



Société anonyme au capital de 16 865 558,50 euros
Siège social 49, boulevard du général Martial Valin – 75015 Paris
410 910 095 R.C.S. Paris

DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2019

INCLUANT LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL
ET LE RAPPORT DE GESTION



Le document d'enregistrement universel a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers (l'« AMF ») le 27 avril 2020, en sa qualité d'autorité compétente au titre du règlement (UE) n° 2017/1129 (le « Règlement »), sans approbation préalable conformément à l'article 9 du Règlement.

Le document d'enregistrement universel peut être utilisé aux fins d'une offre au public de titres financiers ou de l'admission de titres financiers à la négociation sur un marché réglementé s'il est complété par une note d'opération et le cas échéant, un résumé et tous les amendements apportés au document d'enregistrement universel. L'ensemble alors formé est approuvé par l'AMF conformément au Règlement.

En application de l'article 19 du Règlement (UE) n°2017/1129 du 14 juin 2017, les informations contenues dans les documents suivants sont incorporées par référence dans le présent document d'enregistrement universel (le « **Document d'enregistrement universel** ») :

- le document de référence de 2018 incluant le rapport financier (le « **Document de référence 2018** »), déposé auprès l'AMF le 5 avril 2019 sous le numéro D.19-0282 et disponible sur le site internet de la Société : <https://www.onxeo.com/fr/investisseurs/information-reglementee/>

Ce document est disponible sans frais au siège social d'Onxeo, 49, boulevard du général Martial Valin – 75015 Paris ainsi que sur le site internet d'Onxeo : www.onxeo.com et sur le site internet de l'Autorité des marchés financiers : www.amf-france.org.

SOMMAIRE

1. PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITE COMPETENTE	8
1.1 Identité des personnes responsables du Document d'enregistrement universel.....	8
1.2 Déclaration des personnes responsables	8
1.3 Déclarations ou rapport d'experts	8
1.4 Attestation relative aux informations provenant de tiers	8
1.5 Déclaration sans approbation préalable de l'autorité compétente	8
2. CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES	9
2.1 Identité des contrôleurs légaux	9
2.2 Changement éventuel	9
3. FACTEURS DE RISQUES	10
3.1 Risques financiers	12
3.2 Risques liés à l'activité	16
3.3 Risques juridiques	21
3.4 Risques liés à la Société, son organisation et son environnement	23
3.5 Assurances et couverture de risques.....	25
3.6 Faits marquants de l'exercice clos au 31 décembre 2019 et litiges en cours	26
4. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE	33
4.1 Raison sociale et nom commercial de la Société.....	33
4.2 Lieu, numéro d'enregistrement et LEI de la Société.....	33
4.3 Date de constitution et durée de vie de la Société	33
4.4 Siège social et forme juridique de la Société, législation	33
5. APERÇU DES ACTIVITÉS	34
5.1 Produits en développement	35
5.2 Principaux marchés	48
5.3 Événements importants.....	60
5.4 Stratégie et objectifs	62
5.5 Position concurrentielle.....	63
5.6 Propriété intellectuelle, brevets et licences	65
5.7 Investissements	67
6. STRUCTURE ORGANISATIONNELLE	69
6.1 Description sommaire du Groupe	69
6.2 Participations	69

7.	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT	70
7.1	Situation financière	70
7.2	Résultats d'exploitation	70
8.	TRÉSORERIE ET CAPITAUX	71
8.1	Information sur les capitaux, liquidités et sources de financement	71
8.2	Flux de trésorerie	73
8.3	Informations sur les besoins de financement et la structure de financement de la Société	73
8.4	Restriction à l'utilisation des capitaux	74
8.5	Sources de financement nécessaires à l'avenir	74
9.	ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE	75
9.1	Développement préclinique	75
9.2	Essais cliniques chez l'homme	75
9.3	Autorisation de mise sur le marché	77
9.4	Réglementation post-autorisation	80
10.	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	85
10.1	Description des principales tendances et de tout changement significatif de performance financière de la Société depuis la fin du dernier exercice	85
10.2	Évènements susceptibles d'influer sensiblement sur les perspectives de la Société	85
11.	PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE	86
11.1	Prévision ou estimation du bénéfice publié	86
11.2	Déclaration énonçant les principales hypothèses de prévisions	86
11.3	Déclaration de comparabilité avec les informations financières historiques et de conformité des méthodes comptables	86
12.	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE ET FONCTIONNEMENT DE CES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	87
12.1	Dirigeants et administrateurs	87
12.2	CONFLITS D'INTÉRÊTS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION GÉNÉRALE	94
13.	RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES	95
13.1	Rémunération des mandataires sociaux, incluant le président du conseil d'administration (à l'exclusion du directeur général)	95
13.2	Rémunération de la direction générale	95
13.3	Approbation des éléments de la rémunération due ou attribuée au titre de l'exercice 2019 au président et au directeur général	103
13.4	Principes et critères applicables à la détermination, à la répartition et à l'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au président, aux administrateurs et au directeur général au titre de l'exercice 2020	103
13.5	Opérations effectuées par les dirigeants sur les titres de la Société	106

14. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	107
14.1 Date d'expiration des mandats des membres des organes d'administration et de direction pour le dernier exercice	107
14.2 contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à la Société ou à l'une de ses filiales	107
14.3 Informations sur les comités spécialisés	107
14.4 Gouvernement d'entreprise	109
14.5 Incidences significatives potentielles sur la gouvernance d'entreprise	112
15. SALARIÉS	113
15.1 Ressources humaines	113
15.2 Organigramme opérationnel à la date du document d'enregistrement universel	113
15.3 Participations et stock-options des mandataires sociaux	114
15.4 Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de la Société	114
16. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	115
16.1 Actionnaires détenant plus de 5% du capital social et/ou des droits de vote de la Société.....	115
16.2 Existence de droits de vote différents	116
16.3 Contrôle direct ou indirect de la Société.....	116
16.4 Accords dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle	116
17. TRANSACTIONS AVEC DES PARTIES LIÉES	116
17.1 Détail des transactions avec les parties liées	116
17.2 Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés	118
18. INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR	120
18.1 Comptes consolidés établis selon les normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2019	120
18.2 Rapports des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	158
18.3 Informations autres que les informations annuelles historiques auditées par les contrôleurs légaux	165
18.4 Informations financières figurant dans le Document d'enregistrement universel n'étant pas tirées des états financiers	165
18.5 Politique en matière de dividendes	165
18.6 Procédures judiciaires et d'arbitrage	165
18.7 Changement significatif de la situation financière ou commerciale	165
19. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES	166
19.1 Capital social	166
19.2 Acte constitutif et statuts	177
20. CONTRATS IMPORTANTS	179
20.1 Engagements résultant de l'acquisition de DNA Therapeutics	179

20.2	Contrat de fabrication et d’approvisionnement entre Onxeo et Avecia	179
20.3	Contrat de licence et de collaboration entre Onxeo et Acrotech Biopharma LLC sur Beleodaq®	180
20.4	Contrat financier entre Onxeo et SWK Holdings	180
20.5	Contrat de recherche clinique avec Gustave Roussy	180
20.6	Accord de règlement amiable avec les sociétés SpePharm et SpeBio	181
21.	DOCUMENTS DISPONIBLES	182
22.	GLOSSAIRE	183
23.	TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL	185
24.	ANNEXES	186
24.1	Rapport de gestion incluant le rapport sur le gouvernement d’entreprise pour l’exercice clos le 31 décembre 2019	186
24.2	Comptes sociaux établis en normes françaises pour l’exercice clos le 31 décembre 2019	251
24.3	Rapports des commissaires aux comptes sur les comptes annuels	277

Remarques générales

Dans le présent Document d'enregistrement universel, et sauf indication contraire :

- Les termes la « **Société** » ou « **Onxeo** » désignent la société Onxeo S.A ;
- Le terme le « **Groupe** » désigne la Société et l'ensemble de ses filiales consolidées à la date du présent Document d'enregistrement universel ;
- Le terme « **Document d'enregistrement universel** » désigne le présent Document d'enregistrement universel ;
- Le terme « **Document de référence** » désigne le document de référence 2018 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 5 avril 2019

Un glossaire figure en section 22 du présent document.

Informations sur le marché et la concurrence

Le Document d'enregistrement universel contient, notamment à la section 5 « Aperçu des activités », des informations relatives aux marchés du Groupe et à sa position concurrentielle. Ces informations proviennent notamment d'études réalisées par des sources extérieures. Les informations publiquement disponibles, que la Société considère comme fiables, n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant, et le Groupe ne peut garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur ces marchés obtiendrait les mêmes résultats.

Informations prospectives

Le Document d'enregistrement universel contient des indications sur les perspectives et axes de développement du Groupe. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel ou de termes à caractère prospectif tels que « considérer », « envisager », « penser », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entendre », « devoir », « ambitionner », « estimer », « croire », « souhaiter », « pouvoir », « prometteurs », « encourageants », « intéressants » ou, le cas échéant, la forme négative de ces mêmes termes, ou toute autre variante ou terminologie similaire. Ces informations ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétées comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront. Ces informations sont fondées sur des données, hypothèses et estimations considérées comme raisonnables par le Groupe. Elles sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiées en raison des incertitudes liées notamment à l'environnement économique, financier, concurrentiel et réglementaire. Ces informations sont mentionnées dans différents chapitres du Document d'enregistrement universel et contiennent des données relatives aux intentions, estimations et objectifs de la Société concernant, notamment, le marché dans lequel il évolue, sa stratégie, sa croissance, ses résultats, sa situation financière, sa trésorerie et ses prévisions. Le Groupe ne prend pas l'engagement de mettre à jour ou réviser les objectifs, perspectives et informations à caractère prospectif contenus dans le Document d'enregistrement universel, excepté dans le cadre de toute obligation légale ou réglementaire qui lui serait applicable. En outre, la matérialisation de certains risques exposés en section 3 « Facteurs de risques » du Document d'enregistrement universel est susceptible d'avoir un impact sur les activités du Groupe et sa capacité à réaliser ses objectifs. Par ailleurs, la réalisation des objectifs suppose, entre autres, le succès de la stratégie présentée à la section 5.4 du présent Document d'enregistrement universel. Le Groupe ne prend aucun engagement et ne donne aucune garantie quant à la réalisation des objectifs figurant dans le Document d'enregistrement universel.

Facteurs de risques

Les investisseurs sont invités à lire attentivement les facteurs de risques décrits à la section 3 « Facteurs de Risques » du Document d'enregistrement universel avant de prendre toute décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, la situation financière, les résultats du Groupe, sa capacité à réaliser ses objectifs ou la valeur des titres de la Société. En outre, d'autres risques, non encore identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société à la date du Document d'enregistrement universel, pourraient avoir le même effet défavorable et les investisseurs pourraient perdre tout ou partie de leur investissement.

Arrondis

Certaines données chiffrées (y compris les données exprimées en milliers ou millions) et pourcentages présentés dans le Document d'enregistrement universel ont fait l'objet d'arrondis. Le cas échéant, les totaux présentés dans le Document d'enregistrement universel peuvent légèrement différer de ceux qui auraient été obtenus en additionnant les valeurs exactes (non arrondies) de ces données chiffrées.

1. PERSONNES RESPONSABLES, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS ET APPROBATION DE L'AUTORITE COMPETENTE

1.1 IDENTITE DES PERSONNES RESPONSABLES DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL

Madame Judith GRECIET, directeur général.

1.2 DECLARATION DES PERSONNES RESPONSABLES

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

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et que le rapport de gestion ci-joint présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

Fait le 27 avril 2020, à Paris, France

Judith GRECIET, directeur général »

1.3 DECLARATIONS OU RAPPORT D'EXPERTS

Néant.

1.4 ATTESTATION RELATIVE AUX INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS

Néant.

1.5 DECLARATION SANS APPROBATION PREALABLE DE L'AUTORITE COMPETENTE

Se référer à la page de garde du présent Document d'enregistrement universel.

2. CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES

2.1 IDENTITE DES CONTROLEURS LEGAUX

Grant Thornton

Membre français de Grant Thornton International
29 rue du Pont, 92200 Neuilly sur Seine

Représenté par Monsieur Samuel Clochard, membre de la compagnie des commissaires aux comptes de Versailles.

Date de début du premier mandat : 25 février 1997

Date d'expiration du mandat en cours : assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

Ernst & Young Audit

Tour Ernst & Young, Faubourg de l'Arche, 1/2 place des saisons, 92400 Courbevoie

Représenté par Monsieur Frank Sebag membre de la compagnie des commissaires aux comptes de Versailles.

Date de début du premier mandat : 7 novembre 2005

Date d'expiration du mandat en cours : assemblée générale annuelle statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.

2.2 CHANGEMENT EVENTUEL

Néant

3. FACTEURS DE RISQUES

Le Groupe exerce ses activités dans un environnement en constante évolution, qui comporte de nombreux risques, dont certains échappent à son contrôle. Avant de souscrire ou d'acquiescer des actions de la Société, les investisseurs sont invités à examiner toutes les informations figurant dans le présent Document d'enregistrement universel, y compris les risques décrits ci-après.

La Société a examiné les risques auxquels elle est exposée et présente dans cette section ceux qui, selon elle, à la date du présent document d'enregistrement universel, sont susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et sa croissance, et qui, dans ce contexte, sont importants pour prendre toute décision d'investissement. À la date du présent document d'enregistrement universel, la Société n'a pas connaissance d'autres risques significatifs que ceux présentés dans la présente section.

L'attention des investisseurs est attirée sur le fait que, en application de l'article 16 du Règlement Prospectus, la liste des risques présentée dans cette section n'est pas exhaustive et que d'autres risques, actuellement inconnus ou jugés peu susceptibles, à la date du présent document d'enregistrement universel, d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société peuvent exister ou pourraient survenir.

Afin d'identifier et d'évaluer les risques susceptibles d'avoir un impact défavorable sur l'activité du Groupe, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats (ou sa capacité à atteindre ses objectifs) et son développement, la Société établit périodiquement une cartographie de ces risques.

Chaque risque identifié est évalué en termes de probabilité de survenance et d'impact potentiel en tenant compte des conséquences possibles, en particulier d'un point de vue financier, juridique et de réputation, ainsi que sur la réalisation des objectifs du Groupe.

La cartographie des risques est ainsi un outil de gestion qui permet, le cas échéant, de définir et de suivre les mesures d'atténuation, préventives ou correctives, à mettre en œuvre en liaison avec les différents risques identifiés. Le plan d'action associé précise les actions à mener, les responsables, les acteurs, les délais à respecter et le budget associé à chaque action.

Le processus de gestion des risques et la cartographie des risques sont présentés annuellement au comité d'audit, dans le cadre de sa mission de suivi et de contrôle de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques.

La cartographie des risques à jour à la date du présent document d'enregistrement universel a permis à la Société d'identifier 20 facteurs de risques. La probabilité de survenance de chaque risque est évaluée sur cinq niveaux (de 1 - peu probable, à 5 - probable) et leur impact négatif potentiel est évalué sur cinq niveaux (de 1 - limité, à 5 - majeur).

La multiplication des deux critères donne une note globale de criticité pour chaque risque, permettant de regrouper les risques en trois grands groupes : acceptable, fort ou majeur.

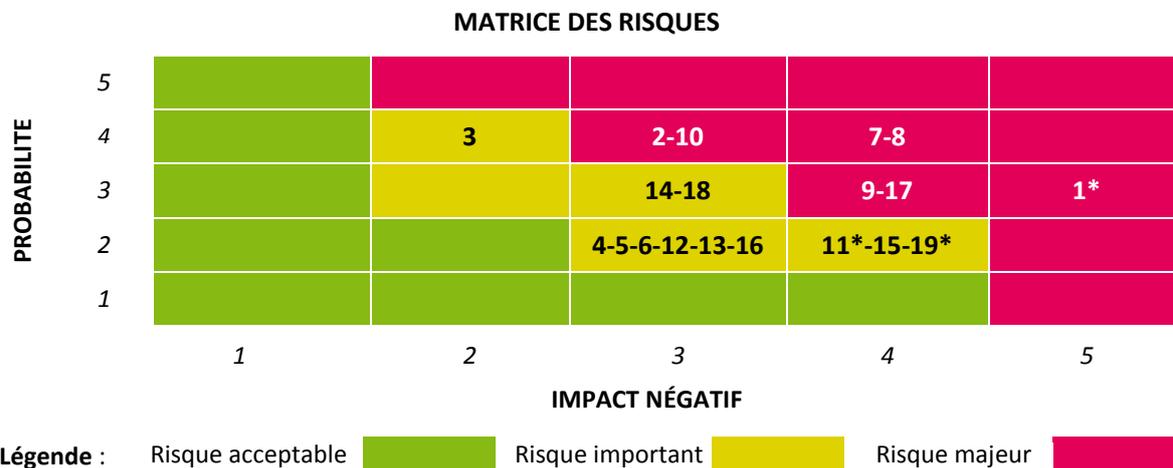
La **matrice** ci-après présente sous forme graphique les 19 facteurs de risques identifiés en fonction de leur probabilité de survenance et de leur impact potentiel. Les numéros correspondent aux facteurs de risques listés dans le **tableau** suivant, regroupés en 4 catégories en fonction de leur nature, avec pour chacun d'eux, la section du présent Document d'enregistrement universel où ils sont décrits.

Dans chacune des quatre catégories susmentionnées, les risques ont été classés par ordre hiérarchique de **criticité**, les risques avec la probabilité de survenance la plus élevée et l'impact potentiel le plus élevé étant placés en premier, sur une base de « risque net » c'est-à-dire après prise en compte des mesures de prévention ou d'atténuation. La survenance de faits nouveaux, soit internes au Groupe, soit externes, est susceptible de modifier cet ordre d'importance dans le futur.

Note importante

À la date du présent Document d'enregistrement universel, la Société considère être exposée de manière limitée à des risques sur ses opérations en raison de l'épidémie dite Covid-19.

Cependant, elle n'exclut pas qu'une extension des mesures de confinement prise par les états et gouvernements puisse affecter la bonne marche de ses activités sous-traitées, notamment la conduite des essais cliniques et les opérations de production. Par ailleurs, l'effet de cette épidémie sur les marchés financiers mondiaux a déjà entraîné une baisse du cours de l'action de la Société et pourrait impacter significativement à court-terme sa capacité à se financer sur les marchés de capitaux et, de ce fait, la conduite de ses activités. La Société a ainsi identifié 3 risques susceptibles d'être aggravés par le contexte résultant de cette épidémie. Ils sont indiqués par un astérisque (*) dans la matrice et le tableau ci-dessous, et les circonstances d'aggravation détaillées dans la section correspondante.



Catégorie/ Numéro	Facteur de risque	Section
I	Risques financiers	3.1
1	Risque de liquidité (*)	3.1.1
2	Risque lié à l'évolution des actions de la Société	3.1.2
3	Risque de dilution	3.1.3
4	Risques liés au Crédit d'Impôt Recherche	3.1.4
5	Risque de non-report des pertes fiscales	3.1.5
6	Risque de change	3.1.6
II	Risques liés à l'activité	3.2
7	Risque lié au caractère très innovant des produits de la Société et au caractère précoce de leur développement	3.2.1
8	Risque d'échec d'un essai clinique	3.2.2
9	Risque lié aux partenariats industriels et commerciaux	3.2.3
10	Risque de retards importants dans le développement (*)	3.2.4
11	Risque des développements cliniques en association	3.2.5
12	Risques liés aux politiques publiques en matière d'essais cliniques, de tarification et de remboursement des médicaments	3.2.7
13	Risques liés à la concurrence	3.2.8
III	Risques juridiques	3.3
14	Risque de contentieux juridique	3.3.1
15	Risques liés à la protection industrielle	3.3.2
16	Risques liés à la non-conformité à des obligations légales ou réglementaires	3.3.3
IV	Risques liés à la Société, son organisation et son environnement	3.4
17	Risque de perte de collaborateurs clés	3.4.1
18	Risque de dépendance aux tiers et de défaillance d'un sous-traitant (*)	3.4.2
19	Risque lié à l'utilisation de produits chimiques et de matières biologiques dangereuses	3.4.3

3.1 RISQUES FINANCIERS

3.1.1 RISQUE DE LIQUIDITE

Le Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et estime pouvoir faire face à ses échéances à venir sur les douze prochains mois à la date d'enregistrement du présent Document d'enregistrement universel.

En 2019, le Société a financé sa croissance principalement par :

- un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations successives de capital provenant de la ligne de financement en fonds propres mise en place le 7 juin 2019 avec Nice & Green ;
- l'obtention d'avances remboursables et de subventions ;
- le remboursement de la créance de crédit d'impôt recherche 2018 (« CIR », cf. section 3.1.4) ;
- des versements provenant d'accords de licence avec des partenaires.

La trésorerie et les équivalents de trésorerie de la Société s'élevaient à 5 708 K€ au 31 décembre 2019. Le Société fait appel pour ses placements de trésorerie à des institutions financières de premier plan et estime ne pas supporter de risque de crédit significatif sur sa trésorerie.

En tenant compte du produit net de 6 M€ provenant de l'accord de licence signé avec la société Acrotech le 6 avril 2020 et du produit net estimé dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres en vigueur avec Nice & Green depuis le 7 juin 2019, le Société estime pouvoir étendre son horizon de trésorerie jusqu'au 2^{ème} trimestre 2021.

Au-delà de cet horizon, l'avancée des programmes de recherche et développement de la Société continuera à générer des besoins de financement importants. La rentabilité de la Société repose avant tout sur sa capacité à conclure des accords de collaboration ou de licence pour ses candidats-médicaments avec des partenaires industriels, accords qui génèrent des paiements initiaux et d'étapes, puis des redevances sur les ventes après l'autorisation de mise sur le marché (voir section 5. Aperçu des activités). Ces processus sont longs et la Société, qui a enregistré des pertes nettes d'exploitation depuis le début de son activité en recherche et développement, anticipe de nouvelles pertes pour les prochaines années au fur et à mesure que ses activités se poursuivront.

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

- des coûts associés à d'éventuelles demandes de modification des études ou des travaux complémentaires pour l'obtention des autorisations d'essais cliniques en Europe et aux États-Unis ;
- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux anticipés par la Société pour le développement préclinique et clinique de ses produits.
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- de résultats intéressants qui pourraient justifier de démarrer d'autres essais non prévus afin d'augmenter la valeur d'AsiDNA™ ou de platON™ ;
- de délais importants dans la négociation de nouveaux partenariats.

Le Société devra donc rechercher de nouvelles sources de financement dans le futur, en particulier par le biais de nouvelles augmentations de capital. La Société ne peut pas garantir qu'elle parviendra à obtenir ces financements complémentaires nécessaires à la poursuite de ses activités, à des conditions financières acceptables. De plus, le financement par endettement, dans la mesure où il serait disponible, pourrait comprendre des engagements contraignants pour le Société et ses actionnaires.

Si les fonds nécessaires n'étaient pas disponibles, la poursuite des activités de la Société pourrait être définitivement arrêtée ou à minima, le Société pourrait devoir :

- retarder, réduire ou supprimer le nombre ou l'étendue de ses programmes de développement ; et
- conclure de nouveaux accords de collaboration à des conditions moins favorables pour elle que celles qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent

Par ailleurs, l'effet de l'épidémie dite « Covid-19 » sur les marchés financiers mondiaux a déjà entraîné une baisse du cours de l'action de la Société et pourrait impacter significativement à court-terme sa capacité à se financer sur les marchés de capitaux et, de ce fait, la conduite de ses activités.

3.1.2 RISQUE LIÉ À L'ÉVOLUTION DES ACTIONS DE LA SOCIÉTÉ (VOLATILITÉ ET LIQUIDITÉ)

Les actions de la Société sont cotées sur le compartiment C du marché réglementé d'Euronext à Paris et font par ailleurs l'objet d'une cotation secondaire sur le marché Nasdaq de Copenhague

Les actions des sociétés de biotechnologie sont particulièrement volatiles et il est possible que cette situation perdure. Le prix de marché des actions de la Société pourrait être affecté de manière significative par de nombreux facteurs ayant un impact sur la Société, ses concurrents, ou les conditions économiques générales et le secteur des biotechnologies.

Au-delà des événements géopolitiques ou macro-économiques qui peuvent fortement impacter le marché des actions, notamment celles des entreprises de biotechnologie, les facteurs suivants pourraient notamment avoir une influence significative sur la volatilité et le cours de l'action :

- les résultats des études précliniques et essais cliniques de la Société ou ceux des sociétés concurrentes et plus généralement les résultats publiés concernant les produits de traitement des cancers ;
- la preuve de la sécurité et de l'efficacité des produits de la Société et/ou de ses concurrents ;
- les décisions réglementaires notamment celles régissant l'industrie pharmaceutique ou le domaine de l'oncologie ou de leur anticipation, notamment en raison de facteurs politiques comme les prochaines élections présidentielles aux États-Unis ;
- des variations des perspectives de la Société ou de ceux de ses concurrents d'une période à l'autre ;
- l'annonce par la Société ou ses concurrents, d'innovations technologiques ou de la commercialisation de nouveaux produits ;
- les développements de la Société ou des sociétés concurrentes avec des sociétés partenaires ;
- les développements concernant les brevets ou droits de propriété intellectuelle de la Société ou ceux de ses concurrents, y compris sur le plan contentieux ;
- les accords de partenariats, conclus ou rompus, y compris sur le plan contentieux ;
- des annonces portant sur des modifications de l'actionnariat de la Société ;
- des annonces portant sur des modifications de l'équipe dirigeante de la Société.

La cession d'actions de la Société ou l'anticipation que de telles cessions puissent intervenir sont aussi susceptibles d'avoir un impact défavorable sur le cours des actions de la Société. La Société ne peut prévoir les éventuels effets sur le prix de marché des actions en cas de ventes d'actions par ses actionnaires.

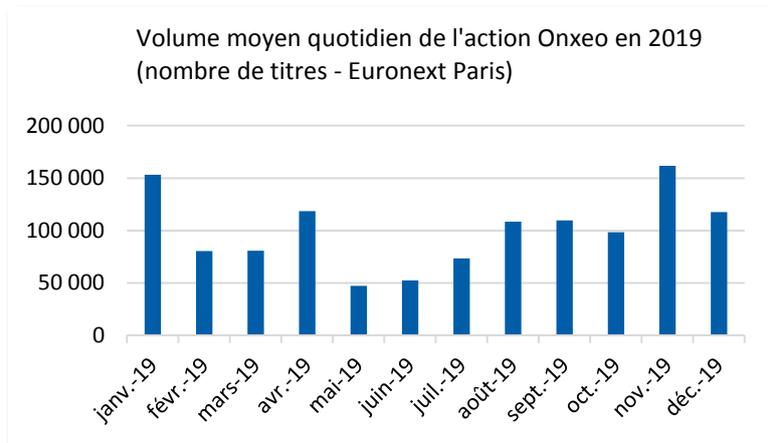
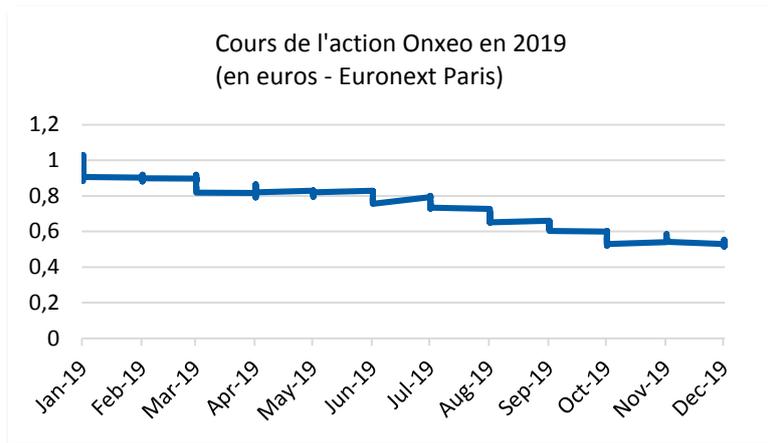
En outre, les conditions de tout financement peuvent avoir une incidence défavorable sur les avoirs ou les droits des actionnaires de la Société et l'émission de titres supplémentaires, qu'il s'agisse de titres de capital ou de créance, ou la possibilité d'une telle émission, pourraient entraîner une baisse du cours de l'action de la Société.

À titre d'exemple, la capitalisation boursière de la Société a fortement diminué en 2019 comme illustré dans l'illustration ci-dessous, sans que cette baisse puisse être attribuée à l'activité de la Société en 2019.

Évolution du cours et volume de transaction

Au cours de l'exercice 2019, sur la place d'Euronext Paris, le cours de bourse a atteint son niveau le plus bas à 0,516 euros le 30 décembre 2019 pour clôturer à 0,555 euros le 31 décembre 2019. Le cours le plus haut a été atteint à 1,030 euros le 10 janvier 2019.

Les tableaux ci-dessous retracent l'évolution du cours et le volume des transactions de l'action sur la période comprise entre le 2 janvier 2019 et le 31 décembre 2019 sur la place d'Euronext Paris.



Données boursières

	31 décembre 2019
Capitalisation boursière en fin de période (<i>en millions d'euros</i>)	34,03
Cours de l'action (<i>en euros</i>)	
• Le plus haut (<i>clôture</i>)	1,030
• Le plus bas (<i>clôture</i>)	0,516
• En fin de période (<i>clôture</i>)	0,555

3.1.3 RISQUE DE DILUTION

La Société a mis en place une ligne de financement en fonds propres avec Nice and Green le 7 juin 2019, dont l'utilisation complète entrainerait la création de 12 millions d'actions sur la période contractuelle de 12 mois. D'autres levées de fonds via l'émission d'instruments donnant accès au capital de la Société pourraient entrainer à l'avenir une dilution importante pour les actionnaires.

Par ailleurs, dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants et salariés et afin d'attirer des compétences, la Société attribue régulièrement des bons de souscription d'actions (BSA), des options de souscription ainsi que des actions gratuites qui ont un effet dilutif potentiel.

Au 31 décembre 2019, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation permettrait la souscription de 9 806 570 actions nouvelles, générant alors une dilution égale à 15,99% sur la base du capital existant à ce jour et 13,79 % sur la base du capital pleinement dilué (se reporter à la section 19.1.4 du présent Document d'enregistrement universel concernant la synthèse des instruments dilutifs existants à ce jour).

3.1.4 RISQUE LIÉ AU CRÉDIT D'IMPÔT RECHERCHE

La Société bénéficie en France du Crédit d'Impôt Recherche (« CIR »), qui consiste pour l'État à offrir 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. Le CIR comptabilisé au titre de l'exercice 2019 s'est élevé à 1,382 millions d'euros, ce qui représente un financement significatif par rapport à la trésorerie de 5,708 millions d'euros au 31 décembre 2019.

Il ne peut être exclu que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par la Société alors même que la Société se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses. De plus, il est possible que le régime du CIR fasse l'objet d'un changement de réglementation dans le futur.

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

3.1.5 RISQUE DE NON REPORT DES PERTES FISCALES

La Société a accumulé des pertes fiscales reportables de 246 millions d'euros au 31 décembre 2019.

En France, l'imputation de ces déficits est plafonnée à 1 million d'euros, majoré de 50 % de la fraction des bénéfices excédant ce plafond. Le solde non utilisé du déficit reste reportable sur les exercices suivants, et est imputable dans les mêmes conditions sans limitation dans le temps. Le montant des pertes fiscales accumulées par Onxeo représente donc un enjeu financier important en termes de réduction de la charge d'impôt future, au moment où la Société enregistrera des bénéfices.

Rien ne garantit que des modifications futures de la législation et des réglementations fiscales applicables ne supprimeront ni ne modifieront ces dispositions ou d'autres dispositions d'une manière qui sera défavorable à la Société.

3.1.6 RISQUE DE CHANGE

La Société engage une partie de ses dépenses dans des devises autres que l'euro. À l'avenir, dans la mesure où Onxeo prévoit un programme clinique ambitieux pour AsiDNA™, la Société pourrait être amenée à étendre ses activités de recherche et développement à l'international, notamment ses essais cliniques, ce qui pourrait augmenter son exposition au risque de change.

Par ailleurs, la stratégie de valorisation des actifs de la Société est basée sur la signature d'accords de licence comportant généralement des paiements initiaux et d'étape, ainsi que des royalties sur ventes et il est possible que ces accords soient conclus à l'avenir avec des partenaires hors zone euro.

Les revenus libellés en dollars américains ont représenté environ 73% du chiffre d'affaire consolidé pour l'exercice clos le 31 décembre 2019, mais ont été pour l'essentiel affectés au remboursement de l'emprunt obligataire conclu le 7 juin 2018 avec SWK Holdings, lui aussi libellé en dollars, ce qui représente une couverture de change naturelle. La Société n'ayant pas mis en place d'outil de couverture du risque de change, il est ainsi essentiellement exposé au risque d'augmentation de la valeur du dollar américain par rapport à l'euro qui augmenterait la contrevaletur en euros de ses achats en dollars.

À l'avenir, l'exposition de la Société au risque de change pourrait varier selon :

- les devises dans lesquelles il reçoit ses revenus ;
- les devises choisies lors de la signature des accords, tels que les accords de licence ou de co-développement ;
- la localisation des activités de R&D et en particulier des essais cliniques sur les candidats-médicaments ; et,
- la politique de la Société en matière de couverture du risque de change.

3.2 RISQUES LIÉS À L'ACTIVITÉ

3.2.1 RISQUE LIÉ AU CARACTÈRE TRÈS INNOVANT DES PRODUITS DE LA SOCIÉTÉ ET AU CARACTÈRE PRÉCOCE DE LEUR DÉVELOPPEMENT

Les risques liés à l'échec du développement d'un candidat-médicament sont étroitement liés au stade de maturité de ce candidat-médicament. Compte tenu du stade relativement précoce des candidats-médicaments les plus importants de la Société, respectivement en phase 1 pour AsiDNA™ et en phase préclinique pour OX401 à la date du présent Document d'enregistrement universel, il existe un risque important que tout ou partie des candidats-médicaments de la Société ne puissent être développés, formulés ou produits à des conditions économiques acceptables, voient leur développement interrompu, ne puissent faire l'objet d'accords de partenariats ou de licence, n'obtiennent pas d'approbation réglementaire ou ne soient jamais commercialisés.

