étude, Baker Institute mènera de façon indépendante la conduite de l'étude, selon le protocole convenu entre les parties. Ce contrat pourra notamment être résilié par l'une ou l'autre partie (i) si les autorisations obtenues des des comités d'éthique compétents ou d'autres autorités réglementaires étaient révoquées, (ii) pour justes motifs (« good cause » au sein du droit de New South Wales, en Australie) comprenant en particulier les hypothèses (a) où la poursuite de l'étude occasionne un risque inacceptable sur les droits, les intérêts, la sécurité et le bien-être des participants à l'étude et où la résiliation du contrat est la manière la plus appropriée de répondre à ce risque, (b) où JDRF résilie l'accord de recherche portant sur l'essai clinique conclu avec Baker Institute pour l'obtention de la subvention et (c) où le financement de l'étude est définitivement suspendue au titre dudit accord de recherche sans être substitué par d'autres sources de financement et, (iii) en cas de manquement grave par l'autre partie à ses obligations contractuelles auquel il ne serait pas remédié dans un délai de 60 jours après réception de la notification écrite de la partie « non-fautive ».

A l'exception des contrats décrits ci-dessous, le groupe Genkyotex n'a conclu que des contrats relatifs au cours normal de ses affaires.

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 (218 avenue Marie Curie - Forum 2 Archamps Technopole, 74166 Saint-Julien-en-Genevois Cedex, France).

Le présent document de référence peut également être consulté sur le site Internet de la Société (www.genkyotex.com) et sur le site Internet de l'AMF (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.

L'information réglementée au sens des dispositions du Règlement général de l'AMF est également disponible sur le site Internet de la Société (www.genkyotex.com).

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Les informations concernant les sociétés dans lesquelles la Société détient une fraction du capital susceptible d'avoir une incidence significative sur l'appréciation de son patrimoine, de sa situation financière ou de ses résultats figurent aux sections 7 « Organigramme » et 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société » du Document de référence.

GLOSSAIRE

Abréviation / Terme	Définition
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CHMP	Comité des médicaments à usage humain (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>), qui est un comité de l'Agence européenne des médicaments (EMA)
CRO	<i>Contract Research Organisation</i> , société spécialisée dans l'organisation des essais cliniques
DKD	<i>Diabetic Kidney Disease</i> , néphropathie diabétique
HPV	<i>Human Papilloma Virus</i> , Virus du papillome humain
IPF ou FPI	<i>Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i> , fibrose pulmonaire idiopathique
KOL	<i>Key Opinion Leaders</i> , leaders d'opinion
NASH	<i>Nonalcoholic Steatohepatitis</i> , stéatohépatite non-alcoolique
NOX	Enzymes NADPH oxydase
PBC ou CBP	<i>Primary Biliary Cirrhosis</i> , cholangite biliaire primitive
PSC ou CSP	<i>Primary Sclerosing Cholangitis</i> , cholangite sclérosante primitive
Phases cliniques	<p>Phases I : Etude du comportement de la molécule testée dans l'organisme en fonction du temps (pharmacocinétique d'absorption et d'élimination) et analyse de la sécurité et de la tolérance chez l'être humain. Cette phase est menée sur un petit nombre de personnes volontaires et non malades (volontaires sains)</p> <p>Phases II : Estimation de l'efficacité et de la sécurité de la molécule et détermination de la dose thérapeutique de la molécule</p> <p>Phases III : Comparaison de l'efficacité du nouveau médicament par rapport au traitement de référence. Cette phase s'adresse à un grand</p>

nombre de patients. Les patients sont sélectionnés sur des critères précis qui permettront de répondre à la question de l'efficacité et du bénéfice du médicament testé comme nouveau traitement standard de la maladie concernée

Phases précliniques

.....

Tests en laboratoire afin d'évaluer les principaux effets de la molécule et sa toxicité

SIIL

.....

Serum Institute of India Ltd.