Onxeo développe une nouvelle approche thérapeutique basée sur un mécanisme de leurre agoniste des voies de réparation de l'ADN tumoral, qui pourrait permettre un effet de synergie avec d'autres traitements anti-cancéreux et prévenir ou abroger la résistance des tumeurs à certains traitements ciblés (se référer à la section 5 du présent Document d'enregistrement universel).

À ce jour, aucun oligonucléotide agoniste des voies de réparation de l'ADN tumoral n'a toutefois encore été développé ou approuvé pour commercialisation en oncologie par les autorités de santé compétentes. Les perspectives de développement et de rentabilité du candidat-médicament le plus avancé d'Onxeo, la capacité de la Société à le développer, le formuler ou le produire dans des conditions économiquement acceptables, son innocuité, son efficacité ainsi que son acceptation par les patients, les prescripteurs de soin et les organismes payeurs sont donc encore très incertaines.

Compte tenu du caractère très innovant de la technologie sur laquelle il repose, les résultats d'AsiDNA™ dans le cadre des essais de Phase 1, 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 essais cliniques ultérieurs. Une telle situation aurait un impact défavorable très significatif sur l'activité, les résultats, la situation financière et les perspectives de la Société.

3.2.2 RISQUE D'ÉCHEC D'UN ESSAI CLINIQUE

Le risque d'un effet secondaire grave lors d'un essai clinique ou de résultats négatifs d'un essai clinique pourrait affecter la croissance d'Onxeo.

Dans le cadre de ses programmes de recherche et développement, la Société doit réaliser des essais précliniques sur l'animal et des essais cliniques sur l'homme afin de démontrer la tolérance et l'efficacité de ses candidats-médicaments.

Bien que la Société conduise ses essais en s'entourant du maximum de précautions, en particulier, dans la définition des protocoles, le recours aux experts associés et l'étude des produits concurrents, les événements susceptibles de conduire à l'échec d'un développement clinique incluent :

- la survenue de décès ou d'événements indésirables imprévus et graves, pouvant être liés ou non au candidat-médicament faisant l'objet de l'essai, qui sont estimés être supérieurs à ses avantages potentiels : dans ce cas, la Société pourrait choisir, ou les autorités réglementaires pourraient demander à la Société de suspendre ou de mettre fin à des essais cliniques ;
- des résultats d'efficacité négatifs ou peu convaincants : la Société pourrait dans ce cas décider d'abandonner des projets de développement qu'elle estimait initialement prometteurs ou devoir mener d'autres études cliniques ce qui engendrerait des coûts supérieurs aux prévisions.

Compte tenu du stade précoce du portefeuille de la Société dans le domaine de pointe de la réparation de l'ADN et du fait qu'un seul produit de ce portefeuille, AsiDNA™, a atteint le stade du développement clinique à la date du présent document, l'incapacité de la Société à achever des essais cliniques d'AsiDNA™ avec succès pourrait avoir un effet négatif significatif sur sa capacité à générer des revenus futurs, sa situation financière et son développement.

Par ailleurs, des résultats prometteurs des candidats-médicaments AsiDNA™ et OX401 au cours des phases précliniques et cliniques initiales, et même après des essais cliniques avancés, ne garantissent pas qu'un des candidats-médicaments de la Société puisse être l'objet d'un accord de licence ou commercialisé et mis sur le marché avec succès.

3.2.3 RISQUE LIÉ AUX PARTENARIATS INDUSTRIELS ET COMMERCIAUX

La rentabilité de la Société repose avant tout sur sa capacité à conclure des accords de collaboration ou de licence pour ses candidats-médicaments avec des partenaires industriels, accords qui génèrent des paiements initiaux et d'étapes, puis des redevances sur les ventes après l'autorisation de mise sur le marché. En effet, la stratégie du Groupe privilégie la conduite des phases avancées du développement clinique (notamment les études de phase 3) et la commercialisation de ses produits via des partenaires, et non pas directement, compte tenu de la structure actuelle du Groupe et des coûts en temps, en énergie et en ressources financières et humaines requises par ces activités.

La conclusion de tels accords est l'aboutissement de négociations souvent longues et complexes et pourrait être retardée ou remise en cause par de nombreux facteurs notamment macro-économiques, politiques, liés à l'environnement concurrentiel ou à des échecs ou retards dans le développement des produits de la Société.

Le Groupe ne peut garantir, le moment venu, être en mesure d'identifier un partenaire adéquat ou de conclure un partenariat à des conditions commerciales les plus favorables pour lui. L'incapacité de la Société à conclure des accords avec un ou plusieurs partenaires pour poursuivre le développement de ses candidats médicaments aurait un effet négatif très significatif sur sa capacité à générer des revenus futurs, sa situation financière et son développement.

Par ailleurs, une fois ces partenariats conclus, la Société ne peut garantir qu'ils seront rentables pour le Groupe. Même si le Groupe parvenait à établir une relation de confiance avec des partenaires, il dispose d'un contrôle limité sur ces derniers. Ces partenaires pourraient remettre en cause ou être défaillants dans l'exécution de leurs obligations, ne pas consacrer un temps suffisant ou les efforts nécessaires à la bonne réalisation des activités du Groupe, ou encore privilégier leurs intérêts ou ceux d'autres partenaires par rapport à ceux du Groupe. Ainsi, des performances insuffisantes d'un partenaire actuel ou futur pourraient ralentir le développement des produits et ainsi retarder ou limiter les revenus issus de paiements d'étape ou de redevances sur les ventes des produits de la Société.

3.2.4 RISQUE DE RETARDS IMPORTANTS DANS LE DÉVELOPPEMENT (*)

Le développement d'un candidat-médicament est un processus long, coûteux et incertain, visant à démontrer le bénéfice thérapeutique d'un candidat-médicament qui est en concurrence avec les produits existants ou avec ceux en cours de développement.

Le développement clinique des produits candidats du Groupe pourrait être retardé, suspendu ou annulé en raison d'un certain nombre de facteurs, parmi lesquels :

- les retards ou échecs pour parvenir à un consensus avec les autorités réglementaires sur le protocole des essais cliniques ;
- les retards dans la conclusion d'un accord selon des conditions acceptables avec un CRO potentiel et des sites de recherche potentiels, dont les conditions peuvent faire l'objet de négociations approfondies et peuvent varier de manière significative selon les différents CRO et sites de recherche ;
- l'imposition d'une suspension clinique temporaire ou permanente par les autorités réglementaires, y compris à la suite d'une nouvelle constatation en matière de sécurité présentant un risque déraisonnable pour les participants aux essais cliniques, une constatation négative découlant d'une inspection des opérations d'essais cliniques ou des sites investigateurs, les développements des essais menés par des concurrents pour des technologies connexes qui suscitent des inquiétudes chez les autorités réglementaires au sujet des risques pour les patients de cette technologie au sens large ou si une autorité réglementaire estime que le protocole ou le plan de recherche est clairement défaillant par rapport aux objectifs fixés ;
- des retards dans le recrutement de patients appropriés pour participer à aux essais cliniques de la Société, en particulier dans le cas de maladies orphelines, telles que le cancer de l'ovaire récidivant,

- pour lequel le Groupe développe actuellement AsiDNA™ en association avec niraparib dans le cadre de l'étude REVocan, ce qui signifie que la population de patientes potentielles est limitée ;
- des difficultés à collaborer avec les groupes de patients et les chercheurs ;
 - des retards pour obtenir la participation complète des patients à un essai clinique ou leur retour pour un suivi postérieur au traitement ;
 - des patients se retirant d'un essai clinique ;
 - des changements de la réglementation et des directives réglementaires nécessitant la modification ou la soumission de nouveaux protocoles d'essais cliniques ;
 - un retour des autorités réglementaires obligeant à modifier les protocoles des essais cliniques en cours pour tenir compte de considérations de sécurité ;
 - des désaccords avec le régulateur compétent sur la manière dont la Société interprète les données des essais cliniques ou parce que le régulateur compétent n'accepte pas ces effets thérapeutiques comme des paramètres valides dans les essais cliniques, qui soient suffisants pour accorder une autorisation de commercialisation, par exemple dans le cadre d'indications orphelines ;
 - des modifications de la norme de soins sur laquelle est basé un plan de développement clinique, pouvant nécessiter des essais cliniques nouveaux ou supplémentaires ;
 - le fait que le coût des essais cliniques des candidats-médicaments soit supérieur aux prévisions.

Les retards des études cliniques pourraient enfin raccourcir les périodes d'exploitation pendant lesquelles les produits de la Société sont protégés par un/des brevet(s) et permettre à ses concurrents de commercialiser leurs produits à plus court terme, ce qui pourrait nuire à la capacité d'Onxeo de licencier ou commercialiser avec succès ses candidats-médicaments.

Onxeo prévoit d'initier de nouveaux essais cliniques en 2020 avec AsiDNA™: il s'agirait d'études de phase 1 à 2 de taille limitée, notamment en association avec d'autres traitements anticancéreux comme les inhibiteurs de PARP¹, dans des indications à fort besoin médical non satisfait.

Si, pour des raisons liées à l'un ou plusieurs des paramètres cités ci-dessus, un retard important venait à se produire dans un essai et que les temps de développement s'écartent significativement des estimations, la Société pourrait être tenue d'abandonner le développement d'un ou plusieurs de ses produits-candidats et ne pas être en mesure de dégager des revenus suffisants au travers de partenariats, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur la situation financière et le développement de la Société.

À la date du présent Document d'enregistrement universel, l'épidémie dite « Covid-19 » a entraîné le gel en Europe de la plupart des essais cliniques sans relation avec le diagnostic ou le traitement de ce virus. Les essais conduits et prévus en 2020 par la Société sont de petite taille² et concernent des patients atteints de cancers avancés ou en récurrence, pour lesquels le besoin médical est important. Cependant, si le gel des essais devait se prolonger au-delà du deuxième trimestre 2020, ce risque, déjà considéré comme important, deviendrait majeur.

3.2.5 RISQUE DES DEVELOPPEMENTS CLINIQUES EN ASSOCIATION

La combinaison de plusieurs traitements est couramment utilisée pour le traitement du cancer, en particulier pour des pathologies difficiles à traiter et à fort besoin médical insatisfait. La Société développe actuellement AsiDNA™, et pourrait développer d'autres candidats-médicaments, en association avec un ou plusieurs traitements anticancéreux actuellement approuvés ou en cours de développement.

En particulier, la Société évalue actuellement AsiDNA™ dans le cadre d'un essai de phase 1b en association avec la chimiothérapie (carboplatine et paclitaxel), initialement chez des patients présentant une tumeur solide avancée. Une nouvelle étude de phase 1b/2 d'AsiDNA™ en association avec niraparib, un inhibiteur de PARP, va débiter au premier semestre 2020, chez des patientes en récurrence du cancer de l'ovaire. AsiDNA™ a aussi montré en préclinique sa capacité à prévenir la résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase, ce qui pourrait conduire à un autre développement dans cette association. AsiDNA™ a également démontré sa capacité à sensibiliser les tumeurs à la radiothérapie dans des indications

¹ PARP (poly(ADP-ribose) polymérase) est une enzyme impliquée dans la réparation de l'ADN, en particulier au stade du signalement d'un dommage

² Se référer à la section 5.1.1 du présent Document d'enregistrement universel.

difficiles. Enfin, OX401, un inhibiteur de PARP de nouvelle génération qui active le système immunitaire, pourrait potentiellement être développé en association avec des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire.

Malgré le profil de tolérance favorable à ce jour de la technologie de leurre agoniste d'Onxeo, il se peut que les patients ne soient pas en mesure de tolérer l'association des candidats-médicaments de la Société avec d'autres traitements.

Si un ou plusieurs candidats-médicaments de la Société venaient à être développés ou à recevoir une approbation de commercialisation ou à être commercialisés pour être utilisés en association avec d'autres traitements existants, Onxeo et ses partenaires resteraient exposés aux risques que la FDA, l'EMA ou d'autres autorités réglementaires étrangères similaires puissent retirer l'approbation du traitement utilisé en association avec un candidat-médicament de la Société ou que des problèmes liés à l'innocuité, l'efficacité, la fabrication ou l'approvisionnement surviennent avec ces traitements existants.

Si ces problèmes survenaient, la stratégie de valorisation des candidats-médicaments de la Société en association serait remise en question ce qui impacterait défavorablement de manière significative la capacité de la Société à générer des revenus futurs, sa situation financière et son développement.

3.2.6 RISQUES LIES AUX POLITIQUES PUBLIQUES EN MATIERE D'ESSAIS CLINIQUES, DE TARIFICATION ET DE REMBOURSEMENT DES MEDICAMENTS

Le lecteur est invité à lire ce paragraphe en relation avec le chapitre 9 – Environnement Réglementaire du présent Document d'enregistrement universel.

Des dispositions législatives et réglementaires définies par l'ANSM, la Commission européenne, l'EMA, la FDA et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays, encadrent les travaux de recherche et développement, les études précliniques, les études cliniques, la réglementation des établissements, ainsi que la fabrication et la commercialisation des médicaments. Dans le monde entier, l'industrie pharmaceutique est confrontée à un renforcement de cet environnement réglementaire. Les autorités de santé, et notamment la FDA et l'EMA, ont imposé des exigences de plus en plus lourdes, en particulier en termes de volumes de données demandées, afin de démontrer l'efficacité et la sécurité des produits.

En conséquence, le processus réglementaire d'autorisation des nouveaux produits thérapeutiques est long et complexe. De plus, les exigences et les processus réglementaires varient largement d'un pays à l'autre.

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.

Aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays, les autorités sont susceptibles:

- de demander des essais supplémentaires pour valider l'enregistrement d'un produit ;
- de limiter les indications pour lesquelles la Société serait autorisée à commercialiser ses produits ; et
- de retarder de manière significative pour la Société la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché.

Enfin, des produits déjà approuvés pourraient se révéler peu sûrs et être retirés du marché à la demande des autorités de santé, 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.

Même si la Société envisage le développement avancé d'AsiDNA™ dans le cadre d'un partenariat, les 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 d'Onxeo et de ses partenaires des investissements significatifs en temps et en ressources financières, ainsi que l'attention toute particulière du personnel le plus qualifié de la Société. En conséquence, si Onxeo ou son (ses) partenaire(s) ne reçoivent pas au terme de ces étapes une autorisation de mise sur le marché dans les indications visées, la situation financière, les résultats et les perspectives de la Société seront affectés de manière très défavorable et significative.

3.2.7 RISQUES LIES A LA CONCURRENCE

Le marché des biotechnologies et des produits pharmaceutiques, et notamment celui de l'oncologie, se caractérise par l'évolution rapide des technologies, des produits protégés par des droits de propriété intellectuelle et par une concurrence intense, et est soumis à des changements importants et rapides à mesure que les chercheurs en apprennent davantage sur les maladies et développent de nouvelles technologies et de nouveaux traitements.

Onxeo est confrontée à une concurrence potentielle émanant de nombreuses sources différentes, notamment de grandes sociétés pharmaceutiques, des sociétés pharmaceutiques et spécialisées dans la biotechnologie, des institutions universitaires et des agences gouvernementales ainsi que des instituts de recherche publics et privés. Tous les candidats-médicaments que la Société ou ses partenaires développeront avec succès rivaliseront avec les traitements existants et les nouveaux traitements susceptibles d'être disponibles à l'avenir.

Si des produits concurrents sont commercialisés avant les produits de la Société, ou à des prix inférieurs, ou couvrent un spectre thérapeutique plus large, ou s'ils se révèlent plus efficaces ou mieux tolérés, les ventes des produits de la Société en subiraient les conséquences négatives. Même si certains des produits de la Société sont « first-in-class » du fait de leur mécanisme d'action, de nombreuses entreprises ciblent les voies de réparation de l'ADN tumoral et ont des candidats-médicaments en cours de développement clinique, en particulier de grands groupes pharmaceutiques internationaux (voir section 5.2 du présent Document d'enregistrement universel).

Plusieurs des concurrents qui développent des traitements anticancéreux ont des ressources et une expérience considérablement plus importantes que celles de la Société en matière de recherche, d'accès aux patients pour les essais cliniques, de développement de médicaments, de financement, de fabrication, de commercialisation, de technologie et de personnel. En particulier, les grandes entreprises pharmaceutiques ont beaucoup plus d'expérience qu'Onxeo dans la conduite d'essais cliniques et dans l'obtention d'autorisations réglementaires.

Les fusions et acquisitions dans les industries pharmaceutiques, biotechnologiques et de diagnostic peuvent entraîner une concentration encore plus importante des ressources sur un nombre réduit de concurrents. Les petites entreprises ou les entreprises en démarrage peuvent également s'avérer être des concurrents importants, notamment grâce à des accords de collaboration avec de grandes entreprises bien établies.

La Société peut également subir une concurrence pour acquérir des droits sur des candidats-médicaments prometteurs et d'autres technologies complémentaires, établir des sites d'essais cliniques et concurrencer la Société dans le recrutement de patients pour des essais cliniques et acquérir des technologies complémentaires ou nécessaires à ses programmes, ainsi que pour nouer des collaborations avec des partenaires ayant accès à des technologies innovantes.

Par ailleurs, les produits commercialisés de la Société pourraient faire l'objet d'une concurrence par l'introduction sur le marché de médicaments comparables, et/ou à l'expiration de leur protection par des droits de propriété ou de l'exclusivité commerciale, du développement de génériques, ce qui entraînerait une baisse des prix et/ou du volume des ventes et pourrait avoir un effet négatif sur l'activité et la situation financière de la Société.

Si la Société ne peut pas concurrencer avec succès des produits nouveaux ou existants, sa capacité à générer des revenus par des accords de licence en souffrirait et elle risque de ne jamais être rentable.

3.3 RISQUES JURIDIQUES

3.3.1 RISQUE DE CONTENTIEUX JURIDIQUE

La Société exerce ses activités dans le respect des lois et règlements en vigueur, avec l'appui de son équipe juridique interne et de cabinets d'avocats. Toutefois, des poursuites judiciaires pourraient être intentées contre la Société par des concurrents, des partenaires industriels ou commerciaux, des sous-traitants ou d'autres tiers dans le cours de ses activités.

La Société a ainsi été confrontée depuis 2009 à un litige long et coûteux avec les sociétés SpePharm et SpeBio, qui a enfin été intégralement résolu par la signature d'un accord de règlement amiable en février 2020. En sus des sommes déjà versées en vertu de décisions de justice en 2017 et 2018, cet accord engage Onxeo à verser à SpePharm 15 à 20% des montants nets à percevoir dans le cadre d'accords commerciaux futurs relatifs aux actifs de R&D d'Onxeo, pour un montant total cumulé de 6 millions d'euros dans un délai de 4 ans soit au plus tard le 31 janvier 2024.

Hormis ce règlement, et l'action en contrefaçon relative aux brevets américains de Beleodaq® exposée en section 3.3.2 ci-dessous, à la date du présent Document d'enregistrement universel, il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont le Groupe est menacé, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité du Groupe..

Il ne peut cependant pas être exclu que d'autres poursuites soient engagées à l'encontre de la Société. En particulier, sa responsabilité pourrait être engagée en raison de comportements préjudiciables et/ou fautifs de ses employés, collaborateurs, prestataires ou partenaires. Quand bien même de telles actions en justice ne donneraient pas lieu à condamnation au détriment de la Société, ces procédures, le temps et les ressources nécessaires à leur résolution, peuvent contraindre la Société à utiliser des ressources qui auraient dû être affectées à l'activité de la Société. De même, la réputation du Groupe pourrait s'en trouver entachée.

La Société a souscrit une assurance responsabilité civile. Toutefois, si les frais ou les dépenses associés à ce litige ou à tout autre litige excèdent sa couverture d'assurance, la Société pourrait être obligée d'assumer directement tout ou partie des frais. Si, en fin de compte, la Société devait payer des frais de défense et/ou des dommages-intérêts importants, ces paiements pourraient avoir une incidence défavorable sur ses activités.

3.3.2 RISQUES LIES A LA PROTECTION INDUSTRIELLE

La capacité de la Société à commercialiser avec succès ses produits dépendra de son aptitude à obtenir, maintenir et protéger ses droits de propriété intellectuelle. A la date du présent Document d'enregistrement universel, la Société dispose des droits relatifs à trois cent soixante-dix-neuf brevets ou demandes de brevets publiés, dont trois cent trente-deux soit 87% ont été délivrés dans plusieurs juridictions ou pays majeurs, notamment aux États-Unis, en Europe, en Chine et au Japon.

Dans le domaine pharmaceutique, le droit des brevets (articles de loi, règlement d'application, jurisprudence, ...) continue d'évoluer et présente des incertitudes. En particulier, aucune politique mondiale uniforme n'a, jusqu'à présent, émergé sur le contenu des brevets octroyés dans les domaines des biotechnologies ni sur l'étendue des revendications autorisées. Ainsi par exemple, des brevets peuvent être délivrés avec des revendications de portées variables/différentes d'un territoire à un autre.

Bien que la Société mette en œuvre une stratégie « Propriété intellectuelle » proactive, en lien direct avec ses projets de recherche et développement, aussi bien en ce qui concerne la détection des inventions, pour multiplier les protections, que s'agissant de la veille sur les publications et les procédures brevets de tiers, elle ne peut cependant pas garantir:

- Qu'elle parvienne à développer de nouvelles inventions, méthodes et/ou compositions brevetables, ou qu'elle ne rencontrera pas des difficultés pour effectuer tous les dépôts nécessaires ou souhaitables, y compris dans le cadre des procédures d'examen de ses demandes de brevets ;
- Qu'elle ou ses partenaires de licence ou de collaboration a/ont été les premiers déposants de brevets sur la technologie ;

- Qu'un défaut de paiement ou la non-conformité à certaines exigences du processus de brevet surviennent hors de sa volonté ou de son contrôle, entraînant l'abandon ou la déchéance d'une demande de brevet ou d'un brevet, et donc une perte partielle ou totale des droits de brevet dans la juridiction concernée.
 - Que les accords de confidentialité conclus avec des tiers dans le cadre de collaborations, contrats de prestations de service ou de sous-traitance ne soient pas enfreints et que des résultats ne soient pas divulgués par ces tiers avant le dépôt de demandes de brevet, mettant alors en péril la capacité de la Société à obtenir la protection par brevet, ou encore de voir les tiers concernés ne pas revendiquer le bénéfice de droits de propriété intellectuelle sur les inventions de la Société ;
 - Que la Société puisse obtenir, à un coût raisonnable et dans des modalités jugées acceptables par elle, les droits de licences exclusives sur des brevets détenus en copropriété par les entités co-titulaires;
 - Que la Société puisse obtenir, les droits de licences sur des brevets appartenant à des tiers et dont dépendraient ses propres brevets ou technologies dans des conditions financières et modalités jugées acceptables par elle. Dans le cas contraire, la Société pourrait devoir interrompre ou modifier certaines activités ou procédés (développement, ventes, utilisations), voire développer ou obtenir des technologies alternatives ;
 - Que toutes les demandes de brevets déposées soient délivrées et ce dans un temps raisonnable, ou bien qu'elles soient délivrées avec la portée nécessaire pour protéger la technologie, dans une ou plusieurs juridictions et notamment dans tous les territoires identifiés comme stratégiques par la Société ;
 - Que l'étendue de la protection conférée par un brevet soit suffisante pour protéger la Société contre les risques liés à la contrefaçon, que la Société puisse empêcher ou obtenir réparation des détournements ou utilisations non autorisées de ses produits et de sa technologie ;
 - Que les brevets délivrés ne subissent pas de la part de tiers des revendications de droits sur des brevets, du savoir-faire ou d'autres droits de propriété intellectuelle que la Société détient en propre ou sur lesquels elle bénéficie d'une licence ;
 - Que les brevets délivrés ne subissent pas des contestations de la part de tiers (oppositions, actions en nullité, actions en limitation) ou ne soient pas respectés (contrefaçon, etc...) par ses concurrents.
- La Société a ainsi reçu en date du 21 août 2018 une lettre d'avis en vertu du paragraphe IV qui notifie que Fresenius Kabi USA, LLC a soumis à la Food and Drug Administration (" FDA ") des États-Unis une demande d'*Abbreviated New Drug Application* (" ANDA ") demandant à la FDA une autorisation de fabriquer et de commercialiser une version générique du belinostat (Beleodaq®) par injection, 500 mg, aux États-Unis. Beleodaq® a été initialement licencié aux États-Unis à la Société Spectrum Pharmaceuticals Inc. (SPPI), qui a obtenu l'AMM et en fait la promotion dans le traitement de deuxième intention pour les patients atteints d'un lymphome à cellules T périphériques. La lettre de notification contient des certifications "Paragraphe IV" qui contestent la validité de deux brevets américains (Nos 6,888,027 et 8,835,501) protégeant le belinostat et détenus par la Société et affirment la non-contrefaçon. Ces deux brevets américains sont listés dans la liste des produits pharmaceutiques approuvés de la FDA (*Orange Book*). De plus, Beleodaq® est protégé de la concurrence aux États-Unis par une indication d'exclusivité de médicament orphelin jusqu'au 3 juillet 2021. La Société et SPPI ont initié une action en contrefaçon de ces deux brevets contre Fresenius. Cette procédure, si elle aboutit favorablement, empêcherait Fresenius de poursuivre son action avant l'expiration des brevets. Le 1er mars 2019, SPPI a annoncé la conclusion de la vente de son portefeuille de sept produits d'hématologie/oncologie approuvés par la FDA, y compris Beleodaq®, à Acrotech Biopharma LLC, filiale d'Aurobindo. Acrotech Biopharma LLC est ainsi devenue partie à cette action en lieu et place de SPPI.
- Que des tiers ne développent pas et ne commercialisent pas des produits concurrents de la technologie en tombant en dehors de la protection offerte par les brevets ;
 - Qu'il n'existe pas de droits de marques ou d'autres droits antérieurs de tiers susceptibles de revendiquer des droits sur l'exploitation de la technologie réalisée par la Société ou par un licencié ou un sous-licencié de la Société ou de fonder une action en contrefaçon ;
 - Que les noms de domaines de la Société ne feront pas l'objet de la part d'un tiers, d'une procédure UDRP (*Uniform Dispute Resolution Policy*).

Si une ou plusieurs de ces circonstances se produisaient, la Société pourrait avoir à faire face à des coûts importants pour faire valoir ses droits, devoir remettre en cause de manière significative la stratégie de développement de ses candidats-médicaments ou des accords de partenariat existants ou à venir, ce qui pourrait avoir un impact défavorable ou négatif sur l'activité et la situation financière de la Société.

3.3.3 RISQUES LIES A LA NON-CONFORMITE A DES OBLIGATIONS LEGALES OU REGLEMENTAIRES

Les fournisseurs de soins de santé, les médecins et autres intervenants jouent un rôle primordial dans le développement clinique, l'approbation et, une fois obtenue, la recommandation et la prescription des candidats-médicaments d'Onxeo. Ses accords avec ces personnes et les tiers payeurs, ainsi que ses activités pourraient exposer la Société à des lois et réglementations ayant un champ d'application très large en matière de fraude et d'abus, ainsi qu'à d'autres lois et réglementations en matière de soins de santé, qui seraient susceptibles de limiter les accords commerciaux ou financiers ainsi que les relations grâce auxquelles la Société recherche, développe et, lorsque des autorisations sont obtenues, commercialise ou distribue ses produits. L'environnement réglementaire spécifique dans lequel évolue la Société est détaillé en section 9 du présent Document d'enregistrement universel.

Par exemple, l'*U.S. Physician Payments Sunshine Act*, les lois et réglementations étatiques ou étrangères analogues, telles que les lois étatiques « anti-cadeaux » et les lois relatives aux fausses réclamations, la « loi Bertrand » en France (loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011), exigent des fabricants concernés de médicaments couverts, de suivre et déclarer périodiquement les contrats, paiements et autres transferts de valeur en faveur des médecins et de certains droits de propriété et investissements détenus par les médecins ou les membres de leur famille immédiate ou les professionnels de santé.

Par ailleurs, la Société peut être amenée à collecter, traiter, utiliser ou transférer des données à caractère personnel de personnes situées au sein de l'Union européenne dans le cadre de ses activités, notamment des données de santé, dans le cadre d'essais cliniques menés au sein de l'Union européenne. Une partie importante des données à caractère personnel que la Société peut être amenée à utiliser pourraient être gérées par des tierces parties (principalement les CROs dans le cadre des essais cliniques). La collecte et l'utilisation de données à caractère personnel relatives à la santé au sein de l'Union européenne sont régies par les dispositions du Règlement Général sur la Protection des Données (UE) 2016/679 (RGPD). Le non-respect des exigences du RGPD et des lois nationales des États membres de l'Union européenne relatives à la protection des données, y compris les données gérées par des tierces parties, pour lesquelles la Société n'est pas en mesure de s'assurer de leur respect du RGPD, peut entraîner des amendes substantielles, d'autres sanctions administratives et des actions civiles à son encontre, ce qui pourrait avoir une incidence défavorable importante sur ses activités, ses perspectives, sa situation financière et ses résultats.

3.4 RISQUES LIES A LA SOCIETE, SON ORGANISATION ET SON ENVIRONNEMENT

3.4.1 RISQUE DE PERTE DE COLLABORATEURS CLES

La Société pourrait ne pas être en mesure de conserver son personnel clé et d'attirer les nouveaux employés dont elle aura besoin pour son développement.

Le succès de la Société dépend largement du travail et de l'expertise de ses cadres dirigeants et de son personnel scientifique clé. L'indisponibilité momentanée ou définitive de ces personnes clés pourrait altérer la capacité de la Société à atteindre ses objectifs en matière de recherche, de développement et de commercialisation, notamment, en la privant de leur savoir-faire et de leurs capacités techniques, et nuire gravement à la capacité de la Société à déployer avec succès sa stratégie d'entreprise, bien que la Société ait souscrit une police d'assurance « hommes-clef » garantissant les risques d'accidents corporels dont les dirigeants pourraient être victimes.

Par ailleurs, la Société aura besoin de recruter de nouveaux cadres dirigeants et du personnel scientifique qualifié pour le développement de ses activités, notamment dans des domaines nécessitant une expertise dont elle ne disposerait pas en interne. La Société est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes

de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir un personnel scientifique, technique et de gestion hautement qualifié. Dans la mesure où cette concurrence est très intense, la Société pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir le personnel clé requis à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique.

3.4.2 RISQUE DE DEPENDANCE AUX TIERS ET EN PARTICULIER DE DEFAILLANCE D'UN SOUS-TRAITANT IMPORTANT (*)

Compte tenu de sa structure et de sa taille, Onxeo a recours à des tiers situés en France et à l'étranger pour la conduite de ses activités, notamment pour la fabrication de ses produits et dans le cadre des essais précliniques et cliniques qu'elle mène. La Société peut donc se trouver dans une situation de dépendance vis-à-vis de ses sous-traitants et prestataires :

- En ce qui concerne les essais précliniques et cliniques, la qualité des résultats des essais dépend notamment de la qualité de réalisation des prestations attendues et de leur conformité avec les cahiers des charges initialement fixés ainsi qu'avec les référentiels applicables. La défaillance d'un sous-traitant intervenant dans un essai préclinique ou clinique, la perte de données, des retards ou erreurs de traitement de données pourraient avoir un effet défavorable sur la validité des essais et la constitution des dossiers réglementaires des produits en développement de la Société.
- En ce qui concerne la fabrication des produits en cours de développement, l'indisponibilité des sous-traitants pour mener à bien un projet ou leur défaillance pourrait avoir un effet défavorable sur le développement des produits, leurs délais de mise à disposition ou leur conformité, affectant de ce fait la conduite des essais ou des procédures qui les concernent et donc in fine la capacité de la Société à générer des revenus futurs, sa situation financière et son développement.

Ce risque est particulièrement sensible à l'épidémie dite « Covid-19 », notamment en ce qui concerne les essais cliniques (se référer au paragraphe 3.2.4 de la présente section) et les opérations de production. Un prolongement des mesures de confinement au-delà du 2ème trimestre 2020 pourrait aggraver ce risque de manière significative.

3.4.3 RISQUE LIÉ À L'UTILISATION DE PRODUITS CHIMIQUES ET DE MATIÈRES BIOLOGIQUES DANGEREUSES

Dans son laboratoire, la Société peut utiliser des produits chimiques et des matières biologiques dangereuses dans le cadre de son activité et toute réclamation relative à une manipulation, à un stockage ou à une élimination incorrect(e) de ces matières, pourrait prendre beaucoup de temps et être très coûteuse.

Les processus de recherche et développement impliquent l'utilisation contrôlée de matières dangereuses, notamment de produits chimiques, biologiques et radioactifs. Onxeo ne peut pas éliminer le risque de contamination ou de rejet accidentel(le) et toute blessure résultant d'une exposition accidentelle à ces matières.

La Société traite également du matériel génétiquement recombiné, des espèces génétiquement modifiées et des échantillons biologiques pathologiques. Par conséquent, en France et dans les pays où la Société exerce ses activités, il est soumis aux lois et réglementations en matière d'environnement et de sécurité régissant l'utilisation, le stockage, la manipulation, le rejet et l'élimination des matières dangereuses, notamment des produits chimiques et biologiques et des matières radioactives.

La Société impose des mesures de prévention et de protection pour la protection de son personnel et la gestion du contrôle des déchets, conformément aux lois applicables. Si Onxeo ou l'un de ses partenaires ne respectait pas les réglementations applicables, le Groupe pourrait être passible d'amendes et devoir suspendre tout ou partie de ses activités.

Le respect des réglementations en matière d'environnement, de santé et de sécurité entraîne des coûts supplémentaires, et la Société pourrait devoir engager des coûts importants pour se conformer aux futures lois et réglementations dans les juridictions concernées. Le respect des lois et réglementations environnementales pourrait l'obliger à acheter des équipements, à modifier des installations et à engager des dépenses considérables. La Société pourrait être tenue pour responsable de toute contamination,

blessure ou dommage causés par inadvertance, ce qui serait susceptible de nuire à son activité et à sa réputation, bien qu'Onxeo ait souscrit une police d'assurance couvrant certains risques inhérents à son activité.

3.5 ASSURANCES ET COUVERTURE DE RISQUES

La Société dispose d'une couverture d'assurance adaptée à ses activités au plan mondial, et notamment pour ses essais cliniques en France, aux États-Unis, et dans tous les pays concernés.

La Société a souscrit plusieurs polices d'assurance dont les principales sont les suivantes :

- Une police d'assurance « responsabilité civile » couvrant :
 - la « responsabilité civile exploitation », qui garantit la Société contre les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile pouvant lui incomber en raison des dommages corporels, matériels et immatériels causés aux tiers et imputables aux activités de la Société ;
 - la « responsabilité civile produits », qui garantit la Société contre les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile pouvant lui incomber en raison des dommages corporels, matériels et immatériels causés aux tiers et imputables aux produits de la Société, tant avant qu'après livraison ;
 - la « responsabilité civile défense pénale et recours ».
- Une police d'assurance « responsabilité des dirigeants et mandataires sociaux » garantissant les mises en cause dans l'exercice de leurs fonctions.
- Des polices d'assurance « dommages aux biens » qui couvre notamment les risques d'incendie, de dégâts des eaux, de vols, de bris de machines et de glaces, ainsi que les risques locatifs, dans les locaux de la Société à Paris, à New-York et à Copenhague.
- Des polices d'assurance spécifiques pour chacun des essais cliniques dont la Société est le promoteur. La tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation et de la législation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné. En France, le Code de la santé publique prévoit une obligation d'assurance des promoteurs d'essais cliniques. Dans les pays où il n'y a pas une telle obligation, la Société a néanmoins souscrit un contrat d'assurance couvrant sa responsabilité du fait de la réalisation d'essais cliniques. Le montant global des primes dépend du nombre de patients inclus dans les essais et de leur situation géographique. La Société estime être suffisamment couverte pour chacun des essais en cours.
- Une police d'assurance « hommes-clef » garantissant les risques d'accidents corporels dont les dirigeants pourraient être victimes.
- Une police d'assurance « stock et transit », couvrant le stockage et le transport des produits de la Société.

La définition de la politique d'assurances s'inscrit dans un souci d'efficacité, tant dans la négociation que dans la gestion des polices. C'est au regard du développement et de l'internationalisation des activités de la Société que la politique de gestion des risques devrait se poursuivre, en étroite cohérence avec l'évolution de ses activités.

3.6 FAITS MARQUANTS DE L'EXERCICE CLOS AU 31 DECEMBRE 2019 ET LITIGES EN COURS

3.6.1 SYNTHÈSE CHRONOLOGIQUE DES ÉVÉNEMENTS SIGNIFICATIFS DE L'EXERCICE 2019

3 janvier	Onxeo annonce l'identification de biomarqueurs prédictifs pour AsiDNA™™, son inhibiteur first-in-class de la réponse aux dommages de l'ADN
13 février	Onxeo présentera cinq études précliniques démontrant le profil unique d'AsiDNA™™ et illustrant son potentiel clinique en oncologie, au congrès annuel 2019 de l'Association Américaine de Recherche contre le Cancer
12 mars	Onxeo publie ses résultats annuels 2018 et fait le point sur ses activités
25 mars	Onxeo annonce la présentation de nouvelles données démontrant l'intérêt d'AsiDNA™™ au travers de 5 posters au congrès annuel 2019 de l'Association Américaine de Recherche contre le Cancer (AACR)
6 mai	Onxeo annonce le traitement du premier patient de DRIIV-1b, étude de phase 1b d'AsiDNA™™ en association avec des chimiothérapies
28 mai	Onxeo annonce les résultats finaux positifs de l'étude de phase 1 DRIIV-1 d'AsiDNA™™ dans les tumeurs solides avancées
7 juin	Onxeo renouvelle sa ligne de financement en fonds propres avec Nice & Green dans le cadre du financement de son activité et de sa stratégie
20 juin	Onxeo enrichit son portefeuille de produits avec OX401, un nouveau candidat optimisé qui entre en phase préclinique de preuve de concept
1 ^{er} juillet	Kepler Cheuvreux initie à l'achat la couverture d'Onxeo
25 juillet	Onxeo publie ses résultats financiers du 1 ^{er} semestre 2019 et fait le point sur ses activités
18 septembre	Onxeo annonce des résultats intermédiaires positifs de la première partie de l'étude DRIIV-1b évaluant AsiDNA™™ en association avec la chimiothérapie
14 octobre	Onxeo reçoit une notification d'intention de délivrance d'un nouveau brevet renforçant la protection en Europe des composés issus de sa plateforme platON™
15 octobre	Onxeo présentera les résultats finaux de l'étude de phase 1 DRIIV-1 d'AsiDNA™™ dans les tumeurs solides avancées au Congrès international sur les cibles moléculaires et les thérapeutiques anticancéreuses de l'AACR-NCI-EORTC
17 octobre	Onxeo, lauréat de l'appel à projets Innov'up Leader PIA, obtient un financement de 495 K€
4 novembre	Onxeo reçoit une notification de délivrance de l'Office américain des brevets et des marques pour un nouveau brevet protégeant l'association d'AsiDNA™™ avec tout inhibiteur de PARP dans le traitement du cancer
13 novembre	Onxeo annonce la publication des résultats d'une étude préclinique comparant l'efficacité et la toxicité d'olaparib et d'AsiDNA™™ dans le journal <i>Frontiers in Oncology</i>

Événements post-clôture

28 janvier	Onxeo présentera son inhibiteur de PARP de nouvelle génération, OX401, à l'occasion du PARP & DDR Inhibitors Summit 2020
29 janvier	Onxeo présentera son inhibiteur de PARP de nouvelle génération, OX401, à l'occasion du PARP & DDR Inhibitors Summit 2020
29 janvier	Onxeo conclut un accord de recherche clinique avec Gustave Roussy pour mener un essai clinique d'AsiDNA™™ dans le traitement du cancer de l'ovaire en récurrence
11 février	Onxeo conclut un accord de règlement amiable avec SpePharm et SpeBio
27 février	Onxeo présentera OX401, inhibiteur de PARP de nouvelle génération, au congrès européen ESMO-TAT 2020
27 mars	Onxeo publiera ses résultats annuels le 17 avril 2020
6 avril	Onxeo reçoit 6,6 M\$ en contrepartie de la concession des droits mondiaux exclusifs sur belinostat à Acrotech Biopharma LLC
17 avril	Onxeo publie ses résultats annuels 2019 et fait le point sur ses activités

Le texte intégral des communiqués peut être consulté sur le site internet de la Société (www.onxeo.com).

En 2019, les programmes de développement de la Société, ont avancé de manière significative et conformément aux prévisions, avec notamment la finalisation de l'étude de Phase 1 d'AsiDNA™ administré par voie systémique (DRIIV-1), l'initiation de l'étude DRIIV-1b d'AsiDNA™ en association avec la chimiothérapie, dont la première cohorte a déjà montré des signes encourageants, notamment en termes de durée de stabilisation de la maladie, et l'entrée dans le portefeuille d'OX401, composé innovant à l'intersection des domaines de la réponse aux dommages de l'ADN et de l'immunothérapie.

Les principales avancées opérationnelles et les changements organisationnels de la Société au cours de l'exercice 2019 sont résumés ci-après.

3.6.2 PROGRAMMES EN DEVELOPPEMENT

Le lecteur est invité à lire la section 5.1 pour une information détaillée sur les produits.

3.6.2.1 AsiDNA™

AsiDNA™ est un inhibiteur first-in-class de la réparation de l'ADN tumoral, basé sur un mécanisme original de leurre agoniste. La Société a activement poursuivi en 2019 le développement préclinique et clinique par voie systémique de ce candidat médicament, notamment en association avec d'autres traitements dans divers types de tumeurs solides, et a franchi plusieurs étapes majeures :

Dans le développement clinique d'AsiDNA™

- Onxeo a annoncé le 28 mai 2019 des résultats finaux positifs de l'étude de phase 1 **DRIIV-1** (DNA Repair Inhibitor administered IntraVenously) d'AsiDNA™ dans les tumeurs solides avancées avec l'atteinte des principaux critères de tolérance et d'activité, et la confirmation des résultats préliminaires annoncés en novembre 2018 : profil de tolérance favorable, dose maximale tolérée non atteinte, dose optimale active de 600 mg déterminée. Dans cette étude de phase 1 en monothérapie, AsiDNA™ a induit une forte activation intratumorale de sa cible DNA-PK confirmant ainsi son mécanisme d'action chez l'homme par voie systémique.
 - > Ces résultats ont été présentés le 27 octobre 2019 par l'investigateur principal de l'étude, le Pr C. Le Tourneau de l'Institut Curie, au Congrès international sur les cibles moléculaires et les thérapies anticancéreuses de l'AAO-NCI-EORTC, à Boston (États-Unis), lors d'une session de posters³.
- Le 6 mai 2019, la Société a annoncé le traitement du premier patient de **DRIIV-1b**, étude de phase 1b d'AsiDNA™ en association avec des chimiothérapies. DRIIV-1b est une extension de la phase 1 DRIIV-1. Cette nouvelle étude vise à évaluer la tolérance et l'efficacité d'AsiDNA™ à la dose active de 600 mg en association avec le carboplatine seul et avec le carboplatine plus le paclitaxel sur un nombre maximum de 18 patients atteints de tumeurs solides éligibles à ces traitements (cancer du poumon, du sein, de l'ovaire, de la tête et cou ...).
 - > Le 18 septembre 2019, Onxeo a annoncé des résultats positifs de la première partie de l'étude DRIIV 1b, évaluant AsiDNA™ en association avec le carboplatine seul, et le démarrage de la seconde partie de l'étude évaluant l'association d'AsiDNA™ avec carboplatine et paclitaxel chez des patients multi-traités, atteints de tumeurs solides métastasées, et dont la maladie progressait à l'inclusion. Deux patients sur les trois traités présentaient une maladie stabilisée sans progression tumorale. La durée de cette stabilisation a été supérieure à celles observées lors des lignes de traitement antérieures, ce qui constitue un signal positif de synergie d'AsiDNA™ avec cette chimiothérapie. La tolérance satisfaisante de l'association a permis la poursuite de l'étude avec le démarrage d'une seconde partie évaluant AsiDNA™ en association avec carboplatine et paclitaxel, un protocole de référence dans le traitement de nombreux cancers. Des résultats préliminaires de cette deuxième cohorte de six patients sont attendus mi- 2020.

En R&D

- Le 3 janvier 2019, la Société a annoncé l'identification de biomarqueurs prédictifs pour AsiDNA™, son inhibiteur first-in-class de la réponse aux dommages de l'ADN (DDR), ce qui permet d'envisager des

³ <https://www.onxeo.com/wp-content/uploads/2019/10/2019-eortc-poster-driiv-clt.pdf>

approches de médecine personnalisée, en monothérapie comme en association.

- Lors du Congrès annuel de l'AACR (American Association for Cancer Research), qui s'est tenu du 29 mars au 3 avril 2019 à Atlanta, États-Unis, la Société a présenté les résultats de cinq études précliniques démontrant le profil différencié d'AsiDNA™, inhibiteur first-in-class de la réponse aux dommages de l'ADN, renforçant son potentiel en clinique et mettant en évidence son mécanisme d'action unique :
 - AsiDNA™, un traitement ciblé sans résistance acquise
 - AsiDNA™ abroge la résistance acquise aux inhibiteurs de PARP
 - L'analyse moléculaire du mécanisme d'action d'AsiDNA™ apporte de nouveaux indices sur la régulation de la réponse aux dommages de l'ADN
 - Développement d'une stratégie de sélection des patients basée sur les biomarqueurs pour le traitement par AsiDNA™ (en collaboration avec l'Institut Curie)
 - AsiDNA™, un nouvel inhibiteur de la réparation de l'ADN pour sensibiliser des sous-types agressifs de médulloblastome (Institut Curie)
- Un article de recherche original, intitulé « Études précliniques comparant l'efficacité et la toxicité de l'inhibiteur de réparation de l'ADN olaparib et d'AsiDNA™ dans le traitement de tumeurs résistantes au carboplatine » a été publié dans le journal scientifique *Frontiers in Oncology* en novembre 2019, montrant que les deux traitements sont efficaces mais que seul AsiDNA™ retarde la résistance au carboplatine sans en augmenter la toxicité, sur la base d'études précliniques in-vivo.

Dans l'obtention de nouveaux brevets

La Société poursuit une politique active de protection industrielle d'AsiDNA™, notamment pour ses associations potentielles les plus prometteuses, et a obtenu le 4 novembre 2019 une notification de délivrance de l'office américain des brevets et des marques pour un nouveau brevet protégeant l'association d'AsiDNA™ avec tout inhibiteur de PARP dans le traitement du cancer. Les données précliniques ont en effet constamment démontré la capacité d'AsiDNA™ à prévenir et abroger la résistance à ces agents, qui limite leur efficacité. L'étude de l'association d'AsiDNA™ à un inhibiteur de PARP fait ainsi partie des priorités de développement clinique pour 2020.

Le 14 octobre 2019, Onxeo a aussi reçu une notification d'intention de délivrance pour l'Europe d'un nouveau brevet qui protège en particulier AsiDNA™ et des composés apparentés ainsi que leur application dans le traitement du cancer seuls ou en association avec d'autres traitements endommageant l'ADN tumoral.

AsiDNA™ possède le potentiel d'être utilisé dans un large spectre d'associations et de multiples indications, que la Société souhaite valoriser au travers de partenariats pour générer, à court comme à long terme, de nombreux catalyseurs de croissance et de valeur pour la Société et ses actionnaires.

3.6.2.2 OX401

AsiDNA™ est le premier composé issu de platON™, la plateforme d'oligonucléotides leurres d'Onxeo.

PlatON™ est une plateforme de chimie permettant de construire de nouvelles molécules au moyen de trois composants : l'oligonucléotide (un fragment double brin d'ADN), un lien entre les deux brins pour assurer la stabilité du fragment, et un vecteur visant à favoriser la pénétration cellulaire (une molécule de cholestérol dans le cas d'AsiDNA™).

Onxeo dispose avec platON™ des moyens d'enrichir son portefeuille de candidats médicaments très innovants tout en capitalisant sur son expertise et la connaissance accumulée dans le domaine des oligonucléotides et des mécanismes de réparation de l'ADN depuis plusieurs années.

Le 20 juin 2019, Onxeo a ainsi annoncé l'entrée en préclinique d'OX401, un nouveau candidat optimisé issu de sa plateforme platON™. Basé sur la technologie exclusive de leurre agoniste d'Onxeo, OX401 se positionne à la fois sur le domaine de l'inhibition de la réponse aux dommages de l'ADN (DDR), en agissant sur les PARP, et sur celui de l'immuno-oncologie, en activant la voie STING.

OX401 a été optimisé pour être un inhibiteur de PARP de nouvelle génération, avec une absence de résistance acquise et une spécificité plus importante pour les cellules cancéreuses. Par ailleurs, OX401 est

conçu pour induire une réponse immunitaire forte par activation de la voie STING. Les études précliniques d'OX401 in-vitro et in-vivo viseront notamment à valider son efficacité, seul et associé à un traitement par immunothérapie. Les résultats de ces études, attendus courant 2020, constitueront la preuve de concept préclinique de ce nouveau candidat.

Onxeo a aussi déposé en 2019 une demande de brevet visant à protéger OX401.

La Société est convaincue de l'important potentiel thérapeutique de sa technologie d'oligonucléotides leurres, notamment par interférence avec les signaux de réparation de l'ADN tumoral, et de l'innovation disruptive qu'elle représente, qui pourrait ouvrir la voie à un nouveau paradigme de traitement du cancer.

3.6.2.3 *Beleodaq® (belinostat)*

Belinostat est un inhibiteur d'histones déacétylases (HDACi). Sous sa forme injectable, belinostat était commercialisé aux États-Unis par Spectrum Pharmaceuticals (SPPI) sous le nom de Beleodaq® depuis 2014 dans le cadre d'une approbation conditionnelle de la FDA pour le traitement de 2ème ligne des patients atteints de lymphome à cellules T périphériques.

Le 1er mars 2019, Spectrum Pharmaceuticals (SPPI) a annoncé la conclusion de la vente de son portefeuille de sept produits d'hématologie/oncologie approuvés par la FDA, y compris Beleodaq®, à Acrotech Biopharma LLC, une filiale d'Aurobindo Pharma. Cette transaction n'a pas eu d'impact sur les activités et les résultats de Beleodaq® pour Onxeo en 2019.

3.6.3 FINANCEMENT

Utilisation de la ligne de financement en fonds propres mise en place le 15 juin 2018

La société a mis en place le 15 juin 2018 une ligne de financement en fonds propres avec la société Nice & Green, au bénéfice de laquelle elle a émis 4,7 millions de bons de souscriptions d'action, conformément à l'autorisation donnée par l'assemblée générale du 24 mai 2017. À fin mai 2019, la totalité des bons avaient été exercés, procurant à la Société un produit net total de 4,6 millions d'euros, dont 1,9 millions d'euros sur le premier semestre 2019.

Nouvelle ligne de financements en fonds propres mise en place le 7 juin 2019

Afin de poursuivre activement les programmes de R&D selon le calendrier prévu, et agissant sur délégation du Conseil d'Administration et conformément à la 20^{ème} résolution de l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires du 19 juin 2018⁴, la Société a mis en place avec la Société Nice & Green le 7 juin 2019, une nouvelle ligne de financement en fonds propres par émission d'actions nouvelles sur une période de 12 mois. Un total de 12 millions de bons de souscriptions d'action a été émis au bénéfice de l'investisseur, correspondant à un maximum de 12 millions d'actions. Sur la base d'un cours théorique de l'action Onxeo de 0,5 euros, ce financement devrait étendre l'horizon de trésorerie de la société jusqu'au 3ème trimestre 2020.

Les principales caractéristiques de cette ligne de financement en fonds propres sont décrites dans la note d'opération faisant partie du Prospectus sur lequel l'Autorité des marchés financiers (l'« AMF ») a apposé le visa n° 19-247 en date du 7 juin 2019. Le Prospectus est composé du document de référence 2018 d'Onxeo, enregistré auprès de l'AMF le 5 avril 2019 sous le numéro D.19-0282 et d'une note d'opération incluant le résumé du Prospectus.

Conformément aux termes de l'accord, Nice & Green, agissant en tant qu'investisseur spécialisé qui n'a pas vocation à demeurer au capital de la Société, s'est engagé, pour une période de 12 mois, à souscrire et exercer chaque mois à l'initiative d'Onxeo, un nombre de bons de souscription d'action correspondant à un financement mensuel de 850 milliers d'euros, dans la limite de 12 millions de bons attribués. Les actions seront émises sur la base de la moyenne des cours de bourse pondérée par les volumes sur les trois jours de bourse précédant chaque émission, diminuée d'une décote maximale de 5,0%.

⁴ Augmentation de capital réalisée avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres ou obligataire.

Dans l'hypothèse d'une utilisation en totalité de cette ligne de financement⁵, un actionnaire détenant 1,00% du capital d'Onxeo avant sa mise en place verrait sa participation passer à 0,82% du capital⁶. Onxeo conserve la possibilité de suspendre les tirages ou de mettre fin à cet accord à tout moment. Les actions nouvelles émises dans le cadre de cet accord seront admises aux négociations sur Euronext Paris et Nasdaq Copenhagen.

Par ailleurs, Nice & Green et Onxeo ont convenu de la poursuite du programme d'intéressement qui consiste en l'attribution en numéraire au profit de la Société d'une quote-part de la plus-value éventuelle que Nice & Green viendrait à réaliser lors de la cession des actions résultant de l'exercice des BSA.

Les montants perçus et à percevoir dans le cadre de ces deux opérations de financement sont affectés principalement à la poursuite des programmes de R&D de la Société et plus particulièrement au financement du développement clinique d'AsiDNA™ en combinaison avec d'autres agents anti-cancéreux et aux premières phases du développement préclinique et pharmaceutique d'OX401, ainsi que plus généralement au financement de l'activité de la Société.

Au 31 décembre 2019, 5 199 925 bons avaient été exercés, procurant à la Société un produit net total de 3 millions d'euros.

Obtention d'un financement de l'État français et de la Région Île-de-France dans le cadre d'un appel à projet

Le 17 octobre 2019, Onxeo a annoncé avoir signé un contrat de collaboration avec l'État français et la Région Île-de-France dans le cadre du programme Innov'up Leader PIA (Programme d'investissement d'avenir) doté d'un financement de 495 milliers d'euros.

Le programme, financé à parité entre l'État et la Région, vise à accélérer l'émergence de futurs leaders sur leur marché, pouvant prétendre à une envergure internationale et porteurs de projets d'innovation de rupture.

Ce financement sera dédié au développement d'un candidat médicament issu de la plateforme platON™ visant de nouvelles cibles thérapeutiques d'immuno-oncologie. La somme de 495 milliers d'euros, accordée par les partenaires publics pour le co-financement, représente 50% du montant total du projet et est composée d'une subvention de 330 milliers d'euros et d'une avance remboursable de 165 milliers d'euros. Elle est versée en deux tranches dont un premier versement à la signature de 247,5 milliers d'euros, encaissé sur l'exercice 2019.

3.6.4 GOUVERNANCE

Les informations détaillées sur la gouvernance se trouvent en sections 12, 13 et 14 du présent document, ainsi que dans le rapport sur le gouvernement d'entreprise inclus dans le rapport de gestion annexé au présent document.

Le 22 mai 2019, l'assemblée générale ordinaire des actionnaires a renouvelé pour trois ans les mandats de Mme Danièle Guyot-Caparros, et de MM. Jean-Pierre Bizzari et Jean-Pierre Kinet.

Le mandat de M. Joseph Zakrzewski, président du conseil d'administration, venait à échéance lors de cette assemblée générale.

Mme Danièle Guyot-Caparros a été nommée présidente du conseil d'administration à l'issue de cette assemblée qui a renouvelé son mandat. Elle est administrateur indépendant d'Onxeo et présidente du comité d'audit depuis juin 2013 et assure, depuis octobre 2015, la fonction d'administrateur référent, en charge des bonnes pratiques de gouvernance.

À la date du présent document, le conseil d'administration est composé de 8 membres, 4 hommes et 4 femmes, dont 6 membres indépendants.

⁵ Dans ce cas, 12 000 000 nouveaux titres seraient émis.

⁶ Sur la base des 55 537 251 actions composant le capital social d'Onxeo à la date du Prospectus

3.6.5 LITIGE AVEC LES SOCIÉTÉS SPEBIO ET SPEPHARM

Le 11 février 2020, Onxeo a conclu un accord en vue du règlement amiable (ci-après l'« Accord de règlement ») des procédures résiduelles dans le litige qui l'opposait depuis 2009 aux sociétés SpePharm et SpeBio B.V. Cette dernière est une joint-venture dirigée par SpePharm qui était dédiée à l'exploitation en Europe de Loramyc®, un produit cédé par Onxeo à Vectans Pharma en juillet 2017.

Deux procédures résiduelles restaient en suspens depuis la décision de la Cour d'appel de Paris en décembre 2018. D'une part, Onxeo avait formé un pourvoi de cette décision devant la Cour de cassation. D'autre part, la procédure engagée auprès de la Cour internationale d'arbitrage de la Chambre de commerce internationale (CCI), qui avait été suspendue dans l'attente des décisions des juridictions françaises, avait repris.

L'Accord de règlement comprend le renoncement immédiat, complet et final à ces deux dernières actions en cours, ainsi qu'à toutes revendications ou causes d'action futures entre les parties en lien avec leurs désaccords passés.

En contrepartie, Onxeo cède immédiatement à SpePharm à leur valeur nominale les parts qu'elle détient dans SpeBio, lui transférant ainsi sa part des liquidités de la joint-venture d'un montant d'environ 3,5 millions d'euros, et versera 15 à 20% des montants nets à percevoir dans le cadre d'accords commerciaux futurs relatifs aux actifs de R&D d'Onxeo, pour un montant total cumulé de 6 millions d'euros dans un délai de 4 ans soit au plus tard le 31 janvier 2024.

3.6.6 ÉVÉNEMENTS POSTÉRIEURS AU 31 DÉCEMBRE 2019

3.6.6.1 *Règlement amiable avec les sociétés SpePharm et SpeBio*

La signature de l'accord amiable de règlement du litige avec SpePharm et SpeBio B.V., annoncée le 11 février 2020, a les impacts comptables suivants dans les comptes consolidés au titre de l'exercice 2019 (en section 18.1 du présent Document d'enregistrement universel) :

- La comptabilisation d'une provision pour dépréciation des titres mis en équivalence d'un montant de 3,6 millions d'euros, en conséquence de la cession des actions SpeBio à leur valeur nominale.
- La comptabilisation d'une provision pour risques de 6 millions d'euros, correspondant aux versements additionnels liés aux futurs accords de licence de la Société.

La charge totale est inscrite au poste « autres produits et charges opérationnels ».

3.6.6.2 *Nouvel accord avec la société Acrotech Biopharma LLC*

Le 6 avril 2020, Onxeo a conclu des accords (ci-après « les Accords ») avec Acrotech Biopharma LLC, (ci-après « Acrotech »), une filiale détenue à 100 % par Aurobindo Pharma, qui étendent les droits d'Acrotech sur belinostat à tous les territoires qui n'étaient pas déjà sous licence, et lui transfèrent la propriété intellectuelle et le savoir-faire concernant belinostat sous toutes ses formes.

Onxeo a reçu un paiement unique de 6,6 M\$ d'Acrotech en échange de ces droits.

Ce nouveau contrat accorde à Acrotech une licence libre de redevance pour la forme IV de belinostat dans tous les autres territoires. Dans le cadre de cette transaction, l'accord de licence actuel d'Onxeo avec Pint Pharma pour l'Amérique du Sud, ainsi que les contrats avec Clinigen plc et iQone pour le programme d'accès contrôlé dit « Named Patient Program » dans certains pays européens, et les accords connexes, ont également été transférés à Acrotech.

Cet accord n'a aucune incidence sur l'accord de monétisation de redevances existant entre Onxeo et SWK Holdings, qui a été conclu en juin 2018, et ne concerne que les redevances et les paiements d'étape futurs sur les ventes de Beleodaq® dans les territoires initialement concédés sous licence à SPPI. Ces redevances et paiements d'étape continueront à être comptabilisés en chiffre d'affaires dans les comptes consolidés et à être affectés au remboursement des obligations détenues par SWK Holdings. Toute redevance ou tout paiement d'étape payable après remboursement des obligations reviendra à Acrotech.

Sur les 6,6 M\$ du contrat, un montant de 0,9 M€ sera utilisé pour payer les sommes dues en vertu de l'accord de règlement conclu avec SpePharm le 11 février 2020. Les fonds restants seront utilisés pour le programme de développement de médicaments dans le domaine de la réponse aux dommages de l'ADN de la Société et prolongeront la visibilité financière d'Onxeo jusqu'au deuxième trimestre 2021.

En conséquence de la transaction, Onxeo comptabilisera dans ses comptes consolidés au 31 décembre 2019 une provision pour dépréciation d'environ 13 M€, correspondant à la variation de la juste valeur des actifs incorporels de R&D relatifs au belinostat conformément aux normes IFRS.

3.6.6.3 Résultats 2019 et perspectives pour 2020

Le 17 avril 2020, la Société a présenté ses résultats pour l'exercice clos au 31 décembre 2019 et fait le point sur ses perspectives pour 2020, et en particulier sur l'impact potentiel de l'épidémie dite du Covid-19.

La trésorerie de 7,3 millions d'euros au 31 mars 2020, les 6,6 millions de dollars (soit 6 millions d'euros) reçus récemment d'Acrotech et le produit de la ligne de financement en fonds propres, procurent aujourd'hui à Onxeo une visibilité financière suffisante pour mener ses projets, et notamment ses programmes de développement clinique d'AsiDNA™ en association, jusqu'au deuxième trimestre 2021.

À partir du 12 mars 2020, la Société a mis en œuvre les mesures adaptées afin d'assurer la sécurité de ses employés et la continuité de ses activités dans le cadre des règles imposées par les autorités sanitaires et gouvernementales françaises. À la date de publication du communiqué, il n'est pas encore possible d'évaluer les délais que cette situation pourrait engendrer *in fine* sur les activités prévues ou en cours de la Société. Néanmoins, la Société a limité son exposition, son étude clinique stratégique REVocan étant actuellement en cours d'examen et n'étant pas en phase active, et une grande partie du programme préclinique étant réalisée en interne et étant en grande partie maintenue dans un cadre sanitaire strict. Si les mesures de confinement et l'impact du Covid-19 devaient s'étendre au-delà du 3^{ème} trimestre 2020, la situation serait réévaluée et ajustée.

4. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

4.1 RAISON SOCIALE ET NOM COMMERCIAL DE LA SOCIETE

La Société a pour dénomination sociale et commerciale : Onxeo.

Jusqu'en 2014, la dénomination sociale et commerciale de la Société était BioAlliance Pharma.

4.2 LIEU, NUMERO D'ENREGISTREMENT ET LEI DE LA SOCIETE

La Société est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro B 410 910 095. Son identifiant d'entité juridique (LEI) est 96950018AS30IUG0V528.

4.3 DATE DE CONSTITUTION ET DUREE DE VIE DE LA SOCIETE

La Société a été constituée le 8 février 1997 pour une durée de 99 ans à compter de son immatriculation au registre du commerce et des sociétés en date du 5 mars 1997 soit jusqu'au 5 mars 2096, sauf prorogation ou dissolution anticipée.

4.4 SIEGE SOCIAL ET FORME JURIDIQUE DE LA SOCIETE, LEGISLATION

À la date du Document d'enregistrement universel, la Société est une société anonyme à conseil d'administration régie par le droit français, et principalement soumise, pour son fonctionnement, aux articles L. 225-1 et suivants du Code de commerce.

Le siège social de la Société est situé au 49, Boulevard du Général Martial Valin – 75015 Paris. Les coordonnées de la Société sont les suivantes :

Téléphone : +33 (0) 1 45 58 76 00

Télécopie : + 33 (0) 1 45 58 08 81

Courriel : contact@onxeo.com

Site Internet : www.onxeo.com

Nous attirons l'attention du lecteur sur le fait que, sauf s'il en est disposé autrement au sein du Document d'enregistrement universel, les informations figurant sur le site internet de la Société ne font pas partie du Document d'enregistrement universel.

5. APERÇU DES ACTIVITÉS

Onxeo est une société de biotechnologie française au stade clinique, cotée sur les marchés Euronext Paris et Nasdaq Copenhagen, qui développe de nouveaux médicaments contre le cancer en ciblant les fonctions de l'ADN tumoral par des mécanismes d'action sans équivalent à ce jour dans le domaine de pointe de la réponse aux dommages de l'ADN (*DDR – DNA Damage Response*).

La Société se concentre sur le développement de composés novateurs ou disruptifs depuis la recherche préclinique (dite translationnelle) jusqu'aux preuves de concept cliniques chez l'homme, ce qui représente son savoir-faire et son domaine d'expertise et vise à mener ses programmes jusqu'aux points d'inflexion les plus créateurs de valeur et attractifs pour de potentiels partenaires.

Pour cela, la Société exploite le potentiel de platON™, sa plate-forme brevetée d'oligonucléotides leurres agonistes.

PlatON™ a vocation à élargir le portefeuille de produits de la Société en générant de nouveaux composés basés sur ce mécanisme de leurre et en capitalisant sur l'expertise que la Société a développée sur ce type d'oligonucléotides.

PlatON™ a déjà généré deux produits, en cours de développement préclinique ou clinique :

- AsiDNA™, un inhibiteur first-in-class de la réparation des cassures de l'ADN tumoral, basé sur un mécanisme de leurre agoniste, sans équivalent dans le domaine du DDR. AsiDNA™ a déjà été évalué avec succès dans un premier essai de phase 1 (DRIIM) dans le mélanome métastatique par administration locale (tolérance favorable, signal d'efficacité et suggestion d'un passage systémique) et est actuellement en cours de développement clinique pour le traitement par administration systémique d'autres tumeurs solides, notamment en association avec des « casseurs d'ADN » comme la chimiothérapie dans le but d'en augmenter l'efficacité ou avec des thérapies ciblées comme les inhibiteurs de PARP pour notamment prévenir ou stopper la résistance des tumeurs à ces traitements.
- Un nouveau composé, OX401, est entré en phase préclinique au 1er semestre 2019. Il se positionne comme un inhibiteur de PARP de nouvelle génération, conçu pour ne pas induire de résistance et pour activer la réponse immune.

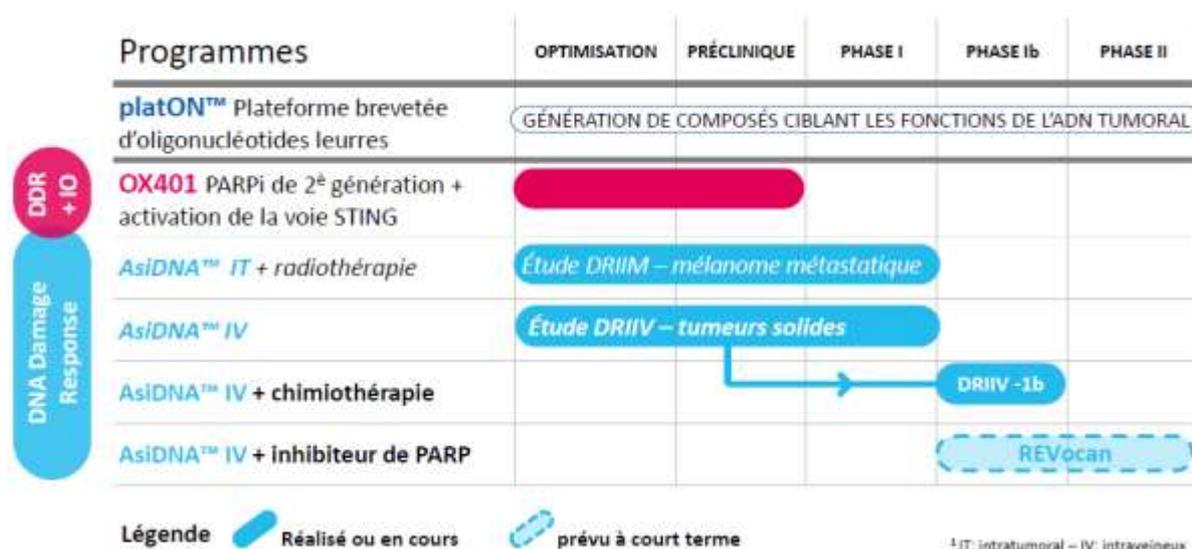
Par ailleurs, Onxeo possède également belinostat, un inhibiteur d'HDAC (épigénétique) qui dispose déjà d'une approbation conditionnelle par la FDA pour le traitement de 2ème ligne des patients atteints de lymphome à cellules T périphériques et qui est commercialisé aux États-Unis dans cette indication sous le nom de Beleodaq®.

Ce portefeuille, au travers d'approches thérapeutiques innovantes et à forte valeur scientifique, positionne Onxeo comme un acteur clé dans un des domaines les plus recherchés en oncologie.

Pour mettre en œuvre sa stratégie de croissance, la Société estime disposer d'actifs innovants et de compétences solides qui forment le socle de sa croissance future :

- Un profil de société de biotechnologie disposant d'un portefeuille de produits issus de technologies particulièrement prometteuses. Utilisés en monothérapie ou en association avec d'autres anticancéreux, ces programmes offrent des perspectives de développement sur différentes indications avec des besoins non satisfaits importants en oncologie.
- Une équipe scientifique et médicale hautement expérimentée, qui a su mener à plusieurs reprises des programmes jusqu'à l'enregistrement, en Europe et aux États-Unis. Cette équipe est emmenée par une équipe de direction et un conseil d'administration de haut-niveau, au profil et à l'expérience internationale.
- Un savoir-faire translationnel de pointe et l'expérience d'études cliniques menées en Europe et aux États-Unis, de collaborations avec les leaders d'opinion académiques et scientifiques au niveau international et de partenaires commerciaux internationaux.

Le pipeline à la date du présent Document d'enregistrement universel est détaillé dans le graphique ci-après :



5.1 PRODUITS EN DEVELOPPEMENT

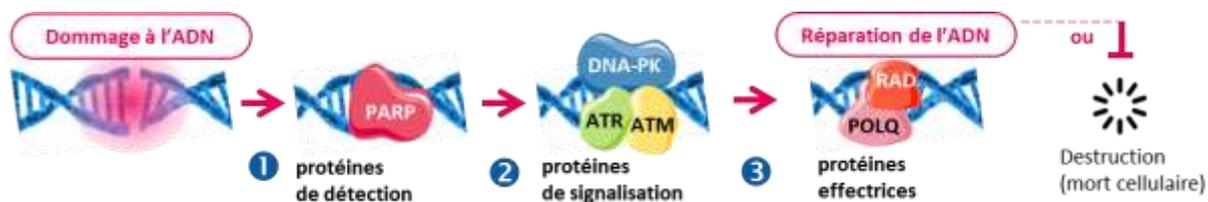
Onxeo développe des produits d'oncologie qui visent à perturber la réponse aux dommages de l'ADN des cellules tumorales (ou DDR pour *DNA Damage Response*).

L'approche thérapeutique ciblant la réponse aux dommages de l'ADN est un champ relativement nouveau en oncologie, dont l'importance a notamment été saluée par la communauté scientifique par l'attribution du Prix Nobel de chimie 2015 à trois chercheurs, pour leurs études des mécanismes de réparation de l'ADN. L'inhibition des mécanismes de réparation de l'ADN dans les cellules tumorales est aujourd'hui reconnue comme l'une des voies les plus prometteuses dans le traitement du cancer.

Elle est basée sur le fait que les cellules cancéreuses accumulent avec le temps et du fait de leur forte prolifération un certain nombre de dommages au niveau de l'ADN liés à des erreurs de réplication. Elles sont alors très dépendantes pour leur survie des mécanismes de réparation si bien qu'en inhibant ces mécanismes, on prive la cellule cancéreuse de toute capacité à réparer son ADN ce qui conduit inévitablement à sa mort par catastrophe mitotique.

La réponse aux dommages de l'ADN est une cascade d'événements cellulaires complexe qui s'articule, de manière très simplifiée, en trois temps :

1. la détection et l'identification des dommages avec des protéines « capteurs » ;
2. la signalisation avec des protéines enzymatiques dont le rôle est essentiel pour coordonner la réponse la plus appropriée (cette réponse peut être la réparation de la cassure d'ADN, mais elle peut aussi être l'activation de l'apoptose quand les dommages sont trop importants) ;
3. la réparation avec des protéines effectrices qui vont réparer de manière adéquate la molécule d'ADN (résection, réplication, insertion).



Actuellement, les médicaments ou candidats-médicaments qui sont développés dans le domaine du DDR ciblent des protéines particulières intervenant dans une voie de réparation par un mécanisme inhibiteur: ce sont des thérapies « ciblées », qui inhibent une protéine particulière, comme par exemple les inhibiteurs de PARP.

Au contraire, la Société s'appuie sur une plateforme propriétaires de leurres agonistes, platON™. Les composés de cette plateforme n'inhibent pas une protéine ou une voie de réparation spécifique mais sont

des agonistes qui sur-activent une ou plusieurs de ces cascades et les détournent de leur « vraie » cible, épuisant ainsi la cellule tumorale.

Ainsi, le premier candidat-médicament de la Société issu de cette plateforme, AsiDNA™, agit en amont de la cascade de réparation de l'ADN, en interférant avec les voies de réparation, en séquestrant les protéines nécessaires à l'initiation de la cascade de réponse (notamment PARP et DNA-PK), puis en les suractivant (agoniste), leurrant ainsi la cellule qui ne fera pas la différence entre un vrai signal de dommage/ appel à la réparation, et le faux signal induit par AsiDNA™.

Par ce double mécanisme de leurre et d'agoniste de l'ensemble du processus biologique naturel de réponse aux dommages de son ADN, la cellule tumorale ne peut pas développer de résistance en utilisant des voies de réparation alternatives, comme c'est le cas avec l'ensemble des thérapies ciblées.

La capacité d'AsiDNA™ de bloquer en amont l'ensemble des voies de réparation, sans laisser de possibilité pour la cellule de réparer son ADN, et sa propriété très particulière de ne pas induire de résistance, sont des points de différenciation majeure vis-à-vis de la concurrence.

5.1.1 ASIDNA™, UN PRODUIT « FIRST-IN-CLASS », SEUL AGONISTE EN DEVELOPPEMENT DANS LE DOMAINE DU DDR

AsiDNA™ est le premier produit d'une nouvelle classe de médicaments (« *first-in-class* ») issue de la technologie de leurre des voies de réparation de l'ADN tumoral (siDNA : *signal-interfering DNA*), mis au point par Marie Dutreix, directeur de recherche au CNRS et Jian-Sheng Sun, professeur au Muséum national d'Histoire Naturelle de Paris, et menés en grande partie dans les laboratoires du Professeur Dutreix à l'Institut Curie.

Les cellules cancéreuses ont perdu le contrôle de leur cycle de division cellulaire et ne peuvent stopper leur réplication. Elles sont donc particulièrement dépendantes de mécanismes de réparation robustes leur permettant de répondre aux altérations de l'ADN, causées spontanément dans le cas de certaines tumeurs génétiquement instables, ou résultant d'un traitement par agents génotoxiques (chimiothérapies ou radiothérapie par exemple), pour permettre leur réplication dans de bonnes conditions. Ces mécanismes de réparation contribuent à l'agressivité des cancers et à la résistance aux traitements.



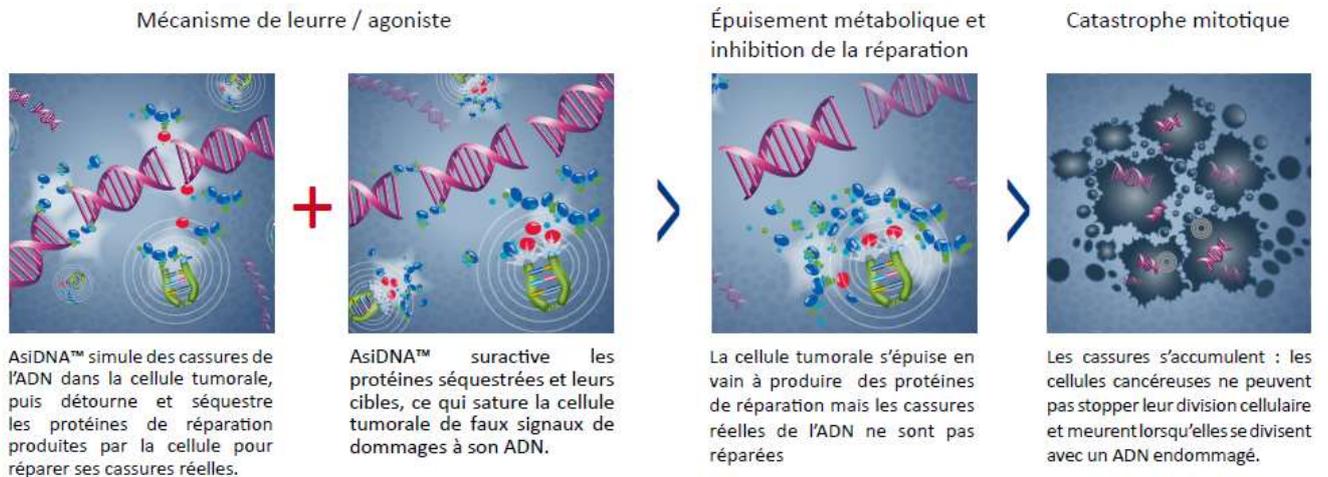
AsiDNA™ est un fragment d'ADN double-brin qui simule les cassures d'ADN dans la cellule tumorale (leurre) , puis capture et hyperactive (agoniste) les protéines nécessaires à la cascade d'événements cellulaires de la réponse aux dommages de l'ADN de la cellule tumorale (détection, signalisation et réparation : voir section 5.1.2), détournant ainsi ces protéines des véritables dommages et empêchant ainsi la réparation des vraies lésions de l'ADN, qu'elles soient endogènes ou induites par des traitements anticancéreux génotoxiques⁷.

Les cellules cancéreuses ayant perdu la capacité d'interrompre leur division cellulaire, elles poursuivent leur cycle de division mais avec un ADN où les dommages se sont accumulés faute de réparation, ce qui induit in fine la mort cellulaire. Les cellules saines, par opposition, ont conservé la capacité de suspendre leur division en attendant la disparition du produit de la cellule, et peuvent reprendre ensuite leur cycle de division.

AsiDNA™ est ainsi un inhibiteur global de la réponse aux dommages de l'ADN, agissant en amont de la cascade DDR sur de multiples protéines et voies de réparation, et actif indépendamment des mutations génétiques, sans induire de résistance dans les cellules tumorales

⁷ Quanz M, et al. *Clin Cancer Res* 2009 15:1308-1316 - Quanz M, et al. *PLoS ONE*. 2009 4(7) -Jdey W, et al. *Oin Can Res*. 2016;22

Ce mécanisme d'action de leurre agoniste, sans équivalent en oncologie, et ses conséquences sont illustrés de manière simplifiée ci-dessous.



De ce mécanisme original découle des propriétés très intéressantes voire inédites en oncologie, comme, par exemple, la surexpression - via le mécanisme d'agoniste - des protéines visées par les thérapies ciblées, qui pourrait expliquer la prévention ou l'abrogation de la résistance à ces traitements par AsidDNA™, ou encore l'épuisement métabolique des cellules résistantes aux traitements ciblés (drug-tolerant cells ou DTC), responsables des récives notamment dans le cancer du poumon⁸.

5.1.1.1 Programme préclinique

De nombreuses études in vitro et in vivo avec AsidDNA™, en monothérapie comme en association avec d'autres molécules ont montré son activité, sur différents types de tumeur et dans différentes procédures.

Depuis 2018 la Société s'est attachée à démontrer un certain nombre de propriétés clés pour AsidDNA™ aussi bien sur des lignées cellulaires (in vitro) que sur des modèles animaux (in vivo). Elle a confirmé la synergie avec une classe de médicaments dits « inhibiteurs de PARP (PARPi) in vitro et in vivo et a pu montrer une augmentation très significative de l'efficacité de l'association d'AsidDNA™ avec olaparib (un PARPi), dans un modèle de tumeur triple négatif du sein implantée chez la souris, par rapport à l'efficacité de chaque composé administré seul.

Onxeo a également confirmé qu'AsidDNA™, contrairement aux PARPi, n'induisait pas de résistance acquise mais, au contraire, que des traitements répétés avec AsidDNA™, à la fois in vitro et in vivo, conduisent à une sensibilité augmentée des cellules tumorales et des tumeurs. Ce résultat est en faveur d'une utilisation d'AsidDNA™ dans des thérapies de maintenance.

La Société a aussi démontré que des traitements répétés avec AsidDNA™ en association avec un inhibiteur de PARP ou du carboplatine inhibent l'apparition des résistances acquises pour ces deux types de molécules, suggérant qu'AsidDNA™ pourrait prolonger l'efficacité de ces thérapies.

Onxeo a également mené en 2018 une étude visant à rechercher des biomarqueurs prédictifs de la réponse tumorale à AsidDNA™. Pour cela, des études transcriptomiques ont été conduites sur des cellules tumorales traitées ou non avec AsidDNA™. Une signature transcriptomique d'AsidDNA™ a ainsi été déterminée. En utilisant cette signature dans des études bio-informatiques s'appuyant sur des bases de données publiques, il a été déterminé que la régulation négative de 6 gènes, tous codant pour des protéines impliquées dans la réparation de l'ADN, était corrélée à la réponse des tumeurs à AsidDNA™. Des expériences in vitro ont permis de confirmer cette corrélation.

En avril 2019, La Société a présenté les résultats de cinq de ces études précliniques démontrant le profil différencié d'AsidDNA™, renforçant son potentiel en clinique et mettant en évidence son mécanisme

⁸ <https://www.ladepeche.fr/article/2017/12/18/2706702-cancer-du-poumon-la-bataille-contre-les-rechutes.html>

d'action original, lors du Congrès annuel de l'ACR (*American Association for Cancer Research*), à Atlanta (Géorgie), États-Unis. Les présentations sous forme de posters s'intitulaient :

- AsiDNA™, un traitement ciblé sans résistance acquise

AsiDNA™ est le premier médicament antitumoral du domaine du DDR agissant comme un agoniste. Il provoque un fort signal d'alerte de présence de dommages à l'ADN. Cette étude démontre qu'une exposition à long terme de cellules cancéreuses à ce signal d'alerte ne favorise pas l'émergence d'une résistance à AsiDNA™. Au contraire, l'exposition répétée régule à la baisse les voies de réparation ciblées, état qui persiste pendant plusieurs mois après le traitement par AsiDNA™. Cette propriété est due au mécanisme d'action singulier d'AsiDNA™, qui simule un signal de lésion de l'ADN à travers une sur-activation (effet agoniste) des enzymes DNA-PK et PARP. Cette propriété n'est pas observée avec les autres inhibiteurs de réparation de l'ADN tels que les inhibiteurs de PARP olaparib et talazoparib qui, tous, induisent à terme une résistance. Un traitement de longue durée par AsiDNA™ fait au contraire diminuer la « vigilance » des cellules tumorales, ce qui améliore l'efficacité du produit. Ces résultats indiquent que les médicaments agonistes tels qu'AsiDNA™ peuvent entraîner une évolution des cellules tumorales avec une réduction de leur capacité à répondre lors de la signalisation de lésions sur leur ADN.

- AsiDNA™ abroge la résistance acquise aux inhibiteurs de PARP

Les inhibiteurs de PARP (PARPi) sont approuvés pour le traitement de cancers présentant une voie de recombinaison homologue déficiente. Malgré le succès de cette approche, la résistance à ces médicaments reste un problème clinique. Dans la présente étude, l'exposition de longue durée des cellules cancéreuses aux PARPi faisait apparaître une résistance dans l'ensemble des populations indépendantes testées, ce qui pose la question des bénéfices cliniques de la poursuite à long terme de la monothérapie avec PARPi. Il est intéressant de noter que les populations traitées par AsiDNA™ (2.5 µM - faible dose non cytotoxique) en association avec le talazoparib ou l'olaparib présentaient une probabilité sensiblement plus faible de résistance. De plus, AsiDNA™ permet de contrer partiellement la résistance au talazoparib chez les populations résistantes. Les résultats indiquent qu'AsiDNA™ pourrait permettre d'abroger et d'inverser la résistance acquise aux PARPi à travers la normalisation de l'expression et de l'activité des protéines impliquées.

- L'analyse moléculaire du mécanisme d'action d'AsiDNA™ apporte de nouveaux indices sur la régulation de la réponse aux dommages de l'ADN

Dans cette étude, les différentes étapes de l'activité d'AsiDNA™ ont été analysées. Les données montrent qu'AsiDNA™ inhibe la jonction d'extrémités non homologues de l'ADN (NHEJ) et la réparation des cassures double-brins de l'ADN par recombinaison homologue en empêchant le recrutement d'enzymes clés sur le site de la cassure. L'inhibition du recrutement des protéines impliquées dans la NHEJ est le premier événement et nécessite l'activité des PARP. L'inhibition des protéines de recombinaison homologue apparaît tardivement et dépend de l'activation de la DNA-PK. L'activation PARP induit un changement métabolique qui pourrait participer à l'activité antitumorale d'AsiDNA™. Ces résultats mettent en évidence le mécanisme d'action unique d'AsiDNA™ à travers l'activation de deux enzymes clés complémentaires impliquées dans la réponse aux lésions de l'ADN.

- Développement d'une stratégie de sélection des patients basée sur les biomarqueurs pour le traitement par AsiDNA™ (*en collaboration avec l'Institut Curie*)

Il reste très difficile d'évaluer et de prédire avec précision la réponse à un traitement anticancéreux. Les biomarqueurs de stratification apportent une aide précieuse pour identifier les patients les plus susceptibles de répondre à un médicament particulier, voire pour distinguer entre réponses précoces et réponses retardées. Dans cette étude, Onxeo a identifié une signature génétique permettant de prédire l'efficacité du traitement par AsiDNA™ chez les patients. AsiDNA™ est actuellement en essai clinique et une validation rapide du groupe de gènes les plus sensibles est possible, en vue de développer une stratégie de sélection des patients basée sur les biomarqueurs pour le traitement par AsiDNA™.

- AsiDNA™, un nouvel inhibiteur de la réparation de l'ADN pour sensibiliser des sous-types agressifs de médulloblastome (*Institut Curie*)

Le médulloblastome est une tumeur du cervelet, et constitue la tumeur cérébrale maligne la plus courante chez l'enfant. On observe souvent une mortalité importante liée au traitement. Il importe donc

d'améliorer l'efficacité du traitement pour les sous-groupes les plus agressifs ainsi que de réduire la mortalité liée au traitement pour l'ensemble des sous-groupes. Dans cette étude, aucune augmentation de la toxicité après irradiation n'a été observée avec AsiDNA™. In vivo, AsiDNA™ seul améliore sensiblement les taux de survie ($p=0.005$) et l'efficacité de la radiothérapie. En association avec la radiothérapie, AsiDNA™ permet de retarder la croissance des tumeurs et d'améliorer le taux de survie par rapport à la radiothérapie seule.

En novembre 2019, un article de recherche originale, intitulé « Études précliniques comparant l'efficacité et la toxicité des inhibiteurs de réparation de l'ADN olaparib et AsiDNA dans le traitement de tumeurs résistantes au carboplatine » a été publié dans le journal scientifique *Frontiers in Oncology*. Cette publication présente les résultats d'études précliniques in vivo montrant la capacité d'AsiDNA™ à retarder l'apparition de résistance au carboplatine sans accroître sa toxicité, une propriété cruciale qui n'avait jamais été observée auparavant chez d'autres agents anticancéreux, y compris olaparib. En outre, les expérimentations ont confirmé le profil de tolérance satisfaisant d'AsiDNA™.

Enfin, la Société, dans le cadre d'une collaboration scientifique avec le Centre de recherches en cancérologie de l'Oncopole de Toulouse, a réalisé des études précliniques montrant la capacité d'AsiDNA™ à cibler spécifiquement les cellules cancéreuses tolérantes aux médicaments (DTC ou cellules persistantes) impliquées dans la résistance aux thérapies ciblées, et en particulier, dans la résistance aux inhibiteurs de kinases. Ces nouveaux résultats qui renforcent le socle d'évidence préclinique de la capacité d'AsiDNA™ à prévenir la résistance aux inhibiteurs de la tyrosine kinase⁹ et à inverser la résistance aux inhibiteurs de PARP ont été acceptés pour présentation au Congrès annuel de l'ACR (*American Association for Cancer Research*), initialement prévu fin avril 2020 et reporté en raison de l'épidémie du Covid-19.

5.1.1.2 Programme clinique

Un premier essai clinique de phase 1/2a (**DRIM**) d'AsiDNA™ en association avec la radiothérapie a été conduit chez des patients atteints de mélanome métastatique et ses résultats publiés en 2016¹⁰. Cette étude avait pour objectif d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique du produit. Elle a rempli ses objectifs en démontrant, chez 23 patients, une bonne tolérance (pas de toxicité limitant la dose, pas d'atteinte de la dose maximale tolérée) et également montré de premiers signaux d'efficacité (réponse objective 59%, réponse complète 30%, vs. moins de 10% avec la radiothérapie seule dans la littérature).

De plus, l'étude DRIM a mis en évidence un passage systémique d'AsiDNA™, bien que son administration ait été locale. La Société a donc, à ce jour, décidé de se concentrer sur le développement d'AsiDNA™ par voie systémique, pour pouvoir traiter des tumeurs solides internes, qui constituent le potentiel de marché le plus large en oncologie.

- Étude de phase 1 DRIIV

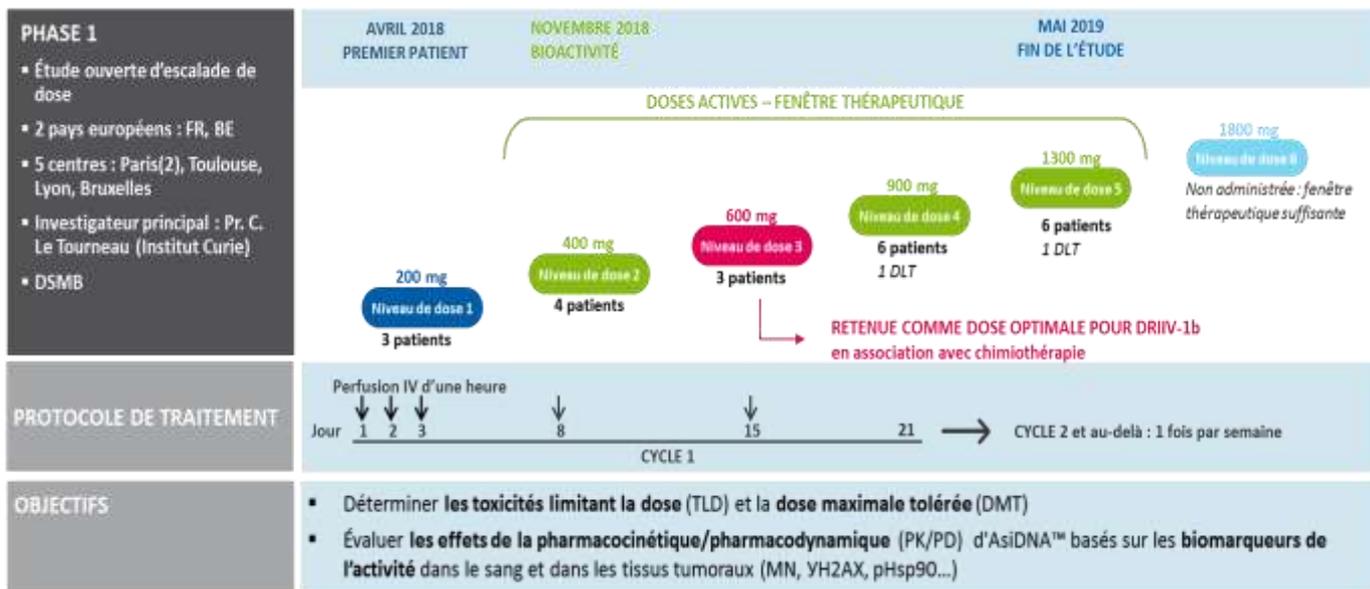
La soumission du dossier d'autorisation d'une nouvelle étude de phase 1 d'AsiDNA™ par voie systémique (intraveineuse) a ainsi été faite en décembre 2017 auprès des autorités sanitaires belges et françaises et auprès des comités d'éthique des centres cliniques concernés et Onxeo a annoncé en avril 2018 avoir recruté et mis sous traitement le premier patient de l'étude clinique de phase 1 DRIIV (*DNA Repair Inhibitor administered IntraVenously*) d'AsiDNA™ par voie intraveineuse.

DRIIV-1, étude de phase 1 en escalade de dose d'AsiDNA™ par voie intraveineuse, visait à évaluer le profil de toxicité ainsi que la pharmacocinétique et la pharmacodynamique via des biomarqueurs d'activité intratumorale. DRIIV-1 a été conduite dans 4 centres en France et en Belgique sur 22 patients adultes atteints de cancers métastatiques et en échec ou en progression après un ou plusieurs traitements standards.

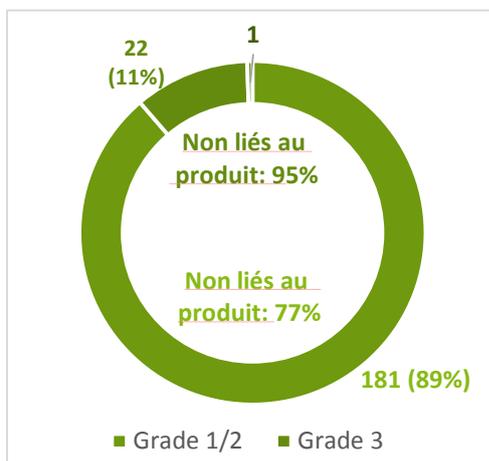
L'illustration ci-dessous résume la conception de l'étude DRIIV-1 :

⁹ Voir Glossaire en section 22 du présent document.

¹⁰ Le Tourneau et al. *Br J Cancer*. 2016 May 24;114(11):1199-205



En mai 2019, Onxeo a annoncé des résultats positifs de l'étude DRIIV.



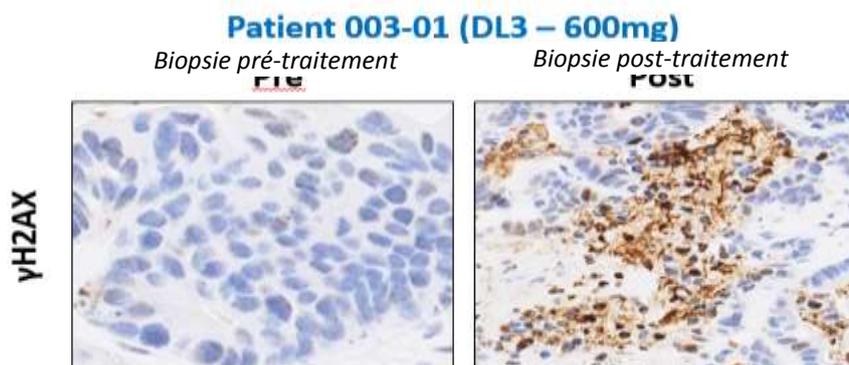
Événements indésirables dans DRIIV

Un total de 22 patients atteints de tumeurs solides avancées ont reçu 153 perfusions d'AsiDNA™. Cinq niveaux de dose (de 200 à 1 300mg) ont été testés sur les six prévus. Il a été jugé inutile de tester la sixième dose (1 800mg). En effet, la fenêtre thérapeutique entre la 1^{ère} dose active de 400mg et la plus haute dose testée de 1 300mg a été considérée comme suffisante.

Dans l'ensemble, les experts du DSMB (*Data Safety Monitoring Board*) ont jugé que le profil de tolérance d'AsiDNA™ était très favorable, avec 89% des événements indésirables liés au produit de grade 1 ou 2, non-spécifiques.

La dose maximale tolérée (MTD) n'a pas été atteinte.

De plus DRIIV a permis de démontrer l'activité systémique d'AsiDNA™ au travers d'une forte activation de ses cibles, comme en témoigne l'augmentation significative de deux biomarqueurs intra-tumoraux de DNA-PK, le γH2AX et le pHSP90., et la diminution d'un biomarqueur de prolifération tumorale dans les biopsies tumorales dès le cycle 2 de traitement avec AsiDNA™, par comparaison aux biopsies de référence (prétraitement).



Activation de la cible DNA-PK dans les cellules tumorales

La dose de 600mg a été jugée optimale pour le développement d'AsiDNA™ en association avec une chimiothérapie (carboplatine puis carboplatine plus paclitaxel) qui a commencé au début du mois de mai 2019 avec le premier patient traité dans l'essai de phase 1b, DRIIV-1b.

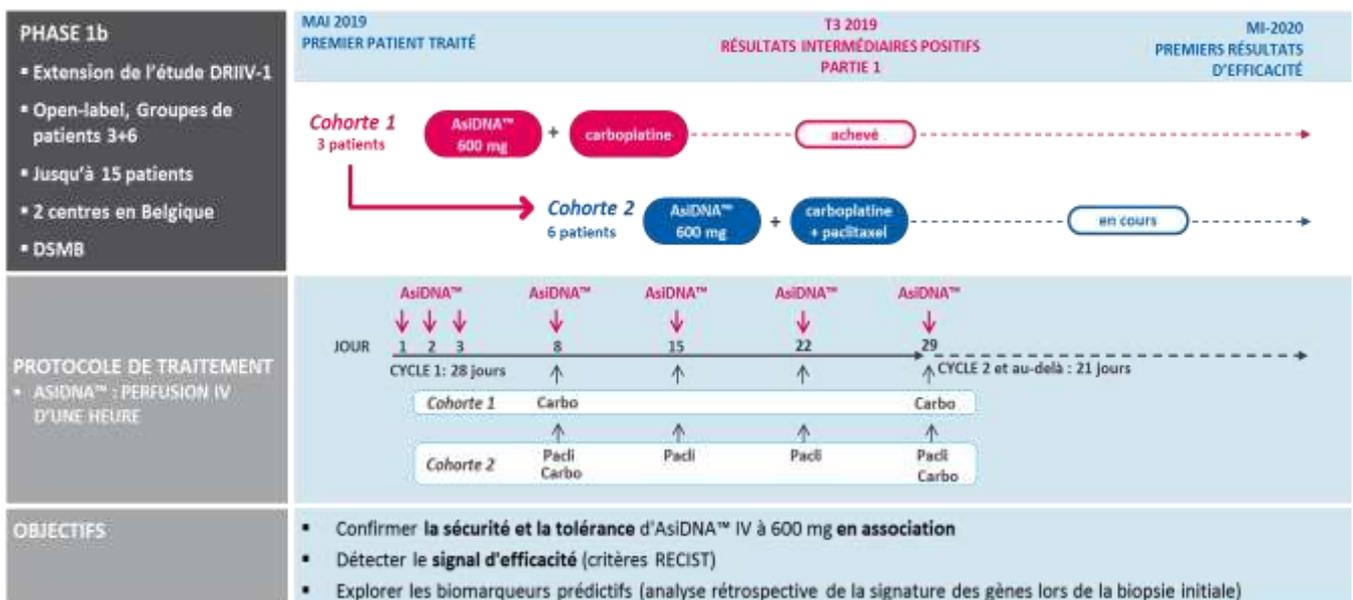
Les résultats de DRIIV ont été présentés par l'investigateur principal de l'étude, le Pr C le Tourneau de l'institut Curie lors d'une session de posters le 27 octobre 2019 à l'occasion du Congrès international sur les cibles moléculaires et les thérapeutiques anticancéreuses de l'AACR-NCI-EORTC, à Boston (États-Unis).

- Étude de phase 1b DRIIV-1b

Sur la base des résultats de l'étude DRIIV, la Société a annoncé le 6 mai 2019 le traitement du premier patient de DRIIV-1b, étude de phase 1b d'AsiDNA™ en association avec des chimiothérapies.

DRIIV-1b vise à évaluer la tolérance et l'efficacité d'AsiDNA™ à la dose de 600 mg en association avec le carboplatine et avec le carboplatine plus le paclitaxel sur un nombre maximum de 18 patients atteints de tumeurs solides éligibles à ces traitements. L'efficacité de ces associations est évaluée toutes les 6 à 8 semaines par imagerie médicale (critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides - RECIST). L'étude se déroule dans deux centres en Belgique.

L'illustration ci-dessous résume la conception de l'étude DRIIV-1 et son statut à la date du présent Document d'enregistrement universel :



Les résultats préliminaires positifs de la première cohorte de 3 patients ont été communiqués en septembre 2019. Chez ces patients ayant déjà subi 3 lignes de traitement ou plus et dont la tumeur progressait à l'inclusion, une bonne tolérance de l'association d'AsiDNA™ au carboplatine a été observée, et il n'y a pas eu de toxicité limitant la dose (DLT : Dose-Limiting Toxicity).

Pour 2 patients sur les 3 (souffrant d'un cancer du sein triple négatif en 6^{ème} ligne de traitement et d'un cancer du poumon non à petites cellules en 3^{ème} ligne de traitement), il a été observé une stabilisation de la maladie pour respectivement 5 mois et demi et 10 mois, des durées de stabilisation sensiblement plus longues que celles observées avec toutes les lignes de traitement antérieures.

À la date du présent Document d'enregistrement universel, l'étude se poursuit et les principaux résultats de la deuxième cohorte sont attendus en 2020.

- Étude de phase 1b/2 REVocan

Le 27 janvier 2020, Onxeo a conclu un accord de recherche clinique avec Gustave Roussy, le premier centre européen de lutte contre le cancer, afin de mener l'étude REVocan¹¹ de phase 1b/2 ayant pour objectif d'évaluer l'effet d'AsiDNA™, l'inhibiteur « first-in-class » de la réparation de l'ADN tumoral

¹¹ **REVocan**= REV (RÉVersion de la résistance) – OC (du cancer de l'ovaire) – A (avec AsiDNA™) – N (et Niraparib)

d'Onxeo, sur la résistance acquise au niraparib, un inhibiteur de PARP (PARPi), dans le cadre de son indication approuvée dans le traitement d'entretien de deuxième ligne du cancer de l'ovaire en récidive.

Cette étude vise à démontrer que l'ajout d'AsiDNA™ permet d'abroger la résistance tumorale aux inhibiteurs de PARP, ce qui conduirait à améliorer la survie sans progression de la maladie des patientes.

Gustave Roussy et Onxeo ont collaboré sur la conception de l'essai clinique multicentrique REVocan, que Gustave Roussy soumettra en qualité de promoteur à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et à un comité d'éthique au cours des prochaines semaines, dans l'objectif de commencer à recruter des patients mi- 2020 et obtenir des résultats préliminaires fin 2020/ début 2021.

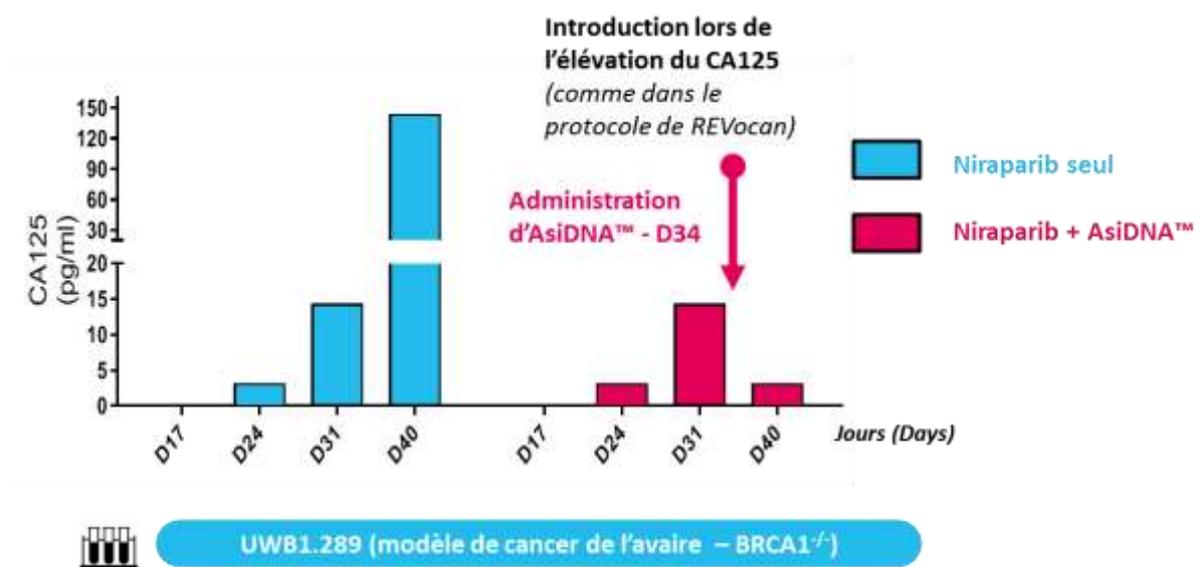
En effet, les patientes de l'étude sont recrutées après avoir déjà reçu au moins 6 mois de traitement par niraparib, au moment de l'élévation d'un marqueur prédictif de résistance, le CA 125¹². Ce marqueur, spécifique au cancer de l'ovaire, est reconnu par la FDA et l'EMA comme un précurseur d'une progression tumorale sous quelques semaines, confirmable par imagerie.

L'objectif primaire de l'étude, au-delà de la tolérance de l'association, est la diminution de ce marqueur et est donc atteignable dans un délai bref. L'atteinte de cet objectif constituerait la preuve de concept de l'effet d'AsiDNA™ sur la résistance à un PARPi. L'objectif secondaire est l'efficacité mesurée par la durée de survie sans progression de la maladie et, à plus long terme, la survie globale.

Le niraparib a retardé de manière significative la progression du cancer chez les patientes avec et sans mutation du gène *BRCA*¹³, mais l'efficacité du traitement diminue avec le temps car les tumeurs établissent de nouvelles voies de réparation et résistent au traitement.

Dans les études précliniques, AsiDNA™ a systématiquement montré sa capacité à empêcher ou à abroger la résistance acquise des tumeurs aux inhibiteurs de PARP, quelles que soient les mutations tumorales et même lorsque la résistance est déjà présente.

L'étude préclinique illustrée ci-dessous¹⁴ reproduit les conditions du protocole de l'étude REVocan (administration d'AsiDNA™ à partir de l'élévation du CA 125) et montre clairement l'effet sur la résistance que l'étude vise à démontrer en clinique.



Lors de l'annonce de REVocan, le docteur Patricia Pautier, oncologue, chef du comité Cancers gynécologiques à Gustave Roussy, et investigateur principal de cette étude, a déclaré qu'il s'agissait d'une

¹² CA 125 : Cancer Antigen 125

¹³ Mansoor R. Mirza, M.D et. al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer *N Engl J Med* 2016; 375:2154-2164

¹⁴ Données internes Onxeo

étude originale de preuve de concept de réversion du mécanisme de résistance à une classe thérapeutique majeure et conclu que cette première étude, labellisée par le groupe ARGAGY-GINECO, si elle est positive, peut ouvrir la voie à d'autres essais d'associations avec cette classe thérapeutique dans le cancer de l'ovaire mais aussi dans d'autres pathologies, et offrir aux patients qui bénéficient de ces traitements une opportunité supplémentaire de contrôle de leur maladie.

- Autres études en projet

Compte tenu des besoins médicaux élevés que représente la résistance aux traitements anti-cancéreux, en particulier aux thérapies ciblées (voir section 5.2 du présent document), et des propriétés originales d'AsiDNA™ sur l'abrogation ou la prévention de cette résistance, la Société poursuit ses réflexions pour entamer, en fonction des financements disponibles, d'autres études d'AsiDNA™ dans de nouvelles associations et indications.

5.1.2 OX401, NOUVEAU PRODUIT EN PRECLINIQUE

AsiDNA™ est la première molécule first-in-class brevetée issue d'une plateforme de chimie d'oligonucléotides « leurres agonistes » que la Société a baptisée platON™ et présentée en octobre 2017. Les composés de cette plateforme sont construits sur la base d'une séquence d'oligonucléotides doubles brins, d'une molécule liante et, le cas échéant, d'une molécule favorisant la pénétration intracellulaire.

Chacun de ces trois composants est modifiable pour générer divers composés exprimant différentes propriétés et/ou activités, avec la caractéristique commune de cibler des fonctions de l'ADN tumoral à travers un mécanisme de leurre/agoniste.

OX401 est le 2^{ème} candidat médicament issu de platON™. Il a été conçu en capitalisant sur l'expertise d'Onxeo en matière d'oligonucléotides agissant comme leurres agonistes et présente des propriétés très originales :

- Au cours de son optimisation, OX401 a montré sa capacité à inhiber la réponse aux dommages causés à l'ADN en agissant sur les protéines PARP.
- Parallèlement, OX401 active la voie STING, un domaine de recherche récent et prometteur en immuno-oncologie, ce qui le rend éligible à des associations avec des agents d'immuno-oncologie tels que les inhibiteurs de points de contrôle.

Si l'intérêt clinique des inhibiteurs de PARP est maintenant parfaitement établi (voir section 5.2.1 du présent Document d'enregistrement universel), cette classe présente toujours un certain nombre de facteurs limitants, et en particulier le phénomène d'apparition relativement rapide de résistance. Son mécanisme d'action de leurre agoniste positionne OX401 comme un inhibiteur de PARP de nouvelle génération qui ne devrait pas présenter ces limites, mais au contraire proposer une absence de résistance acquise et une spécificité plus importante pour les cellules cancéreuses.

OX401 est aussi conçu pour induire une réponse immunitaire forte par activation de la voie STING. L'activation de la voie STING est une voie de recherche prometteuse et en plein essor en immuno-oncologie, mais les molécules actuelles sont confrontées à des difficultés, notamment en termes de toxicité.

Une demande de brevets a été déposée, afin de protéger les droits de propriété industrielle d'Onxeo sur OX401, seul et en association avec des agents d'immuno-oncologie.

OX401 fait actuellement l'objet d'études précliniques de preuve de concept, seul et en association avec des traitements immuno-oncologiques.

Ce nouveau candidat a été présenté pour la première fois à la communauté scientifique lors du *PARP & DDR Inhibitors Summit* le 29 janvier 2020 à Boston (États-Unis).

Les études précliniques in-vitro acceptées pour présentation à l'ESMO-TAT en mars 2020 ont notamment montré que OX401 lie PARP avec une grande affinité et l'hyperactive, la détournant de son véritable rôle dans les cellules cancéreuses.

En conséquence, OX401 inhibe la réparation de l'ADN en séquestrant PARP, ce qui entraîne une accumulation cytoplasmique de fragments de chromatine, l'activation de l'immunité innée et la

potentialisation de la réponse immunitaire antitumorale dépendante des lymphocytes T. De plus, l'hyperactivation soutenue de PARP induite par OX401 entraîne une consommation rapide de NAD¹⁵ (en dessous du seuil de viabilité).

Grâce à ces propriétés sans précédent sur la réparation de l'ADN et l'immunité innée, auxquelles s'ajoutent des effets métaboliques majeurs, OX401 présente une cytotoxicité tumorale puissante et sélective sans émergence de résistance.

5.1.3 BELINOSTAT ET BELEODAQ® (BELINOSTAT PAR VOIE INTRAVEINEUSE)

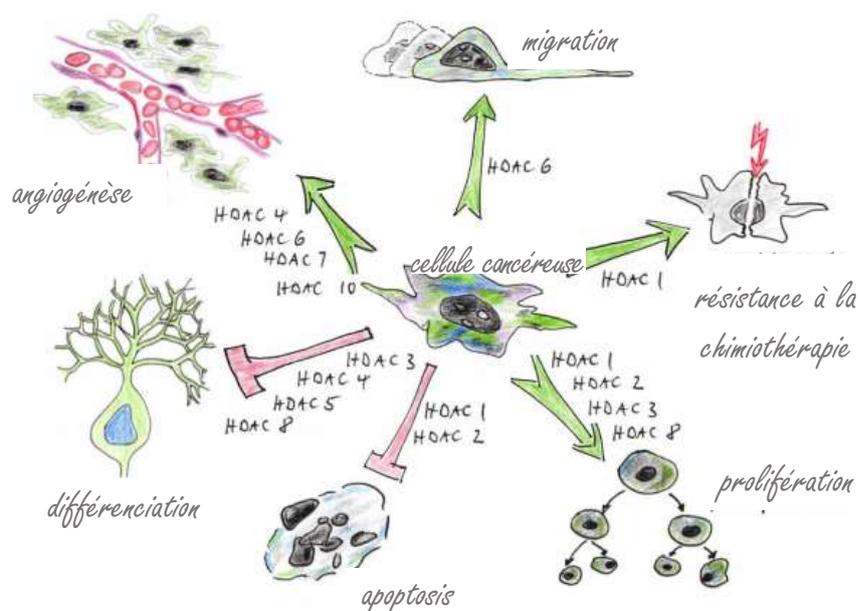
Belinostat est un inhibiteur d'histone-déacétylases (HDACi) qui, par un processus enzymatique (acétylation), tend à normaliser les dysfonctions génétiques caractéristiques des cellules cancéreuses.

Il agit par inhibition de ces enzymes (HDAC), notamment impliquées dans la prolifération cellulaire.

Grâce à leur action pléiotropique, les HDACi peuvent cibler simultanément plusieurs voies cruciales pour la survie de la cellule cancéreuse.

Dans les études précliniques, les HDACi ont déjà démontré une activité antinéoplasique in vitro et in vivo, ainsi qu'une synergie avec d'autres agents anticancéreux en provoquant la mort des cellules cancéreuses et l'inhibition de la croissance tumorale^{16,17}.

Belinostat agit sur plusieurs types d'HDAC (HDAC 1, 2, 3, 6) lui conférant ainsi un potentiel d'activité sur différents processus du développement d'une tumeur, comme illustré¹⁸ ci-dessous.



Spectrum Pharmaceuticals, puis Acrotech Biopharma LLC

Dans le cadre d'un accord de collaboration et de licence conclu en 2010, Spectrum Pharmaceuticals (SPPI) a co-développé Beleodaq® en partenariat avec la Société et était en charge de sa promotion auprès des spécialistes en oncologie et hématologie aux États-Unis.

Le 17 janvier 2019, Spectrum Pharmaceuticals a signé un accord avec la Société Aurobindo et sa filiale aux États-Unis, Acrotech, prévoyant la cession à Acrotech de plusieurs de ses produits d'hématologie/

¹⁵ Co-enzyme impliquée dans le métabolisme cellulaire

¹⁶ Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2006; 5(9):769-84

¹⁷ Minucci S, Pelicci PG. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(1):38-51

¹⁸ adapté de Olaff, Witt et al., *Cancer Letters* 277 (2009) 8-21

oncologie dont Beleodaq®. Le 1^{er} mars 2019, Spectrum Pharmaceuticals a annoncé la conclusion de la vente de son portefeuille de sept produits d'hématologie/oncologie approuvés par la FDA, y compris Beleodaq®, à Acrotech Biopharma LLC.

Le 6 avril 2020, Onxeo a conclu des accords (ci-après « les Accords ») avec Acrotech Biopharma LLC, (ci-après « Acrotech »), une filiale détenue à 100 % par Aurobindo Pharma, qui étendent les droits d'Acrotech sur belinostat à tous les territoires qui n'étaient pas déjà sous licence, et lui transfèrent la propriété intellectuelle et le savoir-faire concernant belinostat sous toutes ses formes.

Onxeo a reçu un paiement unique de 6,6 M\$ d'Acrotech en échange de ces droits.

Ce nouveau contrat accorde à Acrotech une licence libre de redevance pour la forme IV de belinostat dans tous les autres territoires. Dans le cadre de cette transaction, l'accord de licence actuel d'Onxeo avec Pint Pharma pour l'Amérique du Sud, ainsi que les contrats avec Clinigen plc et iQone pour le programme d'accès contrôlé dit « *Named Patient Program* » dans certains pays européens, et les accords connexes, ont également été transférés à Acrotech.

Cet accord n'a aucune incidence sur l'accord de monétisation de redevances existant entre Onxeo et SWK Holdings, qui a été conclu en juin 2018, et ne concerne que les redevances et les paiements d'étape futurs sur les ventes de Beleodaq® dans les territoires initialement concédés sous licence à SPPI. Ces redevances et paiements d'étape continueront à être comptabilisés en chiffre d'affaires dans les comptes consolidés et à être affectés au remboursement des obligations détenues par SWK Holdings. Toute redevance ou tout paiement d'étape payable après remboursement des obligations reviendra à Acrotech.

Sur les 6,6 M\$ du contrat, un montant de 0,9 M€ sera utilisé pour payer les sommes dues en vertu de l'accord de règlement conclu avec SpePharm le 11 février 2020. Les fonds restants seront utilisés pour le programme de développement de médicaments dans le domaine de la réponse aux dommages de l'ADN de la Société et prolongeront la visibilité financière d'Onxeo jusqu'au deuxième trimestre 2021.

En conséquence de la transaction, Onxeo comptabilisera dans ses comptes consolidés au 31 décembre 2019 une provision pour dépréciation d'environ 13 M€, correspondant à la variation de la juste valeur des actifs incorporels de R&D relatifs au belinostat conformément aux normes IFRS.

Pour mémoire :

En février 2014, la FDA (*Food and Drug Administration*) a octroyé la recevabilité du dossier d'enregistrement américain de Beleodaq® assortie d'une revue prioritaire, programme d'enregistrement permettant l'approbation conditionnelle d'un médicament destiné au traitement d'une maladie mettant en jeu le pronostic vital, sur la base d'éléments prédictifs d'un bénéfice clinique. Cette recevabilité a déclenché le versement d'un montant de 10 millions de dollars par Spectrum Pharmaceuticals, ainsi que l'octroi d'un million d'actions Spectrum à la Société. En juillet 2014, Beleodaq® a obtenu l'AMM par la FDA pour le traitement du lymphome à cellules-T périphérique. Cet enregistrement est fondé sur les résultats de l'étude clinique de phase 2 BELIEF qui a inclus 129 patients atteints de lymphome à cellules T périphérique, résistant ou en rechute après au moins un premier traitement par voie systémique. Depuis août 2014, les équipes de Spectrum Pharmaceuticals ont effectué la promotion de Beleodaq® auprès des hématologues, générant les premiers chiffres de ventes au cours du second semestre 2014, et amorçant ainsi, pour le Groupe, le flux des royalties. Un second paiement d'étape de 25 millions d'USD a été versé au Groupe en novembre 2014, à la suite de l'obtention de l'enregistrement du produit par la FDA.

Pour répondre aux exigences de la FDA dans le cadre de l'AMM conditionnelle obtenue en 2014, Spectrum Pharmaceuticals prépare une étude clinique de phase 3 qui permettrait d'étendre l'indication de belinostat à la première ligne de traitement du PTCL. Spectrum Pharmaceuticals, en tant que détenteur de l'autorisation de commercialisation aux États Unis, sera le promoteur de cette étude.

Au préalable, une étude d'évaluation de la tolérance de l'association Beleodaq® + CHOP a été réalisé (phase 1) (belinostat plus cyclophosphamide, hydroxydaunorubicine, oncovin, et prednisone) par Spectrum et les résultats publiés en décembre 2015 lors du 57^{ème} Congrès Annuel de l'ASH.

Outre le fait que la dose maximale tolérée a été trouvée (1000 mg/m², soit la même dose que celle autorisée en monothérapie), le Groupe a annoncé des résultats prometteurs en terme de réponse avec 86% de réponse globale et 67 % de réponse complète.

Le démarrage de cet essai clinique de phase 3 reste encore conditionné à la réalisation de la même étude de recherche de dose et de tolérance de l'association Folutyn + CHOP, Folutyn étant l'autre produit de Spectrum dans le PTCL pour lequel la FDA a également donné une AMM conditionnelle et qui devrait donc être inclus dans la même phase 3 confirmatoire que Beleodaq®.

Pint Pharma

En 2016, la Société a signé un accord de licence avec Pint Pharma pour l'enregistrement et la commercialisation de Beleodaq® dans le PTCL en Amérique Latine (Argentine, Brésil, Chili, Colombie, Équateur, Pérou et Venezuela).

Cet accord a donné lieu au versement d'un paiement initial à la signature et prévoit des paiements lors d'étapes réglementaires et commerciales ainsi que des royalties à deux chiffres sur les ventes nettes de Beleodaq® (pour une valeur totale supérieure à 20 millions de dollars).

Clinigen Group

En avril 2017, Onxeo et Clinigen Group – à travers sa division *IDIS Managed Access* – se sont associées pour lancer en Europe un programme d'accès précoce au produit de type *Named Patient Program* (soit l'équivalent des ATU (autorisation temporaire d'utilisation) nominatives en France. Ce programme permet l'utilisation de Beleodaq® à la demande des médecins et uniquement pour certains patients nommément désignés, alors même que le produit ne bénéficie pas d'autorisation de mise sur le marché. Cette dérogation au régime commun est bien sûr fortement encadrée et seuls les patients qui ne disposent d'aucune autre option thérapeutique peuvent bénéficier de ce programme si leur médecin en fait la demande.

5.1.4 AUTRE PRODUIT LICENCIE

Validive®

La Société a développé Validive® pour le traitement de la mucite orale induite par la radiothérapie et la chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer ORL. Il s'agit d'une nouvelle application thérapeutique muco-adhésive de la clonidine, brevetée par le Groupe. Au-delà d'être un agoniste des récepteurs alpha2-adrénergiques classiquement utilisée comme antihypertenseur, la clonidine agit également comme un agoniste des récepteurs alpha2-adrénergiques avec un effet anti inflammatoire qui était ici recherché.

La Société a mené un essai clinique de phase II randomisé, en double aveugle contre placebo, comparant l'efficacité et la tolérance du comprimé muco-adhésif Validive® aux doses de 50 µg et 100 µg, administré une fois par jour, à celles d'un placebo dans la prévention de la mucite sévère orale induite par la radiothérapie et/ou chimiothérapie chez 183 patients souffrant d'un cancer ORL dans la mucite post-chimiothérapie et radiothérapie. L'étude a été menée en Europe et aux États-Unis et le recrutement des patients finalisé en mai 2014.

En termes d'efficacité, l'essai de phase 2a montré une diminution de l'incidence de la mucite orale sévère (grades 3 et 4) dans le groupe de patients traités par Validive® par rapport au groupe contrôle, un décalage dans le temps de l'apparition de la mucite orale sévère chez les patients traités par Validive® et pas de différence significative en termes d'efficacité entre les groupes Validive® 50µg et Validive® 100µg. En termes de tolérance, Validive® a montré un profil très favorable sans différences majeures dans la nature, l'incidence et la sévérité des effets indésirables entre les groupes Validive® et placebo.

La poursuite du développement, et en particulier la réalisation d'une phase 3 pivotale permettant l'enregistrement, a été confiée à un partenaire américain auquel une licence globale a été conférée. C'est donc la société Monopar Therapeutics (Chicago, Illinois) qui sera en charge des activités cliniques et réglementaires pour mener à bien le développement du produit, ainsi que des activités commerciales en cas de succès. Les caractéristiques de l'accord signé entre Onxeo et Monopar Therapeutics sont résumées dans le tableau ci-après.

Partenaire	Territoire	Phase	Montants déjà perçus par le Groupe	Total pouvant être perçu au titre de l'accord
Monopar Therapeutics Accord de licence en 2017	Monde	En cours de développement	Paiement initial de 1 million de dollars perçu en 2017	108 millions de dollars + redevances sur les ventes

Ces transactions s'inscrivent dans la stratégie de recentrage de la Société sur le développement de médicaments anticancéreux innovants et à fort potentiel de création de valeur, tel qu'AsiDNA™, et permettent un redéploiement des ressources financières et humaines aligné avec cette nouvelle stratégie.

5.2 PRINCIPAUX MARCHES

La Société estime que ses candidats-médicaments et son approche du développement clinique se différencient des thérapies existantes dans le domaine du DDR et qu'ils ont le potentiel d'améliorer de façon significative les résultats cliniques des patients atteints de cancer.

5.2.1 ENVIRONNEMENT CONCURRENTIEL DU DOMAINE DU DDR (*DNA DAMAGE RESPONSE*)

Les cassures d'ADN peuvent se manifester soit sur un brin unique, soit simultanément sur les deux brins, et chaque type de dommage appelle un mécanisme de réparation bien particulier. Pour réparer correctement, la cellule doit être capable de détecter et d'identifier correctement le type de cassure, afin d'activer les bons agents (c'est-à-dire des protéines) de signalisation et de réparation.

Seuls les dommages simultanés aux deux chaînes de la molécule d'ADN (on parle alors de cassure double-brin), génèrent une instabilité génomique, qui elle-même aboutit à la mort cellulaire. Ainsi, la stratégie de développement de médicaments inhibant les voies de réparation des cassures double-brin d'ADN semble la plus intéressante.

Le tableau ci-dessous désigne l'ensemble des protéines qui peuvent être activées lors de la réponse aux dommages à l'ADN, et qui sont donc des cibles potentielles pour des médicaments. Il faut ajouter à cette liste les candidats-médicaments qui ciblent certaines protéines régulatrices du cycle cellulaire (en particulier CHK1 et CHK2) qui sont elles-mêmes activées par les voies de signalisation du DDR.

	Cassures double brin				Cassures simple brin					
Voie de réparation	NHEJ	HR	alt-NHEJ MMEJ	SSA	ICL repair	SSB repair	BER	TLS	NER	MMR
Protéines capteurs de dommage	Ku70/Ku80	MRN	PARP	MRN	FA core complex (FANCA, B, C, E, F, G, L and M)	PARP	DNA Glycolases, APE1	PCNA	XPC DDB2 CSA	MSH2, MSH3 MSH6, MLH1 PMS2
Protéines de signalisation	DNAPK	ATM, ATR, MK2, CtIP, BRCA1/BARD1, BRCA2, PALB2, RPA		CtIP	FANCD1 [BRCA2] D2, I J [BRIP1] N [PALB2] O [RAD51C] P [SLX4]			RAD6 RAD18	XPA, XPF, RPA	
Protéines effectrices	XRCC4 XLF LIG4 APLF Artemis PAXX WRN	RAD51 MUS81/EME1 SLX1/SLX4 RTEL1 BLM TOPOIII POLQ PARI RECQL5 FANCI, BLM	XRCC1 LIG3, LIG1 CtIP POLQ	RAD52, others ?	Shared with HR, TLS, and NER	XRCC1 PNKP POL FEN1, TDP1 Aprataxin LIG1, LIG3A	As for SSB repair	REV1, POLH, POLI, POLK	XPG ERCC1 POLE POLD1 LIG1, LIG3	EXO1 POLD LIG1

NHEJ : non-homologous end-joining ; HR : homologous recombination ; alt-NHEJ : alternative non-homologous end-joining ; MMEJ : microhomology-mediated end-joining ; SSA : single-strand annealing ; ICL : interstrand cross-link ; SSB : single-strand break ; BER : base excision repair ; TLS : translesion synthesis ; NER : nucleotide excision repair ; MMR : mismatch repair.

À ce jour, l'ensemble des produits visant la réponse aux dommages de l'ADN tumoral sont des inhibiteurs d'une protéine ou voie de réparation particulière, et les produits de la Société ont donc un positionnement différencié.

Les développements en cours à la connaissance de la Société à la date du présent Document d'enregistrement universel sont les suivants :

Inhibiteurs de PARP (poly(ADP-ribose) polymerase)

Le marché des inhibiteurs de réparation de l'ADN a d'abord été investi par les inhibiteurs de PARP qui comptent plusieurs produits sur le marché et en développement.

Société	Molécule	Nom commercial	Statut	Indications (approuvées ou en cours d'études cliniques)
AstraZeneca	olaparib	Lynparza®	Commercialisé	Cancer de l'ovaire Cancer du sein Cancer du pancréas <i>Cancer de la prostate en cours d'enregistrement</i>
Clovis Oncology	rucaparib	Rubraca®	Commercialisé	Cancer de l'ovaire
Tesaro	niraparib	Zejula®	Commercialisé	Cancer de l'ovaire
Pfizer	talazoparib	Talzenna®	Commercialisé	Cancer du sein Cancer de la prostate (phase II et III) Cancer du poumon (phase I)
Abbvie	veliparib		Phase III	Cancer du sein Cancer du poumon Cancer de l'ovaire
	ABT-767		Phase I	Tumeurs solides
BeiGene	pamiparib		Phase III	Cancer de l'ovaire (phase III) Cancer gastrique (phase II) Cancer de la prostate (phase II)
Jiangsu HengRui	fluzoparib		Phase II	Cancer de l'ovaire (phase II) Cancer gastrique (phase I)
Oncology Venture	2X-121		Phase II	Cancer du sein
Checkpoint Tx	CEP-9722		Phase I	Tumeurs solides
Humanwell Healthcare	HWH-340		Phase I	Tumeurs solides
	WB1-340		Phase I	Cancer
Impact Tx	IMP-4297		Phase I	Tumeurs solides
Jeil Pharmaceutical	JPI-547		Phase I	Tumeurs solides
Ildong	IDX-1197		Phase I	Tumeurs solides
Shanghai De Novo Pharmatech	DN-1 (SC-10914)		Phase I	Tumeurs solides
Allist Pharmaceuticals	AST-6828		Préclinique	-
Nerviano Medical Sciences	NMS-P293		Préclinique	-
NewGen Tx	NT-125		Préclinique	-
Ribon Tx	PARP inhib		Préclinique	-

Source: Pharmaprojects

L'inhibition des enzymes PARP empêche le recrutement sur le site endommagé de l'ADN des enzymes de réparation de la voie BER (*Base Excision Repair*): il s'ensuit une accumulation de cassures simple-brin qui ne sont pas létales pour la cellule. Cette accumulation, à son tour, va aboutir à la formation de cassures double-brin et donc à l'activation de la voie de réparation la plus efficace pour ce type de dommages, la voie HR (*Homologous Recombination*). Lorsque cette voie HR est fonctionnelle, les dommages induits par les inhibiteurs de PARP finissent par être réparés et la cellule cancéreuse ne meurt pas. Pour être pleinement efficaces, les inhibiteurs de PARP ont besoin que la voie HR soit inactivée ou déficiente, ce qui est le cas lorsque le patient est porteur de certaines mutations, notamment celles des gènes BRCA 1 et 2. On parle de létalité synthétique pour décrire cette approche thérapeutique duale (inhibition de l'enzyme PARP par le médicament et inactivation de la voie de réparation HR par mutation).

À la différence des inhibiteurs de PARP, AsiDNA™ n'a pas besoin que telle ou telle voie de réparation soit inactivée ou déficiente pour fonctionner. Son mécanisme d'action n'étant pas dépendant du statut mutationnel des tumeurs, il n'est donc pas limité dans son utilisation à la connaissance préalable du profil génétique des patients.

En 2019, les inhibiteurs de PARP ont réalisé les ventes suivantes : 1,198 milliards de dollars pour Lynparza®, 229 millions de livres sterling pour Zejula® et 143 millions de dollars pour Rubraca® (il n'y a pas à ce jour de données publiques pour Talzenna®), soit plus de 1,5 milliards.

Coherent Market Insights prévoit que le marché mondial des inhibiteurs de PARP approchera 9 milliards de dollars d'ici 2027¹⁹.

¹⁹ <https://www.prnewswire.com/news-releases/global-parp-inhibitor-market-to-surpass-us-8-818-4-million-by-2027--coherent-market-insights-300925986.html>

Inhibiteurs de DNA-PK (DNA-dependent serine/threonine protein kinase)

Société	Molécule	Nom commercial	Statut	Indications (approuvées ou en cours d'études cliniques)
Merck KGaA	nedisertib		Phase II	Cancer du poumon à petites cellules
Celgene	CC-115		Phase I	Cancer
Vertex Pharmaceuticals	VX-984		Phase I	Cancer
Boryung	BR-101801		Préclinique	Double inhibiteur de DNA-PK et PI3K delta

Inhibiteurs d'ATR (ATM- and Rad3-related kinase)

Société	Molécule	Nom commercial	Statut	Indications (approuvées ou en cours d'études cliniques)
AstraZeneca	AZD-6738		Phase II	Cancers divers
Merck KGaA	VX-970		Phase II	Cancers divers
	VX-803		Phase I	Tumeurs solides
Bayer	BAY-1895344		Phase I	Tumeurs solides

Inhibiteurs d'ATM (ataxia telangiectasia mutated kinase)

Société	Molécule	Nom commercial	Statut	Indications (approuvées ou en cours d'études cliniques)
AstraZeneca	AZD-0156		Phase I	Tumeurs solides
	AZD-1390		Phase I	Glioblastome, métastases cérébrales
	AZ-31		Préclinique	-
Merck KGaA	M-3541		Phase I	Tumeurs solides

Inhibiteurs de CHK1 et/ou CHK2 (Checkpoint Kinase 1 ou 2)

Société	Molécule	Nom commercial	Statut	Indications (approuvées ou en cours d'études cliniques)
Eli Lilly	prexasertib		Phase II	Cancer du poumon et autres localisations
Esperas Pharma	ESP-01		Phase II	Tumeurs solides
Sierra Oncology	PNT-737		Phase II	Localisations diverses
Cancer Research Technology	CCT-241533		Préclinique	-
Vernalis	VER-250840		Préclinique	-

Inhibiteurs de Wee1 protéine kinase

Société	Molécule	Nom commercial	Statut	Indications (approuvées ou en cours d'études cliniques)
AstraZeneca	adavosertib		Phase II	Localisations diverses
Debiopharm	Debio-0123		Préclinique	-

Inhibiteurs de DNA polymerase theta (POLθ ou POLQ)

Société	Molécule	Nom commercial	Statut	Indications (approuvées ou en cours d'études cliniques)
Artios			Préclinique	-
Repare Tx			Préclinique	-

Source: *Pharmaprojects*

Les sociétés AstraZeneca et Merck KGaA sont très engagées dans le DDR, avec respectivement 6 et 4 produits dans leur portefeuille ciblant ce domaine.

Le domaine du DDR intéresse de nombreux acteurs et fait l'objet d'une forte activité de partenariat et de licensing, en raison des associations potentielles qu'il offre avec d'autres types de thérapies.

Depuis 2018 :

- accord de licence entre Repare Therapeutics et Ono Pharmaceuticals pour un inhibiteur de POLQ
- accord de collaboration clinique entre CStone Pharmaceutical et Impact Therapeutix sur le PARP inhibiteur IMP-4297 ;
- acquisition de Tesaro (niraparib) par GSK ;
- accord de collaboration clinique entre Roche/Genentech et Tesaro pour tester le PARP inhibiteur niraparib en association avec l'atezolizumab ;
- accord de collaboration clinique entre Immunomedics et Clovis Oncology pour tester l'inhibiteur de PARP rucaparib en association ;

Avant 2018 :

- partenariat stratégique entre AstraZeneca et Merck & Co de juillet 2017 qui vise entre autres à explorer les associations entre inhibiteurs de PARP et de MEK avec des anticorps anti PD-1 / PD-L1 ;
- accord de licence entre Tesaro et Takeda pour l'exploitation du niraparib au Japon (juillet 2017) ;
- accord de licence entre Tesaro et Janssen Pharmaceuticals pour le développement du niraparib dans le cancer de la prostate (avril 2016) ;
- accord de collaboration clinique entre Clovis Oncology et BMS pour évaluer l'association entre rucaparib et le nivolumab (juillet 2017) ;

Cette phase de collaborations et de partenariats avait été précédée par des opérations beaucoup plus structurantes du type fusions et acquisitions, avec un certain nombre de moyens et grands groupes pharmaceutiques misant sur cette nouvelle approche prometteuse en oncologie :

- Rachat de KuDos Pharmaceuticals (inventeur de l'olaparib) par AstraZeneca en 2005 ;
- Rachat de Biomarin Pharmaceuticals (inventeur du talazoparib) par Medivation en 2015, puis rachat de Medivation par Pfizer en 2017 ;
- Rachat de 3 programmes dans le DDR de Vertex par Merck KGaA (2017).

Onxeo, en rachetant la société DNA Therapeutics en 2016, s'est donc clairement positionnée sur une aire thérapeutique à fort développement et générant une forte activité de partenariats au sens le plus large.

5.2.2 INDICATIONS ET MARCHES VISES PAR ASIDNA™

Compte tenu du stade de développement précoce des candidats-médicaments de la Société, les indications et les types d'association listés ci-dessous sont donnés à titre indicatif et illustrent l'état de la réflexion de la Société, avec les données dont elle a connaissance, à la date de publication du présent Document d'enregistrement universel.

Dans cette analyse prospective, 5EU signifie les 5 grands marchés européens (Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni), 7MM signifie le bloc formé par 5EU avec les États-Unis et le Japon, et 8MM le bloc formé par 7MM avec la Chine urbaine, c'est-à-dire les 8 principaux marchés pharmaceutiques.

La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie ont longtemps été et sont encore les traitements traditionnels du cancer, seules, successivement ou associées. Par exemple, de nombreuses tumeurs solides sont traitées par radiothérapie pour réduire la tumeur, puis par chirurgie pour en exciser le maximum, et enfin, par chimiothérapie(s) pour éliminer toute cellule tumorale restante. De même, le traitement de référence de certains cancers comme le cancer du sein ou de l'ovaire est l'association de deux chimiothérapies, le carboplatine et le paclitaxel.

Dans de très nombreux cas, il a été démontré que la thérapie combinée augmente les chances de guérison ou de rémission à long terme. En effet, un premier traitement peut rendre une tumeur plus vulnérable à un second. Ou bien, les médicaments agissent ensemble, chacun augmentant la puissance des autres, de sorte que leur efficacité combinée est supérieure à l'addition de leurs impacts individuels (synergie). L'association de traitements peut aussi permettre de les utiliser à des doses plus faibles, limitant ainsi leur toxicité ou retardant l'apparition d'une résistance.

De nouveaux médicaments complètent aujourd'hui la triade traditionnelle, comme les thérapies « ciblées » qui visent des gènes ou des protéines spécifiques dans les cellules tumorales, des médicaments qui « affament » les tumeurs, ou qui empêchent leur croissance et des immunothérapies qui utilisent le système immunitaire contre les tumeurs... Tout comme les traitements traditionnels, ces nouveaux traitements ont des limitations ou sont confrontés à la résistance des tumeurs.

Ils sont donc eux aussi évalués ou approuvés, seuls, mais aussi de plus en plus souvent en association avec les traitements de référence pour en augmenter l'efficacité.

La thérapie combinée, c'est-à-dire l'association de plusieurs agents dans le traitement d'un patient, est aujourd'hui devenue la norme dans le traitement du cancer, et en particulier dans les cancers résistants ou en rechute dont la plupart sont aujourd'hui considérés comme des maladies chroniques, pour lesquels on cherche avant tout à prolonger la survie des patients dans les meilleures conditions possibles.

Les données précliniques et les essais en cours ont montré qu'AsiDNA™ agit sur les tumeurs avec une instabilité génétique, ne provoque pas de résistance, prévient ou abroge la résistance à d'autres traitements et offre une bonne tolérance.

C'est un profil idéal pour l'associer à de nombreux autres traitements du cancer, nouveaux comme bien établis.

Ce profil ouvre la voie à quatre types d'associations dans lesquelles AsiDNA™ renforcerait l'efficacité du traitement de base (action synergique) ou bien limiterait ou retarderait l'apparition des phénomènes de résistance.

Il s'agit d'associations avec :

- les « casseurs » d'ADN notamment
 - la chimiothérapie et en particulier la chimiothérapie à base de sel de platine, y compris dans son association courante avec les taxanes (paclitaxel),
 - la radiothérapie.
- les thérapies ciblées notamment
 - les inhibiteurs de PARP
 - les inhibiteurs de tyrosine kinase.

5.2.2.1 Association avec la chimiothérapie (carboplatine-paclitaxel)

L'essai clinique de phase 1 DRIIV-1b, dans lequel le profil de tolérance d'AsiDNA™ en combinaison est évalué, permettra d'ouvrir la voie à de multiples indications qui relèvent de ce type d'association qui est aujourd'hui utilisée soit comme traitement de référence (« *standard of care* »), soit comme meilleure option du médecin traitant (« *best physician's choice* »), lorsqu'il n'existe pas d'alternatives approuvées.

La Société a identifié en particulier deux indications d'intérêt pour AsiDNA™ en association avec la chimiothérapie : le traitement néoadjuvant du cancer du sein triple négatif et le traitement du cancer avancé de l'ovaire.

5.2.2.1.1 Traitement néoadjuvant du cancer du sein triple négatif

Le cancer du sein de type HER2 négatif (HER2-) est le deuxième cancer le plus répandu dans le monde et le cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde.

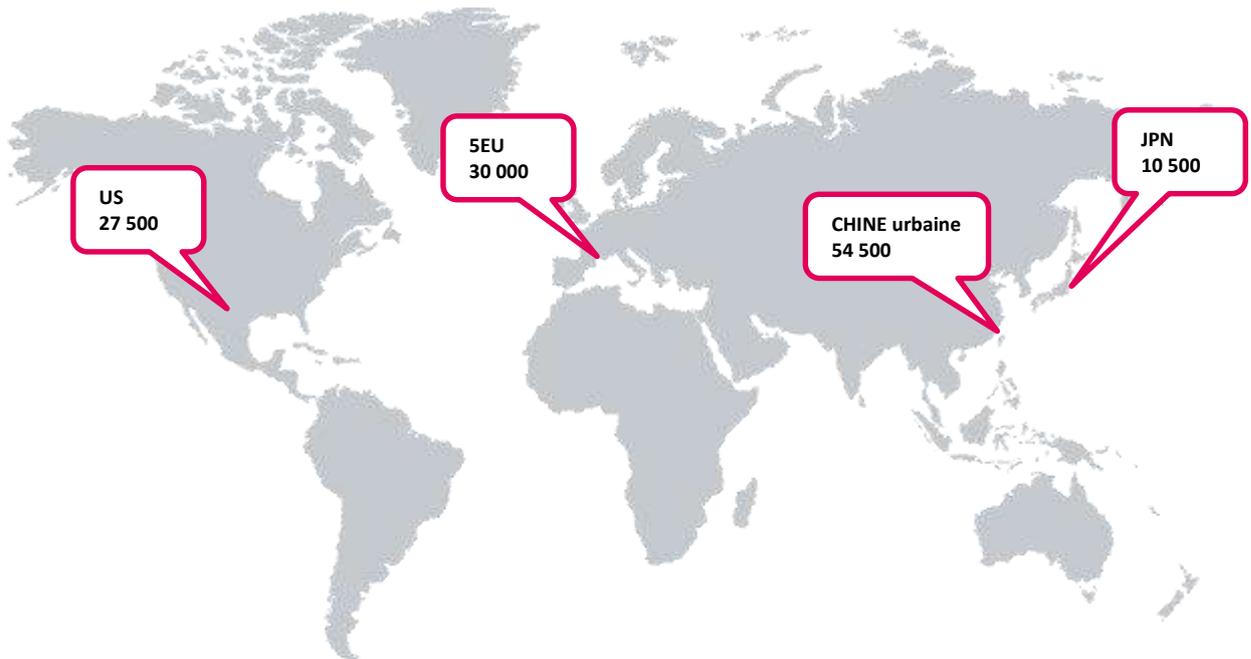
Il peut généralement être subdivisé en deux groupes principaux selon que la tumeur possède (HR+) ou non (HR-) des récepteurs sensibles aux deux types d'hormones (œstrogène et progestérone). Dans ce dernier cas (HER2 - & HR-) on parlera donc de cancer du sein triple négatif (TNBC *Triple Negative Breast Cancer*).

Le TNBC représente environ 10 à 15% de tous les cas de cancer du sein.

Les patients TNBC ont l'un des pronostics les plus défavorables, avec des tumeurs souvent porteuses de mutations BRCA ou p53. Ce sous-type manque actuellement de thérapies efficaces et représente un énorme besoin clinique non satisfait.

Le taux de survie relative à cinq ans des patientes atteintes d'un cancer du sein a régulièrement augmenté au cours des 20 dernières années en raison d'une amélioration du dépistage et de la gestion du traitement des patientes. Cependant, des écarts majeurs subsistent entre le pronostic des patients HER2- / HR + et des patients TNBC.

Au total, l'incidence de cancer du sein « triple négatif » est estimée à environ 120 000 patientes en 2018 et environ 140 000 en 2028.



Source : GlobalData (incidence TNBC, 2020)

Pour les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce (stade IA à IIB) et lorsque la taille de la tumeur est trop importante, ou n'est pas opérable d'emblée, une thérapie systémique préopératoire (thérapie néoadjuvante) est utilisée pour réduire la taille de la tumeur et permettre la tumorectomie. Pour les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé (stade IIIa à IIIc), qui ont un risque extrêmement élevé de récurrence locale et de métastases à distance, un traitement néoadjuvant est généralement administré pour réduire la taille de la tumeur et faire de la chirurgie une option viable.

Dans l'ensemble des huit principaux marchés (8MM), 78% des cas incidents de cancer du sein invasif triple négatif étaient diagnostiqués aux stades I et II, et 18% au stade III, soit quasiment toutes les patientes (96%) diagnostiquées à un stade relevant potentiellement d'une indication de traitement néoadjuvant.

Toutefois, dans la réalité, c'est un peu moins d'une patiente sur deux qui bénéficie de ce type de traitement préopératoire, soit une population cible pour cette indication de l'ordre de 57 000 patientes.

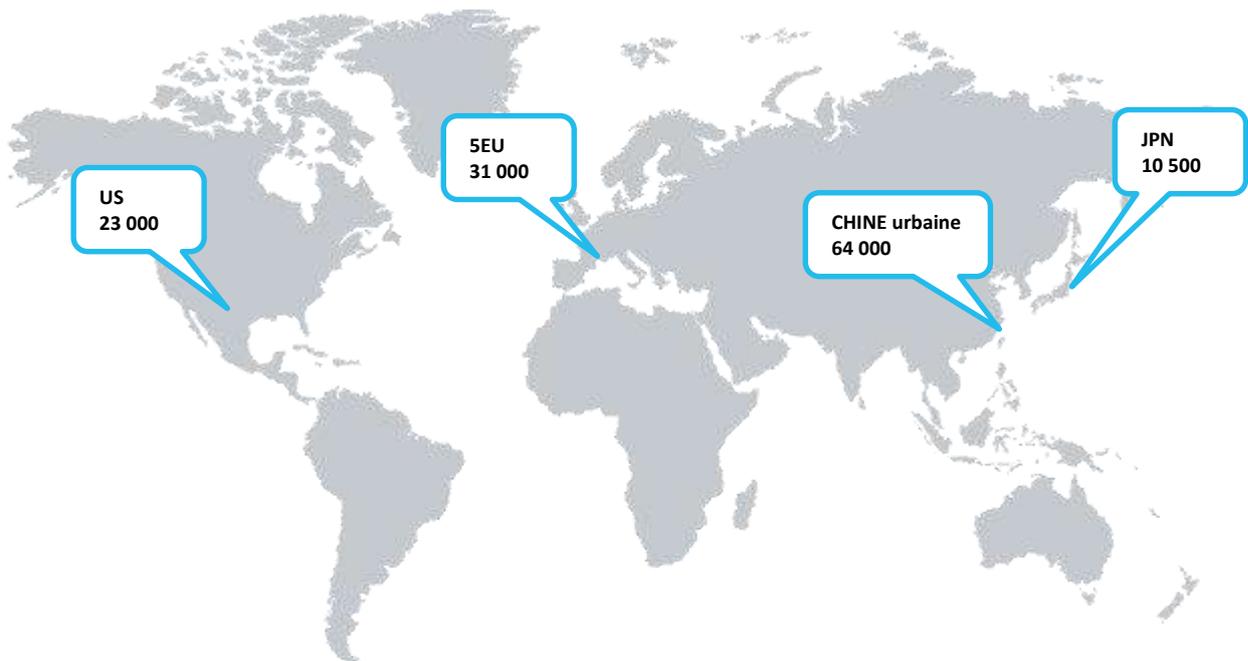
L'objectif d'associer AsiDNA™ à la chimiothérapie dans cette indication est d'augmenter le taux de réponse pathologique complète, qui est associée à un risque de récurrence significativement inférieur et à une survie globale plus élevée.

5.2.2.1.2 Cancer avancé de l'ovaire récidivant / Traitement de 2^{ème} ligne

Le cancer de l'ovaire est une maladie gynécologique peu fréquente qui couvre un large éventail de sous-types génétiques et histologiques, pour lesquels la chimiothérapie à base de platine est le traitement de référence depuis plusieurs décennies, après la chirurgie.

Après l'approbation de l'inhibiteur de l'angiogenèse de Roche, Avastin (bevacizumab), et des trois inhibiteurs de la poly-ADP ribose polymérase (PARP) – Lynparza® (olaparib) d'AstraZeneca, Rubraca® (rucaparib) de Clovis Oncology et Zejula® (niraparib) de GSK - le paradigme de traitement du cancer de l'ovaire a commencé à changer.

En 2020, les pays du 8MM (EU, 5EU, JPN et Chine) totalisent environ 128 000 cas incidents diagnostiqués de cancer de l'ovaire. GlobalData prévoit une augmentation de l'incidence à 144 000 cas en 2028, alimentée pour l'essentiel par la croissance des cas en Chine.



Source : GlobalData (incidence cancer de l'ovaire, 2020)

Les schémas thérapeutiques standards pour le cancer de l'ovaire sont pour la plupart restés inchangés depuis les années 1970. La chirurgie cytoréductrice primaire suivie d'une chimiothérapie adjuvante est le traitement de référence dans le cancer de l'ovaire avancé. Chez les patientes atteintes de tumeurs difficiles à opérer, la chimiothérapie néoadjuvante aurait des résultats de survie similaires et moins de complications postopératoires²⁰.

Le régime de chimiothérapie conventionnel dans le cadre adjuvant ou néoadjuvant est le paclitaxel et le carboplatine. Cette chimiothérapie doublet est une option de traitement de référence efficace pour le traitement de première ligne des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire nouvellement diagnostiqué²¹. Cependant, même si le paclitaxel-carboplatine est un traitement efficace, environ 70% des patientes rechuteront au cours des trois premières années²². Si la rechute se produit au moins 6 mois après l'instauration du traitement, la tumeur sera qualifiée de sensible au platine et les patientes seront éligibles à des lignes de traitement ultérieures avec la même association.

On estime qu'environ 74% des patientes ont des tumeurs sensibles au platine après une première ligne de traitement²³ et seront donc éligibles à une deuxième ligne de platine lors de la première récurrence. En deuxième ligne, le taux de réponse au platine tombe à 66%²⁴.

L'objectif de combiner AsiDNA™ avec l'association du carboplatine et du paclitaxel dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer de l'ovaire récidivant est donc double : d'abord, augmenter le taux de réponse pour permettre l'accès à un plus grand nombre de patientes à un traitement d'entretien ; ensuite, maintenir la sensibilité au platine en prolongeant le temps à récurrence au-delà des 6 mois, ce qui permet d'envisager de retraiter les patientes avec la même association lors des récurrences ultérieures.

La population-cible visée par cette indication est de l'ordre de 21 000 patientes sur le territoire 7MM.

Une extension de cette indication à la première ligne de traitement, toujours en association avec le doublet de référence carboplatine-paclitaxel, est bien sûr envisageable, avec une population-cible que la Société estime à environ 49 000 patientes.

L'objectif d'associer AsiDNA™ à la chimiothérapie dans cette indication est d'augmenter le taux de réponse au carboplatine-paclitaxel, ce qui permettrait d'augmenter la population de patientes pouvant

²⁰ Yang et al., 2017; Kosal et al., 2018.

²¹ Rose, 2016; Marth et al., 2017.

²² Ledermann et al., 2013.

²³ Avis de la Haute Autorité de santé française sur le Lynparaza®.

²⁴ Avis de la Haute Autorité de santé française sur le Zejula®.

recevoir un traitement d'entretien de deuxième ligne, ainsi que de maintenir la sensibilité au platine et donc de pouvoir réintroduire cette ligne de traitement lors des récurrences ultérieures.

5.2.2.2 Combinaison avec les inhibiteurs de PARP (PARPi)

5.2.2.2.1 Cancer avancé de l'ovaire / Traitement de maintenance de 2nde ligne (extension possible à la 1^{ère} ligne)

Afin de prolonger les effets de la chimiothérapie de première intention et de préserver la réponse au traitement, une approche de traitement d'entretien a été intégrée au paradigme de traitement du cancer de l'ovaire. Dans la thérapie d'entretien, les patients reçoivent un traitement pendant de longues périodes, jusqu'à plusieurs années.

L'objectif principal des options actuelles de traitement de première ligne est d'induire et de maintenir la plus longue période de survie sans progression possible. La plupart des patientes répondent bien au traitement primaire et entrent en rémission après une association de chirurgie et de chimiothérapie à base de platine. Les recherches primaires et secondaires de GlobalData indiquent que, bien que 55 à 85% des patients entrent en rémission après un traitement de première ligne, près de 80% des patients connaîtront une récurrence et nécessiteront plusieurs lignes de traitement, risquant éventuellement de développer une résistance aux thérapies précédemment efficaces.

Par conséquent, le cancer de l'ovaire a besoin d'options de traitement d'entretien qui entraînent une diminution des rechutes chez les patientes ou, si elles rechutent, des périodes d'intervalle sans traitement considérablement prolongées, que ce soit après une première ou une deuxième ligne de traitement.

Les AMM récemment obtenues par les inhibiteurs de PARP dans le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire sont certainement un des faits marquants les plus significatifs dans la prise en charge de ce cancer. Cela signifie que les agences réglementaires ont reconnu le bénéfice pour les patientes - en réponse complète ou partielle à un traitement à base de platine - de passer à un traitement d'entretien par inhibiteur de PARP pour étendre la survie sans progression.

En visant le traitement d'entretien en deuxième ligne (après une première récurrence ou une progression de la maladie), en association avec un inhibiteur de PARP lorsque le marqueur de prolifération tumorale CA 125 augmente, la volonté de la Société est non seulement d'inscrire AsiDNA™ dans ce nouveau paradigme de prise en charge, mais de pousser cette logique encore plus loin en retardant le plus possible l'apparition des signes cliniques de résistance aux PARPi (progression de la maladie), donc le recours à une chimiothérapie de traitement.

La société estime à 13 000 patientes la population-cible relevant de cette indication (8MM).

De 2018 à 2028, d'après GlobalData, la valeur totale du marché du cancer de l'ovaire devrait passer de 1,8 à 6,7 milliards de dollars. Cette croissance spectaculaire est en grande partie attribuée aux inhibiteurs de PARP et au lancement de nouveaux agents. Ces nouveaux agents sont généralement considérés comme étant utilisés en association avec des thérapies existantes et jusqu'en 2028, le marché du cancer de l'ovaire sera façonné par ces combinaisons émergentes.

Les inhibiteurs de PARP devraient prendre la majorité du marché (en valeur) du cancer de l'ovaire, en particulier grâce à leurs AMM en traitement de maintenance. AsiDNA™ serait donc positionné pour prendre une part de marché sur le segment le plus porteur de ce marché.

Le besoin médical non satisfait auquel pourrait répondre l'association d'AsiDNA™ avec un inhibiteur de PARP dans cette indication de traitement d'entretien de deuxième ligne est de délivrer un gain en survie sans progression en retardant la prochaine récurrence, ce qui pourrait à terme améliorer la survie globale.

Le champ des combinaisons d'AsiDNA™ avec des inhibiteurs de PARP est bien sûr beaucoup plus large que l'indication du cancer de l'ovaire, puisqu'il peut s'étendre aux autres indications dans lesquelles les PARPi sont déjà approuvés ou en cours d'enregistrement, avec toujours le même objectif d'abroger ou de retarder les résistances à ces thérapies.

Parmi les indications déjà approuvées hors cancer de l'ovaire, on citera notamment le cancer du sein HER2 négatif où l'olaparib (Lynparza®) et le talazoparib (Talzenna®) ont obtenu chacun une indication chez les

patients porteurs d'une mutation BRCA germinale. Et parmi les indications en cours d'enregistrement, on mentionnera le cancer de la prostate métastatique hormono-résistant avec la demande déposée pour l'olaparib chez des patients porteurs de certaines mutations de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN.

5.2.2.3 *Combinaison avec les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI)*

Sur la base des études précliniques réalisées par le Centre de Recherches en Cancérologie, dans le laboratoire du Pr Gilles Favre, et également sur la base des brevets déposés, la société envisage d'étendre l'utilisation d'AsiDNA™ aux combinaisons avec des TKI. La 1^{ère} indication visée cible la combinaison avec un TKI anti-EGFR²⁵, en 1^{ère} ligne de traitement du cancer avancé du poumon non à petites cellules (CPNPC), avec mutation EGFR. La deuxième indication visée adresse le même type de cancer, cette fois-ci en association avec un TKI anti-ALK²⁶.

Cancer avancé du poumon non à petites cellules (CPNPC)

Le cancer du poumon est actuellement le cancer le plus répandu dans le monde et la cause de décès par cancer la plus courante dans le monde. Le sous-type de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) représente environ 85% du total des cas d'incidents de cancer du poumon. Les patients atteints d'un CPNPC sont généralement diagnostiqués aux derniers stades de la maladie, ce qui entraîne un mauvais pronostic.

Historiquement, les options de traitement pour les patients CPNPC à un stade avancé ont été dominées par la chimiothérapie. Cependant, le lancement de thérapies ciblées, comme Iressa (géfitinib) d'AstraZeneca en 2003, Tarceva (erlotinib) de Roche en 2004 et Xalkori (crizotinib) de Pfizer en 2011, a fait évoluer le paysage thérapeutique vers la médecine personnalisée.

Le CPNPC peut être divisé en trois sous-types histologiques principaux: l'adénocarcinome (ADC), le carcinome épidermoïde (SCC) et le carcinome à grandes cellules (LCC). Le sous-type le plus courant de CPNPC est l'ADC, qui représente environ 50% des cas incidents. L'incidence de l'ADC est la plus élevée chez les non-fumeurs et les jeunes²⁷.

Au cours des dernières années, des cibles telles que les mutations affectant l'EGFR et les gènes de fusion affectant l'enzyme ALK, ont été largement explorées, aboutissant au développement réussi de nombreux traitements par inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) de l'EGFR et d'ALK. Alors que les versions de nouvelle génération de ces thérapies continuent d'être approuvées, d'autres cibles potentielles du CPNPC telles que KRAS, ROS1, c-Met et BRAF V600E sont en cours d'évaluation.

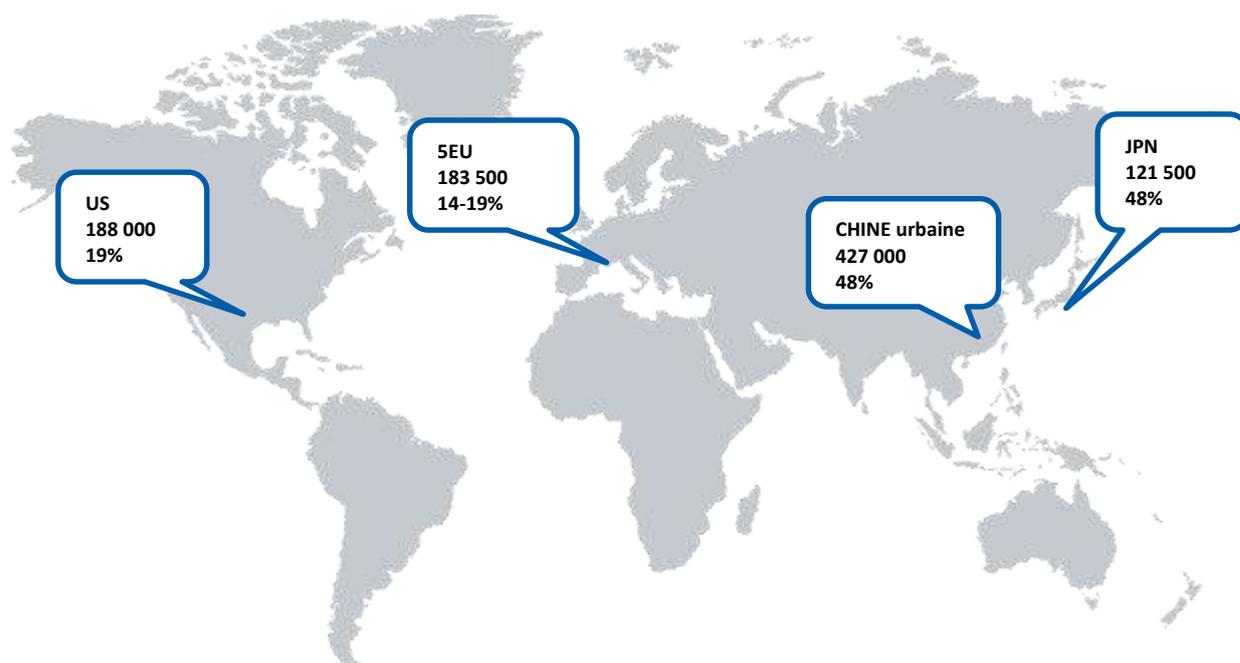
GlobalData estime que la valeur du marché CPNPC dans le 8MM en 2015 était de 5,9 milliards de dollars. Cette valeur est définie par les ventes des principaux médicaments de marque couramment prescrits aux patients atteints de CPNPC à travers le 8MM. À l'horizon 2025, GlobalData prévoit que les ventes de traitements contre le CPNPC augmenteront à 16,9 milliards de dollars. Il est attendu que le marché chinois croisse le plus rapidement, atteignant 4,0 milliards de dollars soit un quart du marché mondial. La proportion des ventes en provenance des États-Unis et de 5EU devrait diminuer à 41% et 18%, respectivement, la part de marché au Japon passant de 16% en 2015 à 17% en 2025.

En nombre de patients (incidence), le 8MM totalise 920 000 nouveaux cas en 2020.

²⁵ *Epidermal growth factor receptor : récepteur du facteur de croissance épidermique, enzyme impliquée dans la division cellulaire. Sa surexpression est associée au développement d'une grande variété de tumeurs.*

²⁶ *Anaplastic lymphoma kinase : Enzyme kinase du lymphome anaplasique, dont le gène est responsable de certains cancers du poumon non à petites cellules*

²⁷ *Medscape, 2015*



Source : GlobalData (incidence cancer du poumon non à petites cellules et % de mutations EGFR, 2020)

Outre l'inclusion croissante des immunothérapies dans les protocoles de traitement du CPNPC, la croissance du marché du CPNPC va continuer d'être tirée par le développement des thérapies ciblées. Dans l'ensemble, ces thérapies auront des ventes de 7,7 milliards de dollars d'ici 2025, avec Tagrisso (osimertinib) d'AstraZeneca (AZ) et Avastin (bevacizumab) de Roche ayant les ventes les plus élevées de cette classe de médicaments, suivis par Cyramza (ramucirumab) d'Eli Lilly. Tagrisso devrait atteindre le statut de blockbuster d'ici 2025, avec 1,7 milliard de dollars de ventes estimées. Ses ventes seront tirées par son adoption en 2^{ème} ligne et, éventuellement, en 1^{ère} ligne chez les patients porteurs d'une mutation EGFR.

L'incidence croissante du CPNPC dans le 8MM stimulera également la croissance. La Chine, en particulier, verra ses cas d'incidents de CPNPC augmenter de façon spectaculaire d'ici à 2025, avec un taux de croissance annuel de 4,7%. Les populations vieillissent et les taux d'incidents du CPNPC augmentent dans tous les marchés clés. Sur l'ensemble des 8MM, l'incidence du CPNPC devrait augmenter à un taux moyen de 3,1% entre 2015 et 2025.

5.2.2.3.1 Cancer avancé du poumon non à petites cellules (CPNPC), avec mutation EGFR (traitement de 1^{ère} ligne, en association avec un TKI anti-EGFR)

L'EGFR est un récepteur de surface cellulaire pour les membres de la famille des facteurs de croissance épidermique. La liaison de l'EGFR à ses ligands conduit à la prolifération cellulaire. Dans le CPNPC, des mutations spécifiques de l'EGFR ont été identifiées chez jusqu'à 10% des patients caucasiens et jusqu'à 50% des patients asiatiques²⁸.

Les mutations les plus courantes sont les mutations somatiques dans le domaine EGFR-tyrosine kinase. Plusieurs thérapies commercialisées appartiennent à une classe de médicaments appelés EGFR TKI qui cible spécifiquement ces mutations dans le but d'inhiber l'hyperactivation de l'EGFR et la prolifération cellulaire aberrante qui en résulte. Ces thérapies incluent Gilotrif (afatinib) de Boehringer Ingelheim (BI), Iressa (géfitinib) d'AstraZeneca (AZ), Portrazza (nécumumab) d'Eli Lilly et Tarceva (erlotinib) de Roche.

Malgré leur efficacité initiale, les patients qui sont traités avec ces médicaments développeront systématiquement une résistance à leur égard par l'acquisition de mutations EGFR secondaires, dont la plus courante est la mutation exon 20 T790M. Actuellement, le médicament Tagrisso[®] (osimertinib) d'AstraZeneca est utilisé dans le traitement de 2^{ème} ligne des patients qui ont développé la mutation T790M après un traitement de première ligne avec un EGFR TKI. Mais ce même médicament est également approuvé

²⁸ NCCN, 2016; Hirsch et al., 2009; Kris et al., 2011; Peters et al., 2012

en 1^{ère} ligne de traitement, et est considéré comme un traitement de référence dans de nombreux pays, et les mêmes phénomènes de résistance vont inévitablement générer des problèmes de perte d'efficacité et d'échappement thérapeutiques.

C'est pourquoi les travaux collaboratifs en cours avec le Centre de recherches en cancérologie de l'Oncopole de Toulouse pour adresser cette problématique de résistance aux TKI anti-EGFR grâce à l'association avec AsiDNA™ ont un intérêt majeur, pour les patients comme pour la Société.

D'après GlobalData, les patients avec un CPNPC de type adénocarcinome porteurs d'une mutation EGFR et donc éligibles à un traitement par TKI anti-EGFR sont estimés à 175 000 cas incidents dans le 8MM. Sur la base de cette hypothèse, la société estime donc que la population-cible visée par l'indication en 1^{ère} ligne de traitement du CPNPC à un stade avancé en association avec un TKI anti-EGFR est de l'ordre de 54 000 patients.

L'objectif thérapeutique de l'association avec AsiDNA™ est de prévenir l'apparition de résistances, et donc de retarder les signes cliniques de la progression de la maladie. À terme, c'est ainsi une augmentation de la survie sans progression qui est espérée.

5.2.2.3.2 Cancer avancé du poumon non à petites cellules (CPNPC), avec mutation ALK (traitement de 1^{ère} ligne en association avec un TKI anti-ALK)

L'ALK est une enzyme qui joue un rôle important dans la croissance et la prolifération cellulaire. Dans le CPNPC, la fusion du gène ALK peut conduire à l'oncogénicité et se retrouve dans environ 3 à 7% des tumeurs pulmonaires²⁹. Alecensa® (alectinib) de Roche, Xalkori® (crizotinib) et Lorbrena® (lorlatinib) de Pfizer et Zykadia® (ceritinib) de Novartis sont les médicaments actuellement commercialisés qui ciblent les patients atteints de fusion ALK.

Comparée aux mutations de l'EGFR, les mutations sur le gène codant pour l'ALK sont donc beaucoup moins fréquentes et la population cible pour l'ensemble du 8MM est estimée par la Société à 28 000 patients.

5.2.2.4 Combinaison avec la radiothérapie

Dans une étude européenne récente³⁰, des chercheurs ont estimé à 50% la proportion de patients avec un cancer nouvellement diagnostiqué relevant d'une indication de radiothérapie. On peut estimer que cette proportion est extrapolable à l'ensemble des pays du 8MM, soit près de 4 millions de personnes sur une population incidente de presque 8 millions de personnes en 2020³¹.

L'essai clinique de phase I DRIIM dans le mélanome métastatique a démontré l'intérêt et l'efficacité de l'association d'AsiDNA™ avec la radiothérapie. La société réfléchit à deux types de développement possibles avec la radiothérapie, le premier dans les sarcomes des tissus mous pour établir la preuve de concept de l'association d'AsiDNA™ par voie intraveineuse et de la radiothérapie, et le second dans le gliome de haut grade récidivant chez l'enfant.

Une équipe de chercheurs de l'Institut Curie a montré dans des études précliniques in vitro et in vivo qu'AsiDNA™ potentialisait l'effet de la radiothérapie dans des modèles de médulloblastome, un type de cancer du cerveau que l'on rencontre essentiellement chez les enfants.

En fonction du pronostic des patients, l'objectif thérapeutique recherché pourrait être soit de limiter la dose irradiante, pour en limiter les effets secondaires tout en maintenant l'efficacité, soit de maintenir la dose d'irradiation et d'aller chercher un gain d'efficacité chez les patients de plus mauvais pronostic.

C'est à l'évidence une indication ultra-orpheline puisqu'on peut estimer cette population de patients à environ 2000 nouveaux cas en 2020 dans le 8MM³². S'agissant d'une indication pédiatrique, pour un cancer rare et agressif, la Société pourrait bénéficier de certaines aides propres à ce type de développement (subventions, statut de médicament orphelin, exclusivité pédiatrique, revue réglementaire accélérée...).

²⁹ Koivunen et al., 2008; Kwak et al., 2010; Shinmura et al., 2008.

³⁰ How many new cancer patients in Europe will require radiotherapy by 2025? An ESTRO-HERO analysis. Borrás, Josep M. et al. *Radiotherapy and Oncology*, Volume 119, Issue 1, 5 – 11.

³¹ Globocan 2018

³² Données GlobalData et www.cancer.net

5.2.3 INDICATIONS ET MARCHES VISES PAR OX401

5.2.3.1 *Marchés visés par OX401*

L'attention du lecteur est attirée sur le fait qu'OX401 étant un candidat médicament à un stade plus précoce qu'AsiDNA™, il n'est pas encore possible de fournir des estimations sur les indications et marchés qui seront visés.

OX401 a été optimisé pour être un inhibiteur de PARP de nouvelle génération, qui n'induit pas de résistance mais active la réponse immunitaire. OX401 cible ainsi une protéine déjà validée en oncologie et représentera un produit de nouvelle génération qui aurait des propriétés différentes des produits actuellement en développement ou au marché.

OX401 est un leurre agoniste spécifique de la protéine PARP et non un inhibiteur. Son mécanisme d'action devrait permettre une spécificité vis-à-vis de la cellule tumorale, et une non-induction de résistance ainsi qu'un effet inducteur rapide et majeur d'immunité innée contre les cellules tumorales via l'activation de la voie STING.

De par la spécificité de son action envers les cellules tumorales, OX401 sera très probablement développé en administration systémique et devrait partager le profil de tolérance favorable d'AsiDNA™, ce qui pourrait lui permettre une large utilisation en monothérapie et en association.

De ce fait, et à ce stade, la Société estime qu'OX401 pourrait viser deux types de marché :

- Le marché des inhibiteurs de PARP sur lequel OX401 sera en concurrence directe (voir section 5.2.1 du présent Document d'enregistrement universel)

Les inhibiteurs de PARP (effet de classe) ne présentent pas de spécificité vis-à-vis des cellules tumorales, ceci se traduit par des effets secondaires importants en particulier au niveau de l'hématopoïèse limitant à la fois les doses administrées (tolérance de ces produits) et les associations avec d'autres produits, notamment avec les immunothérapies. D'autre part, les traitements répétés par les inhibiteurs de PARP conduisent systématiquement à l'apparition de résistance acquise.

Nos données précliniques suggèrent qu'OX401 pourrait potentiellement atteindre une meilleure efficacité clinique en monothérapie que les inhibiteurs de PARP actuellement commercialisés.

- Par ailleurs, nos études précliniques ont montré l'intérêt potentiel d'associer OX401 aux thérapies d'immuno-oncologie comme les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, ce qui constituerait un deuxième marché potentiel.

5.2.3.2 *Perspectives de marché*

L'environnement concurrentiel des inhibiteurs de PARP est détaillé en section 5.2.1 du présent Document d'enregistrement universel et résumé ci-dessous.

Le marché est majoritairement détenu par de grands acteurs (AstraZeneca, Tesaro / GSK, AbbVie ou Pfizer). Les inhibiteurs de PARP ont en outre un potentiel en association avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

En 2019, les trois inhibiteurs de PARP sur le marché (AstraZeneca / Merck Lynparza®, Clovis Rubraca® et Tesaro / GSK Zejula®) ont totalisé un chiffre d'affaires de plus d'1,5 milliard de dollars³³.

Dans le rapport *PARP inhibitors in Oncology* publié en 2018 par GlobalData, les marchés adressables visés par les différents PARPi déjà approuvés ou encore en développement totalisaient un nombre considérable de patients : 1.3 million estimé en 2017 avec une projection à 1.6 million en 2027.

Ces projections concernent cinq types de cancer : cancer du sein, cancer de l'ovaire, cancer du pancréas, cancer de la prostate (hormono-résistant) et cancer gastrique.

Selon la société Coherent Market Insights, le marché des PARPi pourrait ainsi s'élever à presque 9 milliards de dollars en 2027.

³³ Pas de données publiées pour le C.A. de Talzena® de Pfizer

Les activateurs de la voie STING en développement clinique ne sont pas spécifiques des cellules tumorales (toxicité importantes) et ne sont pour l'instant utilisés en clinique qu'en injection intratumorale. D'autre part les activateurs de STING ne sont pas efficaces seuls et doivent être absolument associés à d'autres traitements pour montrer une activité anti-tumorale.

Quant au marché de l'immuno-oncologie, et plus précisément des inhibiteurs de points de contrôle, il est encore plus vaste puisque les deux leaders du marché (Keytruda® et Opdivo®) ont totalisé des ventes de 18 milliards de dollars en 2020, et la société Allied Market Research anticipe un chiffre d'affaire global de cette famille de médicaments de 56 milliards de dollars en 2025.

5.3 ÉVÉNEMENTS IMPORTANTS

Les faits marquants et événements importants de l'exercice 2019 et post-clôture, jusqu'à la date du présent Document d'enregistrement universel sont décrits en section 3.6 du présent Document d'enregistrement universel.

Les événements importants précédents dans le développement des activités de la Société sont résumés ci-après :

1997. Création de la Société le 5 mars 1997.

1999-2005. La Société a financé le développement de ses premiers projets, notamment ses premiers essais cliniques sur des produits issus de deux technologies brevetées la technologie muco-adhésive buccale Lauriad® et la technologie nano-particulaire Transdrug™ au moyen de plusieurs levées de fonds auprès d'investisseurs en capital-risque. Ceci lui a permis de finaliser et déposer en 2005 un dossier d'enregistrement en France pour le Loramyc®, premier produit entièrement développé par le Groupe.

2005. Introduction en bourse de la Société sur le marché d'Euronext Paris le 7 décembre 2005.

2006-2008. Obtention de l'AMM de Loramyc® en France (octobre 2006) et dans onze pays européens (2008). Lancement de Loramyc® fin 2007 sur le marché français. Accord avec la société PAR Pharmaceutical pour la commercialisation d'Oravig® aux États-Unis (2007) et finalisation d'un essai pivot de phase 3 avec ce produit sur ce même territoire (2008).

2009. Trois nouveaux produits sont entrés en phase clinique : deux issus de la technologie Lauriad® : fentanyl Lauriad® (phase 1) dans la douleur chronique sévère du cancer et clonidine Lauriad® (phase 2) dans le traitement de la mucite orale, et une nouvelle entité, la biothérapie anti-invasive AMEP® (phase 1), destinée au traitement du mélanome invasif. Obtention de résultats de phase 3 positifs en décembre 2009.

2010. En avril 2010, obtention de l'AMM de Loramyc® aux États-Unis, sous le nom de marque Oravig®. Commercialisation d'Oravig® aux États-Unis fin août 2010 par Strativa Pharmaceuticals, la branche « produits dédiés aux soins de support » de Par Pharmaceutical. Obtention de 13 nouvelles AMM pour Loramyc® en Europe, portant à vingt-six le nombre de pays européens dans lesquels le produit est enregistré.

Accord avec le groupe Therabel Pharma pour la commercialisation de Loramyc® et de Setofilm® en Europe, et transfert des opérations commerciales. Deux autres accords de partenariat ont été conclus pour la commercialisation du produit avec Handok et NovaMed en Asie.

Parallèlement, le Groupe a mené un essai pivot de phase 3 international pour Sitavig® dans le traitement de l'herpès labial.

2011. Année marquée par le départ de Dominique Costantini, directeur général et co-fondateur de la Société, la nomination d'un nouveau directeur général, Judith Greciet, d'un nouveau président, Patrick Langlois, et la reconstitution du conseil d'administration. Une levée de fonds de 16 millions d'euros a été réalisée pour mener le programme de développement de Livatag® et renforcer le portefeuille de médicaments orphelins de la Société.

2012. Sur le plan des programmes cliniques : démarrage de l'essai de phase 3 de Livatag®, poursuite et élargissement géographique en Europe de la phase II de Validive® et autorisation par l'Agence du

médicament du dossier d'essai clinique de phase 1/2 d'AMEP[®]. Signature d'accords de licence : avec le groupe Teva Pharmaceutical Industries Limited pour la commercialisation en Israël de Sitavig[®] ; avec Vestiq Pharmaceuticals pour la commercialisation d'Oravig[®] aux États-Unis ; et la société Shafayab Gostar pour la distribution en Iran de Loramyc[®].

2013. Poursuite de l'essai de phase 3 « ReLive » avec Livatag[®] en France et autorisation des autorités réglementaires de mener l'essai aux États-Unis et dans 7 autres pays en Europe. Poursuite de l'essai de phase II avec Validive[®] aux États-Unis et en Europe. Obtention de l'AMM de Sitavig[®] aux États-Unis. Augmentation de capital de 8,4 millions d'euros destinée notamment à permettre l'accélération et la finalisation de l'étude de phase 2 avec Validive[®].

2014. Fusion entre Bioalliance Pharma et Topotarget au cours de l'été 2014, pour créer Onxeo, qui bénéficie d'une double cotation sur le marché réglementé d'Euronext Paris et sur le marché Nasdaq de Copenhague. Beleodaq[®] : autorisation de mise sur le marché américain dans le traitement du lymphome à cellules T périphérique et démarrage de la commercialisation par le partenaire américain Spectrum Pharmaceuticals. Validive[®] : résultats préliminaires positifs de l'étude de phase 2 dans le traitement de la mucite orale sévère. Obtention du statut « *Fast Track* » octroyé par la FDA. Livatag[®] : Obtention du statut « *Fast Track* » octroyé par la FDA dans le traitement du carcinome hépatocellulaire en seconde ligne de traitement après Sorafenib. Réalisation d'une augmentation de capital de 40,7 million d'euros pour financer la poursuite du programme de développement de la Société.

2015. Livatag[®] : Progression de l'essai de phase 3 « ReLive » dans le cancer primitif du foie, avec l'ouverture de 4 nouveaux centres. Dépôt d'une nouvelle demande de brevet reposant sur une composition spécifique des nanoparticules de Livatag[®] qui permettrait d'étendre la protection industrielle du produit jusqu'en 2036. Initiation d'un programme de développement préclinique visant à tester Livatag[®] et Beleodaq[®] en association avec d'autres anticancéreux. Beleodaq[®] : Publication en décembre 2015 des résultats positifs de phase 1 positifs de Beleodaq[®] (belinostat) en association avec le protocole standard CHOP³⁴ dans le traitement de 1^{ère} intention du PTCL. Validive[®] : Présentation des résultats finaux positifs de l'étude de phase 2 Validive[®] dans le traitement de la mucite orale sévère dans le cadre de plusieurs congrès internationaux.

2016. Acquisition de la société DNA Therapeutics et d'un nouveau produit : AsiDNA[™]. Démarrage du programme de développement préclinique d'AsiDNA[™]. Notification de délivrance par l'office américain des brevets d'un brevet clé portant sur AsiDNA[™], étendant sa protection jusqu'en 2031. AsiDNA[™] montre un effet synergique en association avec les inhibiteurs de PARP sans restriction liée au profil génétique de la tumeur. Poursuite de l'étude de phase 3 « ReLive » avec Livatag[®]. Résultats prometteurs du programme préclinique de Beleodaq[®] en association avec des inhibiteurs de point de contrôle. Accord de licence exclusive avec Pint Pharma pour la commercialisation de Beleodaq[®] en Amérique du Sud dans le domaine du PTCL. Onxeo lève 12,5 M€ auprès d'investisseurs américains et européens.

2017. Nomination de deux directeurs expérimentés pour accélérer le développement préclinique et clinique. Lancement d'un programme d'accès contrôlé pour belinostat en Europe pour les patients atteints du lymphome à cellules T périphérique (PTCL). Levée de 15 M€ auprès d'investisseurs américains et européens. Résultats positifs de preuve de concept préclinique démontrant l'activité d'AsiDNA[™] par voie systémique. Cession des deux produits historiques non stratégiques, Loramyc[®] et Sitavig[®], à Vectans Pharma. Résultats négatifs de l'étude de phase 3 de Livatag[®], ReLive, dans le carcinome hépatocellulaire avancé et décision de ne pas poursuivre le programme de développement sans partenariat. Signature d'un accord de licence mondial pour Validive[®] avec Monopar Therapeutics. Obtention de données précliniques convaincantes en association pour les deux molécules innovantes, AsiDNA[™] et belinostat. Présentation de platON[™], une plateforme de chimie d'oligonucléotides basés sur le mécanisme de « leurre ».

2018. Notification d'intention de délivrance par l'OEB d'un brevet clé portant sur AsiDNA[™]. Démarrage de DRIIV, étude clinique de phase 1 d'AsiDNA[™] dans les tumeurs solides avancées. Financement non

³⁴ Le protocole CHOP est une polychimiothérapie recommandée pour le traitement des lymphomes et qui se compose en général des médicaments suivants : cyclophosphamide, hydroxydaunomycine (doxorubicine), vincristine (Oncovin[®]) et prednisolone (stéroïde).

dilutif de 7,5 M\$ de SWK Holdings Corporation en contrepartie de droits à redevances sur les ventes futures de Beleodaq®. Mise en place, avec la société Nice & Green, d'une ligne de financement en fonds propres incluant un programme d'intéressement. Nouveaux résultats précliniques d'AsiDNA™, inhibiteur « first-in-class » de la réparation de l'ADN tumoral d'Onxeo, montrant une forte synergie et une réversion de la résistance tumorale en association avec les inhibiteurs de PARP. Intention de délivrance par l'OEB d'un brevet protégeant AsiDNA™ en association avec tout inhibiteur de PARP.

5.4 STRATEGIE ET OBJECTIFS

L'ambition d'Onxeo est de développer une approche nouvelle dans le traitement de plusieurs cancers dont les besoins ne sont aujourd'hui pas satisfaits ou imparfaitement satisfaits, notamment en raison des phénomènes de résistance des tumeurs aux traitements. Les principaux éléments de la stratégie de la Société sont les suivants :

- **Confirmer le profil de tolérance et l'activité d'AsiDNA™ en association avec la chimiothérapie dans l'étude DRIIV-1b** (voir sections 5.1.1.2 et 5.2.3.1 du présent Document d'enregistrement universel).

Les résultats principaux de l'étude DRIIV-1b sont attendus en 2020. Les chimiothérapies demeurent le socle de l'arsenal thérapeutique anti-cancer, avec des schémas de traitement établis et bien maîtrisés. Aux stades avancés du cancer, 40 à 50% des patients recevront une ou plusieurs chimiothérapies au cours de leur traitement. Ces traitements sont cytotoxiques et la démonstration, chez des patients atteints de tumeurs solides avancées et en multi-rechute, d'une bonne tolérance de l'association d'AsiDNA™ avec les chimiothérapies de référence comme le carboplatine et le paclitaxel, constituera un élément déterminant pour la poursuite de son développement. Bien qu'elle ait été dimensionnée avant tout pour évaluer la tolérance, l'étude DRIIV-1b pourrait aussi permettre de détecter des signaux d'efficacité et d'évaluer dans quels types de contexte et indications AsiDNA™ serait susceptible d'apporter un effet synergique dans cette association.

- **Confirmer l'effet d'AsiDNA™ sur la résistance aux inhibiteurs de PARP** (voir sections 5.1.1.2, 5.2.3.2 et 5.2.3.3 du présent Document d'enregistrement universel).

L'étude REVocan de phase 1b/2 d'AsiDNA™ en association avec un inhibiteur de PARP vise à évaluer l'abrogation par AsiDNA™ de la résistance à l'inhibiteur de PARP niraparib dans traitement de maintenance en seconde ligne du cancer récidivant de l'ovaire. Cet effet d'abrogation de la résistance à niraparib sera mis en évidence par la diminution du biomarqueur CA 125, pronostic de l'émergence d'une résistance à court/moyen terme ; ainsi que par le suivi secondairement de la survie globale et de la survie sans progression (PFS) des patientes. Cette étude vise également à valider la tolérance de l'association d'AsiDNA™ et de niraparib. Les premiers résultats sont attendus fin 2020. Le niraparib a retardé de manière significative la progression du cancer chez les patientes avec et sans mutation du gène BRCA³⁵, mais l'efficacité du traitement diminue avec le temps car les tumeurs établissent de nouvelles voies de réparation et résistent au traitement. Dans les études précliniques, AsiDNA™ a systématiquement démontré sa capacité à empêcher ou à abroger la résistance acquise des tumeurs aux inhibiteurs de PARP (effet de classe), quelles que soient les mutations tumorales. Cette étude est donc particulièrement importante car elle constituerait la preuve de concept de la tolérabilité d'une telle association et la capacité d'AsiDNA™ à abroger la résistance à cette classe thérapeutique majeure.

- **Positionner AsiDNA™ comme un traitement d'association incontournable pour prévenir ou abroger la résistance à différents traitements, ouvrant la voie à un positionnement différencié dans différentes associations et indications**

Le succès de de l'étude REVocan, dont les résultats préliminaires sont attendus fin 2020/ début 2021, ouvrirait la voie à d'autres essais d'association avec cette classe thérapeutique, mais aussi avec d'autres thérapies ciblées pour lesquelles AsiDNA™ a démontré en préclinique un effet sur la résistance, comme les certains inhibiteurs de tyrosine kinase. Ces thérapies ciblées visent aujourd'hui

³⁵ Mansoor R. Mirza, M.D et. al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer N Engl J Med 2016; 375:2154-2164

de larges indications en forte croissance (section 5.2.3 du présent document), malgré les phénomènes de résistance ou d'intolérance auxquels elles sont confrontées. La Société considère qu'AsiDNA™ pourrait permettre d'apporter un bénéfice clinique significatif dans des indications à fort besoin médical non-satisfait comme le cancer de l'ovaire, le cancer du sein triple négatif ou le cancer du poumon non à petites cellules, et entend évaluer AsiDNA™ dans ces indications, seul ou dans le cadre d'accords de partenariat et de licence.

- **Monétiser la valeur créée sur AsiDNA via les résultats des études de preuve de concept au travers de partenariats industriels et commerciaux.**

Le marché des thérapies ciblées en oncologie est un marché en croissance et concurrentiel. La Société entend valoriser les propriétés différenciées d'AsiDNA™, puis d'OX401, en association au travers de partenariats industriels et commerciaux avec un ou plusieurs laboratoires pharmaceutiques. Les accords de licence envisagés pourraient, en fonction des opportunités, couvrir des territoires différents et des modalités diversifiées pouvant aller du co-développement dans une ou plusieurs indication(s)/ association(s) précise(s) jusqu'à une licence globale ou une cession d'actifs.

- **Valoriser la plateforme platON™ de la Société en continuant à mener des programmes de recherche préclinique exploratoires.**

Onxeo entend continuer à mener des programmes de recherche préclinique exploratoire sur de nouveaux oligonucléotides leurres issus de sa plateforme. OX401 est à ce titre un candidat particulièrement prometteur, à l'intersection de deux domaines très actifs en oncologie, la réponse aux dommages de l'ADN (DDR), et l'immuno-oncologie et pourrait être développé seul comme en association avec d'autres traitements anticancéreux.

5.5 POSITION CONCURRENTIELLE

Onxeo estime disposer des avantages concurrentiels suivants :

- **La Société dispose d'un savoir-faire unique sur sa technologie d'oligonucléotides leurres agonistes en oncologie, conforté par sa position de premier entrant sur ce mécanisme d'action.**

Onxeo est la première société à avoir développé et mené un agoniste des voies de réparation de l'ADN administré par voie systémique jusqu'au stade clinique. L'ensemble des produits commercialisés ou en développement à ce jour dans le domaine du DDR sont en effet des inhibiteurs d'une protéine ou voie de réparation spécifique. S'appuyant sur l'expertise de centres académiques français majeurs, comme l'Institut Curie, en la personne de Marie Dutreix qui a découvert les propriétés d'interférence sur la signalisation des dommages de l'ADN de ce type d'oligonucléotide, Gustave Roussy dont l'intérêt pour notre technologie s'est traduit dans la promotion de l'étude REVocan, ou encore le Centre de recherches en cancérologie de l'Oncopole de Toulouse, une institution reconnue mondialement pour ses travaux sur la résistance aux thérapies ciblées, Onxeo dispose aujourd'hui d'une expérience, d'un savoir-faire et d'une avance technologique et scientifique unique dans cette nouvelle aire thérapeutique de pointe en oncologie. Onxeo se présente comme la première société développant des agonistes des voies de réparation de l'ADN et les essais cliniques précoces réalisés par la Société lui ont déjà permis de confirmer la faisabilité clinique de cette approche thérapeutique.

- **Le mécanisme de leurre agoniste des composés développés par la Société est sans équivalent à ce jour en oncologie et procure des propriétés très différenciées, notamment en matière de tolérance, d'absence de résistance et d'effet sur la résistance aux autres traitements.**

Le mécanisme de leurre agoniste des composés issus de la plateforme platON™ n'inhibe pas mais au contraire encourage un processus de défense indispensable à la survie des cellules tumorales, qui ont perdu le contrôle de leur cycle de division cellulaire. Alors qu'une cellule saine est capable de stopper sa division en présence d'AsiDNA™, la cellule tumorale, sous l'effet des faux signaux de dommages prolongés, va produire jusqu'à épuisement des protéines de réparation qui ne seront pas effectives. Ce mécanisme de leurre agoniste procure ainsi une bonne tolérance de par la spécificité de son action sur les cellules tumorales. De plus, les cellules tumorales ne peuvent pas stopper la réparation de leur ADN endommagé et le traitement par AsiDNA™, qui hyperactive et détourne ce processus, devient de

plus en plus efficace au fur et à mesure du traitement, sans que la cellule tumorale puisse utiliser de voies d'échappement et développer une résistance. Enfin, ce mécanisme d'agoniste permet de prévenir, voire abroger si elle est déjà en place, la résistance à d'autres traitements, en particulier les thérapies ciblées, notamment par des effets métaboliques spécifiquement sur les cellules tumorales. L'étude de phase 1b/2 REVocan qui vise à évaluer l'abrogation par AsiDNA™ de la résistance à l'inhibiteur de PARP niraparib dans le cancer récidivant de l'ovaire sera particulièrement déterminante pour confirmer en clinique cette propriété très différenciante d'abrogation de la résistance.

- **AsiDNA™ a démontré un profil de sécurité favorable ce qui constitue un atout considérable pour son développements en association.**

AsiDNA™ a fait l'objet de deux essais cliniques de Phase 1 (DRIIM et DRIIV) qui ont montré un profil de sécurité favorable et, dans le cas de DRIIV permis de démontrer son activité pharmacologique, notamment par une activation significative d'une de ses cibles, DNA-PK, à plusieurs doses actives. À ce jour, l'étude DRIIV-1b d'AsiDNA™ en association avec le carboplatine seul (1^{ère} cohorte) a aussi démontré une bonne tolérance chez les 3 premiers patients. Cette tolérance favorable d'AsiDNA™ est particulièrement importante dans le cadre de la stratégie de développement d'AsiDNA™ - et à terme d'autres composés issus de la plateforme platON™ comme OX401 – en association. En effet, la tolérance des traitements cytotoxiques, comme la chimiothérapie ou la radiothérapie, ou des traitements ciblés comme les inhibiteurs PARP ou de tyrosine kinase reste problématique notamment en raison d'une non-spécificité ou d'une spécificité relative aux cellules tumorales qui entraîne des effets secondaires importants. De nombreuses associations de traitement ont ainsi vues leur développement clinique interrompu à cause d'une toxicité trop importante. La bonne tolérance montrée en clinique par AsiDNA™ jusqu'à présent permet ainsi d'envisager son utilisation dans de nombreuses associations sans augmentation de la toxicité.

- **La plateforme de la Société, platON™, permet de concevoir des oligonucléotides leurres agonistes ayant des propriétés biologiques différenciées.**

La plateforme de la Société, platON™, permet de construire des oligonucléotides leurres agonistes ayant des propriétés biologiques différenciées et permet d'envisager de viser plusieurs voies biologiques de manière efficace et avec un profil de sécurité favorable. Après AsiDNA™, premier composé *first-in-class* issu de cette plateforme, qui vise principalement en amont, les enzymes de détection et de signalisation des dommages, la Société travaille déjà sur OX401, nouveau composé en préclinique qui vise spécifiquement l'enzyme PARP sans provoquer de résistance et induit une forte réponse immunitaire. La Société estime disposer avec platON™ des moyens d'enrichir son portefeuille de développement de nouveaux composés très innovants dans le domaine du DDR.

- **Une équipe de direction et un conseil d'administration expérimentés, conseillée par des experts scientifiques et médicaux de renommée internationale en matière de cancers résistants.**

Le directeur général, les membres du conseil d'administration et les membres du comité exécutif de la Société, sont très expérimentés et complémentaires de par leur formation et leur expérience approfondie acquise dans de grands groupes pharmaceutiques ou des sociétés de biotechnologie. Ils réunissent notamment des expériences en recherche translationnelle, préclinique, clinique, affaires réglementaires, business development et finance. Ils sont assistés par un réseau de chercheurs et cliniciens oncologues de tout premier plan composé de spécialistes parmi les plus réputés dans le monde. Ainsi, l'étude REVocan, dont l'Institut Gustave Roussy est le promoteur, est soutenue par ARCAGY-GINECO, groupe de recherche clinique académique spécialisé en cancérologie gynécologique, labellisé par l'INCA³⁶ et les travaux précliniques sur l'effet d'AsiDNA™ sur les cellules pharmacorésistantes (DTC) ont été réalisés en collaboration avec le Centre de recherches en Cancérologie de l'Oncopole de Toulouse, reconnu mondialement pour ses travaux sur la résistance aux thérapies ciblées.

³⁶ Institut national du cancer

5.6 PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE, BREVETS ET LICENCES

5.6.1 BREVETS

La propriété intellectuelle est un actif clé de la Société et est au cœur de ses projets de recherche et développement. Au 31 décembre 2019, le portefeuille brevets du Groupe est composé de 22 familles de brevet dont 20 publiées ou en cours d'examen par les offices de brevet, portant sur des technologies ou des produits innovants et protégeant les actifs du Groupe à l'international et à long terme.

La politique de la Société, en matière de propriété intellectuelle consiste, (i) à déposer régulièrement de nouvelles demandes de brevet afin de protéger ses technologies, ses produits et ses procédés de fabrication, (ii) à étendre cette protection aux pays susceptibles de constituer un marché porteur ou un risque générique et (iii) à effectuer un contrôle permanent pour agir contre toute atteinte à ses brevets ou à ses marques commerciales.

La durée de protection conférée par une famille de brevets est de vingt ans à compter de la date de dépôt dans une juridiction donnée, typiquement, la date de dépôt de la demande de brevet internationale. Cette protection peut être ajustée ou étendue dans certains territoires, notamment aux États-Unis et en Europe, en fonction des législations en vigueur. La durée de l'examen d'une demande de brevet peut varier d'un pays à un autre en fonction. La protection conférée peut varier d'un pays à un autre en fonction de choix stratégiques de la Société (abandon), ou d'invalidation d'un brevet délivré (opposition formée, action en nullité engagée par un tiers, etc...).

Enfin, dans le cas particulier des médicaments orphelins, les autorités prévoient une protection supplémentaire sous l'aspect d'une exclusivité commerciale de dix ans en Europe, sept ans aux États-Unis pour renforcer l'incitation des laboratoires à investir et développer dans ces domaines où il y a finalement un nombre restreint de malades.

La Société s'est doté d'une solide propriété industrielle protégeant ses produits commercialisés ou en développement préclinique ou clinique. Le portefeuille brevets présenté ci-après précise ces protections et leur date d'expiration. La Société a également concédé des droits de commercialisation (« *out licensing* ») sur ses produits Beleodaq® et Validive® (respectivement décrits aux sections 5.2.3 et 5.2.3 du présent document).

La Société a déposé 3 nouvelles demandes de brevets (2 demandes PCT et 1 demande prioritaire, confirmant ou générant 3 familles de brevets à fin 2019). 36 brevets ont été délivrés au sein des familles iv) et v) en 2019.

Le portefeuille de brevets des produits commercialisés ou en développement clinique est exposé dans le tableau ci-après :

Produits	Principaux domaines thérapeutiques	Protections	Date d'expiration	Statut
Technologie des inhibiteurs d'histone désacétylase (HDAC)				
Beleodaq®	Lymphome des cellules T périphériques (PTCL)	i) Principe actif (belinostat)	Q3 2021	Délivré (EP, US, JP,...)
		ii) Formulation IV du principe actif	Q4 2027 US, Q2 2026 ailleurs	Délivré (EP, US, JP,...)
		iii) Fabrication du principe actif	Q2 2030 US, Q3 2028 ailleurs	Délivré (EP, US)
		iv) Formulation orale du principe actif	Q2 2038	Déposé

Technologie Dbait ³⁷ : Molécules « DNA strand break bait »				
AsiDNA™	Traitement du cancer	i) Traitement du cancer par l'administration de molécules Dbait en association (radio/chimiothérapie)	Q2 2025 US, Q3 2024 ailleurs	Délivré (EP, US, JP, CN,...)
		ii) Molécules Dbait particulières	Q3 2024 US, Q3 2027 ailleurs	Délivré (EP, US, JP, CN,...)
		iii) Traitement du cancer par la seule administration de molécules Dbait	Q3 2024 US, Q1 2028 ailleurs	Délivré (EP, US, JP, CN,...)
		iv) Molécules Dbait optimisées pour une meilleure délivrance <i>vivo</i> (AsiDNA™ et autres molécules Dbait conjuguées)	Q2 2031	Délivré (US, EP, CN, ...)
		(v) Molécules Dbait en association avec des inhibiteurs de PARP	Q3 2036	Délivré (EP, US, JP, CN,)
		(vi) Administration systémique des molécules Dbait	Q1 2037	Déposé (EP, US, JP, CN, ...)
		(vii) Prévention et réversion des résistances acquises	Q1 2039	Déposé
		(viii) Molécules Dbait en association avec d'autres inhibiteurs	Q1 2040	Déposé (priorité)

Technologie : Inhibiteur de PARP de nouvelle génération				
OX401	Traitement du cancer	Traitement du cancer par l'administration d'inhibiteurs de PARP de nouvelle génération	Q4 2039	Déposé

5.6.2 MARQUES

La protection des marques varie selon les législations de chaque pays. Dans certains pays, cette protection repose essentiellement sur l'utilisation de la marque tandis que dans d'autres elle ne résulte que de l'enregistrement.

Les droits de marques sont obtenus soit par le biais de marques nationales, soit par le biais d'enregistrements internationaux, soit par le biais de marques communautaires. Les enregistrements sont en général accordés pour une durée de dix ans et sont renouvelables indéfiniment, bien que, dans certains cas, leur maintien en vigueur soit conditionné par l'utilisation continue de la marque.

La Société détient notamment à titre de marques les noms de ses produits commercialisés ou en développement clinique ainsi que, notamment, le nom de sa plateforme d'oligonucléotides platON™, le nom de la Société et son logo.

Ces marques bénéficient d'une protection pour les produits pharmaceutiques contenus dans la classe 5 de la classification internationale des produits et services.

Le tableau ci-détaille le portefeuille marques des produits commercialisés ou en développement clinique.

³⁷ Dbait (et co-Dbait) était le nom d'AsiDNA™ préalablement à l'acquisition de DNA Therapeutics par Onxeo

Marque	Produit	Principaux pays dans lesquels la marque est enregistrée ou déposée
Beleodaq®*	belinostat	États-Unis, Europe, Japon, Chine, Australie, Fédération de Russie, Mexique, Norvège, Oman, Serbie, Singapour, Suisse, Turquie, Vietnam, Israël, Inde, Canada, Amérique du Sud (Argentine, Brésil, Chili, Colombie, Équateur, Venezuela)
AsiDNA™	etidaligide	France, Union Européenne, Japon, États-Unis
platON™	Plateforme de génération de nouveaux produits	Europe, États-Unis

* la marque Beleodaq® a été transférée à Acrotech Pharma LLC, licencié exclusif de la Société pour la commercialisation du belinostat pour tous les territoires suivants.

La Société défend ses droits de marque en formant des oppositions à l'encontre des dépôts de marques identiques ou similaires et enclenche, le cas échéant, des actions en justice afin de faire reconnaître ses droits.

5.7 INVESTISSEMENTS

5.7.1 INVESTISSEMENTS REALISES AUX COURS DES TROIS DERNIERS EXERCICES

En dehors des dépenses de R&D engagées par la Société, comptabilisées en charge tant que le Groupe n'a pas obtenu d'AMM, ou acquises au travers des opérations de fusion & acquisition mises en œuvre en 2014 et 2016 et immobilisées, les investissements sont limités et resteront limités au cours des prochaines années.

En effet, le Groupe a fait le choix stratégique de travailler avec des partenaires externes pour l'ensemble des activités de recherche fondamentale, pour une partie des activités de développement (études cliniques), ainsi que pour la production, le stockage et la distribution de ses produits.

De ce fait, l'activité de la Société est très peu capitalistique, les seuls biens immobilisés étant divers logiciels, des aménagements ainsi que du matériel de bureau et de laboratoire, du matériel informatique ainsi que du mobilier de bureau.

Le tableau ci-dessous récapitule les investissements réalisés au cours des trois dernières années :

Valeurs brutes en milliers €	Immobilisations incorporelles (*)	Immobilisations corporelles (**)	Immobilisations financières (***)
Situation au 31 décembre 2016	693	4 405	306
Augmentations de l'exercice	26	39	12
Diminutions de l'exercice		(183)	(86)
Situation au 31 décembre 2017	719	4 261	232
Augmentations de l'exercice		45	127
Diminutions de l'exercice	(299)	(1 185)	(55)
Situation au 31 décembre 2018	420	3 121	304
Augmentations de l'exercice		7	
Diminutions de l'exercice		(1)	(163)
Situation au 31 décembre 2019	420	3 127	141

(*) Les chiffres présentés n'incluent pas les actifs de R&D acquis en 2014 (Beleodaq®) et 2016 (AsiDNA™)

(**) Les chiffres présentés ne comprennent pas les crédits-baux (2017 et 2018) ni les droits d'utilisation (2019)

(***) Les chiffres présentés dans le tableau ne comprennent pas les titres mis en équivalence

5.7.2 INVESTISSEMENTS EN COURS ET FUTURS

Aucun investissement significatif n'est en cours ou prévu à la date du présent Document d'enregistrement.

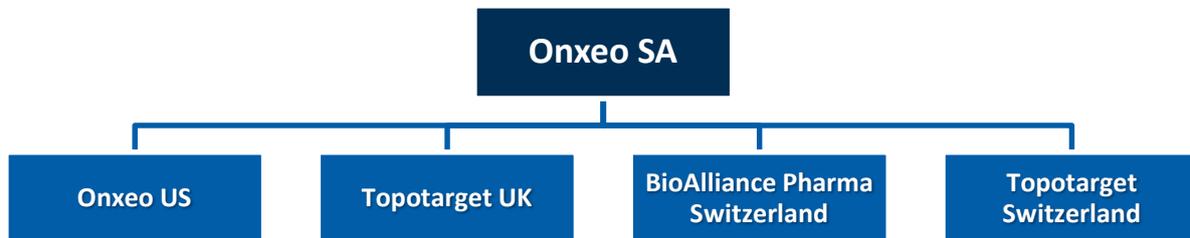
5.7.3 QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES

Néant.

6. STRUCTURE ORGANISATIONNELLE

6.1 DESCRIPTION SOMMAIRE DU GROUPE

À la date du Document d'enregistrement universel, le Groupe comprend la Société qui concentre l'essentiel de l'activité à Paris, et ses filiales qui n'ont qu'une activité limitée.



6.2 PARTICIPATIONS

Sociétés	Quote-part du capital détenu (en %)	Valeur comptable des titres détenus (en milliers d'euros)	
		Brute	Nette
Bioalliance Pharma Switzerland	100	32	0
Topotarget Switzerland	100	9 918	0
Topotarget UK Ltd.	100	38 659	0
Onxeo US	100	1	0
Total		48 610	0

7. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT

Le lecteur est invité à lire les informations relatives à la situation financière et aux résultats de la Société avec l'ensemble des informations contenues dans le présent Document d'enregistrement universel et notamment :

- *Les comptes consolidés de la Société au titre des exercices clos les 31 décembre 2018 établis conformément aux normes IFRS (International Financial Reporting Standards), figurant à la section 6.1 du Document de référence 2018, et incorporés par référence dans le présent Document d'enregistrement universel concernant l'exercice clos le 31 décembre 2019 ;*
- *Les comptes consolidés au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2019 établis conformément aux normes IFRS figurant section 18.1 du présent Document d'enregistrement universel.*

Par ailleurs, le présent Document d'enregistrement universel comprend en annexe le rapport de gestion visé aux articles 19 et 29 de la directive 2013/34/UE du Parlement européen et du Conseil, et, dans leur intégralité, les comptes annuels de la Société, établis conformément aux règles de présentation et aux méthodes d'évaluation prévues par la réglementation en vigueur.

7.1 SITUATION FINANCIERE

Conformément aux dispositions de l'annexe I du Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission du 14 mars 2019, le lecteur est invité à consulter le rapport de gestion annexé au présent Document d'enregistrement universel.

7.2 RESULTATS D'EXPLOITATION

Les mentions des facteurs importants et de nouveaux développements pouvant influencer sur le revenu d'exploitation de la Société sont exposés aux paragraphes 2 et 3 du rapport de gestion 2019 en annexe du présent Document d'enregistrement universel.

Les explications relatives aux changements du chiffre d'affaires net ou des produits nets se trouvent aux paragraphes 2.1 et 3 du rapport de gestion 2019 en annexe du présent Document d'enregistrement universel.

8. TRÉSORERIE ET CAPITAUX

Cette section est à lire en relation avec les chiffres présentés en section 18.1 du présent Document d'enregistrement universel et en particulier, avec le tableau des flux de trésorerie et le tableau des capitaux propres.

8.1 INFORMATION SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT

8.1.1 FINANCEMENT PAR LE CAPITAL

Les apports en numéraire des actionnaires existants ou nouveaux ont jusqu'à présent constitué le financement privilégié de la Société, notamment au travers d'augmentations de capital avec maintien ou suppression du droit préférentiel de souscription depuis son introduction en bourse en décembre 2005. La Société a également eu recours à des lignes de financement en action en juin 2018 et juin 2019, qui lui ont procuré un financement continu avec une décote limitée, par exercice des bons de souscription d'actions émis au profit de l'investisseur privé Nice & Green. A la date du présent Document d'enregistrement universel, 11 280 875 bons avaient été exercés sur les 12 millions prévus dans le cadre de la deuxième ligne de financement].

A ces opérations peuvent s'ajouter les augmentations de capital dont bénéficie la Société au travers de la conversion de bons/options émis. À la date du présent Document d'enregistrement universel, un total de 3 006 495 actions étaient susceptibles d'être émises par exercice des options de souscription d'action attribués au directeur général et à l'ensemble des salariés du Groupe, ainsi que des bons de souscription d'actions attribués aux membres du conseil d'administration ou à des consultants clés de la Société.

Le tableau ci-dessous synthétise les principales augmentations de capital en valeur d'Onxeo intervenues au cours des trois dernières années, et jusqu'à la date du présent Document d'enregistrement universel :

Période	Montant brut levé (K€)	Opération
2017	15 020	Augmentation de capital réservée à des investisseurs qualifiés (15 000 K€) et exercice de d'options de souscription d'actions (20 K€)
2018	2 765	Augmentation de capital par exercice de bons de souscription d'actions dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres
2019	4 885	Augmentation de capital par exercice de bons de souscription d'actions dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres
2020	2 828	Augmentation de capital par exercice de bons de souscription d'actions dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres
TOTAL		

8.1.2 FINANCEMENT PAR AVANCES REMBOURSABLES ET SUBVENTIONS

Afin d'optimiser et de diversifier ses sources de financement, la Société a bénéficié d'aides à l'innovation de la part de différents organismes nationaux et européens, sous forme de subventions définitivement acquises ou d'avances remboursables. D'une manière générale, les subventions obtenues par la Société sont versées en fonction de l'avancement des projets de recherche et développement, sur la base des dépenses réellement engagées. À ce titre, la Société soumet régulièrement aux organismes concernés des bilans financiers sur la base desquels les différentes tranches de financement sont versées. Dans le cas des avances remboursables, un échéancier de remboursement est établi en fonction de l'atteinte des jalons définis dans le cadre des programmes de recherche et développement financés. En cas d'échec total ou partiel, technique ou commercial, dûment justifié, les sommes restent généralement acquises à la Société.

Le solde des aides publiques remboursables comptabilisé au 31 décembre 2019 est de 246 milliers d'euros et correspond à des avances octroyées par Bpifrance et la région Ile de France (programme Innov'Up), respectivement en 2010 et 2019, pour le financement des programmes de R&D de la Société, AsiDNA™ et PlatON™.

Le tableau ci-dessous synthétise l'évolution des aides publiques remboursables au cours des trois dernières années, jusqu'à la date du présent Document d'enregistrement universel :

en K€	AsiDNA™	Projet B	Total
Encaissement Avance			
Remboursement Avance	(154)		(154)
Encaissement Subvention			
Total année 2017	(154)		(154)
Encaissement Avance			
Remboursement Avance	(193)		(193)
Encaissement Subvention			
Total année 2018	(193)		(193)
Encaissement Avance		83	83
Remboursement Avance	(163)		(163)
Encaissement Subvention		165	165
Total année 2019	(163)	248	85
Sous-total Avances	(510)	83	
Sous-total Subventions		165	
TOTAL	(510)	248	(262)

8.1.3 FINANCEMENT PAR LE CREDIT D'IMPOT RECHERCHE (« CIR »)

La Société bénéficie du mécanisme incitatif du crédit d'impôt recherche français, à hauteur de 30% de la base des dépenses éligibles engagées au cours d'un exercice donné dans l'Union Européenne. Le tableau ci-dessous synthétise l'évolution du CIR comptabilisé au cours des trois dernières années :

en K€	2019	2018	2017	Total
CIR français	1 349	2 412	3 541	7 302
CIR danois	33	42	79	154
Total	1 382	2 454	3 620	7 456

En tant que PME européenne, Onxeo bénéficie du remboursement du CIR lors de l'année suivant celle de sa comptabilisation. Dans ce cadre, le CIR français au titre de l'année 2018, d'un montant de 2 412 milliers d'euros, a été remboursé en août 2019.

8.1.4 FINANCEMENT PAR EMPRUNT OBLIGATAIRE

En juin 2018, le Groupe a contracté une dette financière au travers d'obligations émises au profit de la société SWK Holdings pour un montant initial de 7,5 millions de dollars, soit 6,2 millions d'euros, et dont le solde à la clôture de l'exercice 2019 s'établit à 5,2 millions d'euros. Le remboursement de cette dette est effectué au moyen des redevances sur les ventes de Beleodaq® aux États-Unis versées par le partenaire américain de la Société Acrotech Biopharma, à concurrence d'un montant total de 13,5 millions de dollars, incluant une prime de remboursement de 6 millions de dollars.

8.2 FLUX DE TRESORERIE

Le tableau ci-dessous synthétise les flux de trésorerie au cours des trois dernières années. Le lecteur est invité à se reporter à la section 18.1 pour une présentation complète du tableau des flux de trésorerie.

K€	31/12/2019	31/12/2018	31/12/2017
Flux net de trésorerie généré par l'activité	-7 699	-11 266	-28 281
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	137	0	-67
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	2 014	8 249	13 437
+/- Incidence des variations des cours des devises	3	-8	-55
Variation de la trésorerie nette	- 5 545	-3 024	-14 966
Trésorerie initiale	11 253	14 277	29 243
Trésorerie finale	5 708	11 253	14 277

8.2.1 FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE

Les flux de trésorerie générés par l'activité représentent pour l'essentiel les efforts du Groupe en matière de recherche et développement ainsi que les frais généraux et administratif engagés en support de ces activités, le tout générant un besoin de financement récurrent.

Au cours des trois dernières années, le Groupe s'est focalisé sur son nouveau portefeuille de candidats-médicaments dans le domaine de la réponse aux dommages de l'ADN tumoral et a poursuivi des travaux de recherche précliniques ainsi que des études cliniques de phase I dès 2018, notamment avec son produit « first-in-class » AsiDNA™. Elle a ainsi fortement réduit sa consommation de trésorerie par rapport aux phases cliniques avancées qui étaient menées jusqu'en 2017 avec d'anciens produits non poursuivis.

Le remboursement annuel du crédit d'impôt recherche, exposé à la section 8.1.3 ci-dessous permet au Groupe d'autofinancer une partie de ses dépenses de recherche.

8.2.2 FLUX DE TRESORERIE LIES AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT

L'activité du Groupe n'est pas capitalistique, l'essentiel des travaux de recherche ainsi que la fabrication des produits du portefeuille de R&D étant sous-traités. Les flux liés aux opérations d'investissements sont donc en général très limités et concernent pour l'essentiel des achats de matériels de laboratoire, permettant de mener en interne certain travaux de recherche préclinique, ainsi que des matériels informatiques.

8.2.3 FLUX DE TRESORERIE LIES AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT

Comme exposé aux sections 8.1.1 et 8.1.4 ci-dessus, le Groupe se finance de manière privilégiée par augmentation de capital et également par emprunt à l'occasion d'une opération de cession de royalties futures sur son produit Beleodaq®. Les flux de trésorerie liés aux opérations de financement sont en conséquence significatifs et récurrents, et le resteront tant que le Groupe ne générera pas de revenus récurrents dans le cadre de partenariats sur ses produits.

8.3 INFORMATIONS SUR LES BESOINS DE FINANCEMENT ET LA STRUCTURE DE FINANCEMENT DE LA SOCIETE

En tant que société de biotechnologies centrée sur le développement de médicaments innovants, le Groupe doit financer des essais parfois longs et coûteux, ce qui induit un profil financier spécifique avec des flux de trésorerie générés par l'activité généralement négatifs pendant plusieurs années. Les produits innovants en oncologie développés par le Groupe devraient néanmoins générer une croissance forte à moyen/long terme et une rentabilité élevée, au travers de partenariat couvrant les étapes avancées du développement clinique et les phases de commercialisation. Ces partenariats avec des groupes pharmaceutiques plus importants pourraient ainsi apporter à Onxeo des paiements à des étapes clés du développement et de la commercialisation des produits.

La Société dispose d'une trésorerie qui s'établit à 5 708 milliers d'euros à la clôture de l'exercice et bénéficie d'une ligne de financement en fonds propres, partiellement utilisée au 31 décembre 2019, qui lui permettra de recevoir des apports en numéraires complémentaires en 2020.

En tenant compte du produit de la transaction signée en avril 2020 avec Acrotech Biopharma, concernant la licence de certains droits liés à Beleodaq®, le Groupe peut ainsi financer ses activités jusqu'au 2^{ème} trimestre 2021 sur la base de son plan de financement.

La Société a contracté une dette financière au travers d'obligations émises au profit de la société SWK Holdings en juin 2018 pour un montant initial de 7,5 millions de dollars, soit 6,2 millions d'euros, et dont le solde à la clôture 2019 s'établit à 5,2 millions d'euros. Le remboursement de cette dette sera effectué au moyen des redevances sur les ventes de Beleodaq® versées par le partenaire américain Acrotech Biopharma pour un montant total de 13,5 millions de dollars, incluant une prime de remboursement de 6 millions de dollars.

Onxeo dispose également d'aides publiques remboursables d'un montant de 246 milliers d'euros, relatives aux projets AsiDNA™ et PlatON™, qui seront entièrement remboursées à l'horizon 2025.

8.4 RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX

Néant.

8.5 SOURCES DE FINANCEMENT NECESSAIRES A L'AVENIR

La Société aura besoin de financements supplémentaires dans les années à venir pour poursuivre le développement de ses candidats-médicaments.

Le risque de liquidité est détaillé dans la section 3.1.1 du présent Document d'enregistrement universel, ainsi qu'à la note 4.1 des comptes consolidés au 31 décembre 2019 figurant à la section 18.1 du présent Document d'enregistrement universel.

La Société dispose d'une trésorerie qui s'établit à 5 708 milliers d'euros à la clôture de l'exercice et bénéficie d'une ligne de financement en fonds propres, partiellement utilisée au 31 décembre 2019, qui lui permettra de recevoir des apports en numéraires complémentaires en 2020.

Depuis la clôture de l'exercice 2019, la Société a conclu un accord avec la Société Acrotech Biopharma concernant la licence de certains droits liés à Beleodaq®, qui lui a permis de recevoir un montant total de 6,6 millions de dollars en avril 2020. Cet apport en trésorerie ajouté aux autres ressources financières permet à la Société de financer ses activités jusqu'au 2^{ème} trimestre 2021 sur la base de son plan de financement.

D'ici à cette échéance, il n'est pas exclu que la Société ait recours à d'autres financements non dilutifs ou à des levées de fonds à plus ou moins brève échéances pour sécuriser ses opérations au cas où elle ne parviendrait pas à générer des ressources complémentaires notamment au travers de nouveaux accords de licence.

9. ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE

Les activités de recherche et de développement, les tests précliniques, les études cliniques, les installations, ainsi que la fabrication et la commercialisation des candidat-médicaments de la Société sont et continueront à être soumis à des dispositions législatives et réglementaires complexes et contraignantes définies par diverses autorités publiques telles que l'Agence Européenne des Médicaments (« EMA »), la *Food and Drug Administration* aux États-Unis (« FDA »), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (« ANSM ») en France et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays. En cas de non-respect de ces réglementations, les autorités réglementaires peuvent infliger des amendes, saisir ou retirer du marché des produits, refuser les demandes d'autorisations que la Société dépose ou encore suspendre partiellement ou totalement leur production ou leur développement. Ces contraintes réglementaires sont toutefois essentielles pour apprécier si un principe actif peut, à terme, devenir un médicament, ainsi que pour apprécier le temps et les investissements nécessaires à un tel développement. Bien qu'il existe des différences d'un pays à l'autre, le développement de produits thérapeutiques à usage humain doit respecter certains prérequis réglementaires universels dans l'ensemble des pays développés, à savoir la démonstration de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du produit.

La procédure d'approbation réglementaire des produits pharmaceutiques est longue. Il faut en général plusieurs mois voire années à compter de la date du dépôt de la demande pour obtenir une autorisation de mise sur le marché de tels produits, et rien ne garantit son obtention. Le développement d'un nouveau médicament depuis la recherche fondamentale jusqu'à sa mise sur le marché comporte ainsi cinq étapes : (i) recherche, (ii) développement préclinique, (iii) essais cliniques chez l'homme, (iv) autorisation de mise sur le marché et (v) commercialisation.

9.1 DEVELOPPEMENT PRECLINIQUE

Les études précliniques incluent l'évaluation en laboratoire de la pureté et de la stabilité du principe actif pharmaceutique et du produit formulé, ainsi que les études d'évaluation de la tolérance (études toxicologiques), de l'activité et du comportement du candidat-médicament *in vitro* et chez l'animal (*in vivo*) avant de pouvoir initier des essais cliniques chez l'homme. La conduite d'études précliniques est soumise aux dispositions législatives et réglementaires, ainsi qu'aux bonnes pratiques de laboratoire (« BPL »). L'ensemble des résultats des essais précliniques est soumis aux autorités réglementaires conjointement à la demande d'initiation des essais cliniques.

9.2 ESSAIS CLINIQUES CHEZ L'HOMME

Les études cliniques sont communément conduites en trois phases (Phases 1, 2 et 3), généralement séquentielles mais qui peuvent également être menées conjointement, notamment dans différentes indications ou différentes associations thérapeutiques. Chaque phase doit atteindre des objectifs et conditions nécessaires avant le démarrage d'une nouvelle phase. Des essais, parfois nommés essais de Phase 4, peuvent également être conduits après l'autorisation initiale de mise sur le marché. Ces essais visent à obtenir plus d'information sur le traitement de patients dans l'indication thérapeutique ciblée. Dans certains cas, l'organisme régulateur compétent peut exiger la réalisation d'un essai clinique de Phase IV en tant que condition d'approbation.

Les essais cliniques peuvent être conduits aux États-Unis, en Europe ou dans le reste du monde à la condition d'avoir été autorisés par les autorités réglementaires et les comités d'éthique indépendants de chacun de ces pays. En effet, les autorités réglementaires peuvent s'opposer aux protocoles d'études cliniques proposés par les sociétés qui demandent à tester des produits, les suspendre ou exiger des modifications importantes.

Dans la plupart des pays, les essais cliniques doivent respecter les normes de Bonnes Pratiques Cliniques définies par l'*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (« ICH »).

De plus, le règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD), entré en vigueur le 25 mai 2018, accroît sensiblement les droits des citoyens en leur donnant plus de maîtrise sur leurs données personnelles. Le droit national français a notamment été mis en conformité avec le RGPD par la mise à jour de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 et ordonnance de réécriture n°2018-1125 du 12 Décembre 2018).

Conformément à la loi Informatique et Libertés, les données personnelles recueillies dans le cadre de la conduite des essais cliniques font l'objet d'une déclaration auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté (« CNIL »). Les patients ont un droit d'accès et de rectification de ces données. Enfin, les patients doivent être régulièrement tenus informés de la conduite des essais cliniques et des résultats globaux de la recherche.

La conduite des essais cliniques doit ainsi respecter le principe du consentement libre et éclairé du patient à qui vont être administré(s) le(s) produit(s). Les informations relatives à l'objectif, à la méthodologie et à la durée de la recherche, ainsi que les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles du fait de l'administration des produits sont résumées dans un document écrit remis au patient préalablement à sa participation à la recherche.

9.2.1 AUTORISATION DES ESSAIS CLINIQUES

9.2.1.1 Dans l'Union Européenne (UE)

Le cadre réglementaire européen actuel de la conduite des essais cliniques est issu de la directive européenne 2001/20/CE visant à harmoniser les pratiques au sein de l'Union Européenne, toutefois les États membres en ont transposé et appliqué les dispositions de manière différente.

La réglementation européenne portant sur les essais cliniques de médicaments à usage humain a donc été revue et remplacée par le règlement (UE) n°536/2014 du 16 avril 2014, abrogeant la directive n° 2001/20/CE, adopté le 27 mai 2014. Ce règlement, directement applicable dans tous les États membres de l'UE, consacre notamment les points suivants :

- le dépôt d'une demande d'autorisation unique via le portail associé à la base de données de l'UE, incluant une partie commune évaluée conjointement par tous les participants membres de l'UE, et une partie nationale couvrant les aspects éthiques et opérationnels de l'essai évalués par chaque membre de l'UE indépendamment. Une décision unique couvrant tous les aspects de la demande sera ainsi délivrée par chacun des États Membres concernés ;
- une transparence accrue en ce qui concerne les essais cliniques autorisés dans l'UE : la base de données de l'UE sera une source d'information publique, sans préjudice de la protection des données personnelles, de la protection des informations commerciales confidentielles et de la protection de la communication confidentielle entre le pays membre et la supervision des essais entre les États Membres. L'information publique inclura, pour les médicaments en cours de développement, l'autorisation de l'essai clinique, les informations générales sur l'essai, et un résumé des résultats finaux.

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

9.2.1.2 Aux États-Unis

Aux États-Unis, une demande pour un nouvel essai clinique, appelée *Investigational New Drug* (« IND ») doit être déposée auprès de la FDA et doit être acceptée pour que les essais cliniques puissent commencer chez l'homme. Un essai ne peut démarrer que s'il a obtenu une autorisation de la FDA et d'un comité d'éthique, IRB (*Institutional Review Board*).

Les principaux objectifs de la FDA lors de l'examen d'une IND sont d'assurer la sécurité, le respect des droits des patients et de veiller au caractère adéquat de la qualité de la recherche. La décision de cesser le développement d'un composé peut être prise par un organisme de l'autorité sanitaire tel que la FDA,

un IRB ou comité d'éthique, ou par la Société pour différentes raisons. De plus, certains essais sont supervisés par un groupe indépendant d'experts qualifiés organisé par le promoteur de l'essai, connu sous le nom de conseil ou comité de surveillance des données. Ce groupe autorise ou non la poursuite d'un essai à des points de contrôle désignés sur la base de l'accès unique du groupe aux données disponibles de l'étude. Le développement peut être suspendu ou interrompu durant toute phase d'essais cliniques s'il est déterminé que les participants ou patients sont exposés à un risque inacceptable pour la santé. La Société peut procéder à la suspension ou à l'interruption du développement pour tout autre motif en fonction des objectifs évolutifs de la Société et/ou de l'environnement concurrentiel.

9.3 AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les produits médicaux ne peuvent être commercialisés qu'une fois obtenue une Autorisation de Mise sur le Marché (« AMM »), délivrée par les autorités compétentes européennes (EMA) ou nationales (ANSM pour la France) ou la FDA pour les États-Unis.

Les laboratoires pharmaceutiques déposent auprès de ces autorités un dossier de demande d'AMM ou NDA (*New Drug Application*) pour les États-Unis qui sera évalué selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité. Ce dossier est rédigé dans un format standardisé : le format CTD (« *Common Technical Document* »). Ce format est utilisé en Europe, aux États-Unis et au Japon. Le dossier d'AMM décrit à la fois la fabrication de la substance active, la fabrication du produit fini, les études non-cliniques et cliniques.

Dans l'espace économique européen (EEE), les autorisations de mise sur le marché peuvent être accordées soit au niveau européen (AMM européenne), soit au niveau national (AMM nationale).

Il se peut qu'un médicament soit retiré du marché, soit directement par le laboratoire, soit à la demande des autorités de santé lorsqu'apparaît un problème sérieux, notamment de sécurité ou de non-respect des règles de fabrication.

9.3.1 DANS L'UNION EUROPEENNE (UE)

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

Le produit peut également être autorisé simultanément dans plusieurs États membres grâce à la procédure décentralisée qui peut être utilisée lorsque le demandeur souhaite autoriser un médicament dans plus d'un État membre, à condition que ce médicament ne soit pas déjà autorisé dans un État membre de l'UE ou partie à l'accord sur l'EEE. Cette procédure peut être utilisée pour tous les produits non concernés par le champ d'application obligatoire de la procédure centralisée.

Lorsqu'un produit a déjà obtenu une AMM, la procédure de reconnaissance mutuelle est obligatoire dans un État membre de l'UE.

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

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

De même, selon le règlement (CE) n° 1901/2006, toutes les demandes d'AMM relatives à de nouveaux médicaments doivent inclure les résultats d'études tels que décrits dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP) dont auront convenu l'EMA et le demandeur, à moins que le médicament n'en soit

exempté. Avant que l'EMA ne puisse commencer à évaluer une demande d'AMM européenne, elle doit s'assurer que le demandeur a réalisé le PIP envisagé.

9.3.2 AUX ÉTATS-UNIS

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

Les étapes à franchir avant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché d'un médicament aux États-Unis sont en général les suivantes :

1. réalisation d'essais cliniques préalables en laboratoire, études sur animaux et de formulation en conformité avec la réglementation de la FDA relative aux bonnes pratiques de laboratoire (GLP) ;
2. soumission d'une demande d'IND auprès de la FDA en vue d'un premier essai clinique aux États-Unis chez l'homme, celle-ci devant être acceptée avant le commencement de cet essai ; puis maintenue pour les essais cliniques suivants ;
3. autorisation par un Comité d'Examen institutionnel indépendant (IRB), représentant chaque site clinique, avant le commencement de chaque essai clinique ;
4. réalisation d'essais cliniques sur l'homme adéquats et bien contrôlés dans le but d'établir la sécurité d'emploi et l'efficacité du produit pour chaque indication, et conduits en conformité avec les bonnes pratiques cliniques (GCP) ;
5. préparation et soumission à la FDA d'une NDA ;
6. acceptation, examen et approbation de la NDA par la FDA, avec examen éventuel par un Comité Consultatif ;
7. réalisation par la FDA d'une inspection des installations de fabrication dans lesquelles le produit ou les composants de celui-ci sont fabriqués ; cette inspection a pour but d'évaluer leur conformité avec les bonnes pratiques de fabrication actuelles (cGMP) ;
8. réalisation par la FDA d'audits sur les sites d'essais cliniques afin de garantir leur conformité vis-à-vis des GCP et l'intégrité des données cliniques ;
9. engagement du demandeur à se conformer aux éventuelles exigences post-AMM, notamment sous la forme d'un programme de Stratégies d'évaluation et d'atténuation des risques (REMS / *Risk Evaluation and Mitigation Strategies*) et à réaliser les études post-AMM imposées par la FDA.

Le processus d'autorisation nécessite beaucoup de temps, d'efforts et de moyens financiers, sans aucune garantie quant à l'obtention de l'autorisation ou son calendrier.

9.3.3 DEROGATIONS AUX PROCEDURES D'ENREGISTREMENT USUELLES

Certaines dérogations permettant une commercialisation plus rapide des médicaments existent parallèlement à la procédure usuelle décrite ci-dessus.

Dans l'UE, il s'agit de :

- l'AMM conditionnelle : elle est valide seulement un an au lieu de cinq. Elle n'est accordée que si le médicament répond à des besoins médicaux non satisfaits, et si les bénéfices pour la santé publique l'emportent sur le risque lié à une incertitude du fait d'une évaluation incomplète du médicament. La délivrance d'une AMM conditionnelle est soumise à la finalisation d'essais cliniques et/ou à la réalisation de nouveaux essais, afin de confirmer le bénéfice/ risque du médicament.
- l'évaluation accélérée : la procédure d'évaluation est accélérée (150 jours au lieu de 210 jours) lorsqu'un médicament présente un intérêt majeur du point de vue de la santé publique ainsi qu'une innovation thérapeutique. Le projet PRIME (médicaments prioritaires), initiative de l'EMA lancée en 2015, permet par ailleurs l'identification de manière précoce (dès la Phase II /III) de médicaments éligibles à la procédure accélérée et un support renforcé par le biais de conseils scientifiques et dialogues tout au long du développement.
- l'AMM pour circonstances exceptionnelles : une AMM peut être autorisée de façon exceptionnelle, réévaluable chaque année, lorsque le dossier d'évaluation du médicament ne peut être soumis de façon complète d'emblée, par exemple lorsqu'une indication thérapeutique correspond à un nombre trop faible de patients, ou que la collecte des informations nécessaires serait contraire à l'éthique.
- l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) : il s'agit de la possibilité, pour un État Membre, d'utiliser un médicament qui ne dispose encore pas d'une AMM dans le pays, afin de traiter des maladies graves ou rares qui ne disposent pas de traitement adéquat. En France, une autorisation temporaire d'utilisation peut être accordée par l'ANSM pour un patient particulier (ATU nominative), ou pour un groupe de patients (ATU de cohorte). Beleodaq® bénéficie de ce régime d'ATU nominative dans plusieurs pays d'Europe en Europe dans le cadre du programme de patients désignés mis en place en 2017, notamment avec Clinigen plc.

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

- procédure dite d' « *accelerated approval* » : elle est destinée à mettre sur le marché des produits prometteurs traitant des pathologies graves sur la base des premiers éléments de preuve avant démonstration formelle de bénéfices pour le patient. La FDA peut s'appuyer sur un effet, un résultat de substitution ou tout autre résultat qui a des chances raisonnables d'être prédictif d'un bénéfice clinique et non pas sur un critère clinique bien défini. Ainsi, un résultat de substitution ou marqueur (« *surrogate endpoint* ») ne constitue pas, en lui-même, une mesure directe des sensations du patient, de ses fonctions organiques ou de sa survie, mais qui permet d'anticiper un bénéfice thérapeutique. L'AMM qui est accordée peut être considérée comme une approbation provisoire avec engagement écrit de compléter les études cliniques qui démontrent un réel bénéfice pour le patient. Beleodaq® bénéficie de cette approbation conditionnelle aux États-Unis depuis juillet 2014. La Société pourrait à nouveau utiliser cette procédure pour d'autres de ses candidats, notamment AsiDNA™, dans des indications à besoin médical fort comme le cancer récidivant de l'ovaire. Cette procédure correspond à la procédure dite d'« AMM conditionnelle », en Europe ;
- procédure de « *priority review* » : elle est utilisée pour les médicaments traitant des pathologies graves et présentant une avancée thérapeutique majeure ou qui procure un traitement pour une pathologie dans laquelle il n'existe pas de thérapie adaptée. Cette procédure signifie que le temps d'évaluation du dossier par la FDA est réduit et qu'il est de 6 mois (au lieu de 10). Cette procédure correspond à la procédure dite d'« évaluation accélérée en Europe » ;
- désignation « *fast track* » : la FDA peut donner à un produit la désignation « *fast track* » s'il vise, seul ou en association avec d'autres médicaments, à traiter une maladie ou affection grave ou susceptible d'entraîner la mort et s'il possède un potentiel avéré pour répondre à des besoins médicaux non satisfaits en lien avec cette maladie ou affection. La désignation de « *fast track* » ne conduit pas nécessairement à la procédure de « *priority review* » ni d'« *accelerated approval* » ;
- désignation « *breakthrough* » : la FDA peut attribuer la désignation « *breakthrough* » à un médicament s'il vise à traiter une affection grave et si les preuves cliniques préliminaires démontrent que le produit apportera une amélioration substantielle au regard d'un ou plusieurs critères importants sur le plan clinique par rapport à d'autres thérapies. Cette désignation confère les mêmes avantages que la

désignation « *fast track* », mais elle permet en plus de bénéficier d'un accompagnement intensif de la FDA pour faciliter le développement et d'un engagement organisationnel de l'agence à cette fin.

Si des recherches ou des expériences complémentaires montrent qu'un produit présente des risques alors qu'il est commercialisé, la FDA peut exiger son retrait immédiat. En outre, la FDA peut retirer une autorisation de mise sur le marché pour d'autres motifs, notamment si les études postérieures à l'autorisation ne sont pas effectuées avec diligence.

9.4 REGLEMENTATION POST-AUTORISATION

9.4.1 POST AUTORISATION DANS L'UE

9.4.1.1 *Exigences en matière de système de pharmacovigilance*

Le titulaire d'une AMM délivrée par les autorités compétentes européennes doit établir et maintenir un système de pharmacovigilance et désigner comme responsable de la surveillance de ce système une personne qualifiée en matière de pharmacovigilance (*Qualified Person for Pharmacovigilance* (la « QPPV »)). Ses principales obligations consistent notamment à établir et maintenir un système de pharmacovigilance, à signaler rapidement tout soupçon d'effets indésirables graves et à soumettre des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (les « PSURs »).

Toute nouvelle demande d'AMM doit inclure un Plan de Gestion des Risques (le « PGR ») décrivant le système de gestion des risques que la Société mettra en place et prévoyant les mesures visant à empêcher ou à minimiser les risques associés à l'utilisation du médicament. Les autorités réglementaires peuvent également conditionner l'AMM à l'exécution d'obligations spécifiques. Ces mesures de réduction des risques ou ces obligations post-autorisation peuvent consister, notamment, en une surveillance renforcée de la sécurité, une soumission plus fréquente de PSURs ou la conduite d'essais cliniques supplémentaires ou la réalisation d'études de sécurité post-autorisation.

9.4.1.2 *Exigences en matière de réglementation de la publicité*

Toute publicité ou promotion d'un médicament doit être conforme au récapitulatif autorisé de ses caractéristiques et par conséquent, toute promotion de caractéristiques non autorisées est interdite. La publicité de médicaments délivrés sur ordonnance qui s'adresse directement au consommateur est également interdite dans l'UE. Bien que les principes généraux en matière de publicité et de promotion des médicaments soient établis par les directives de l'UE, les détails sont régis par la réglementation de chaque État membre et peuvent différer d'un pays à l'autre.

Si la Société ne se conforme pas aux exigences réglementaires étrangères applicables, elle pourrait faire l'objet, entre autres, d'amendes, de suspensions ou retraits d'autorisations réglementaires, de rappels de médicaments, de saisies de médicaments, de restrictions d'exploitation et de poursuites pénales.

9.4.1.3 *Couverture, tarification et remboursement des médicaments*

Dans l'UE, les systèmes de tarification et de remboursement varient grandement d'un pays à l'autre. Certains pays prévoient que les médicaments ne peuvent être commercialisés qu'après qu'un prix de remboursement ait été convenu. Certains pays peuvent exiger la réalisation d'études supplémentaires comparant le rapport coût/efficacité d'un candidat-médicament aux thérapies qui existent actuellement ou pour l'évaluation des technologies médicales, afin d'obtenir l'approbation du remboursement ou de la tarification. Par exemple, l'UE offre à ses États membres la possibilité de restreindre la gamme des médicaments pour lesquels leur système national d'assurance maladie prévoit un remboursement et de contrôler le prix des médicaments à usage humain. Les États membres de l'UE peuvent donner leur accord pour un prix déterminé d'un médicament ou adopter, à la place, un système de contrôle direct ou indirect de la rentabilité de l'entreprise qui met le médicament sur le marché. D'autres États membres autorisent les entreprises à fixer elles-mêmes le prix des médicaments, mais surveillent et contrôlent la quantité de prescriptions et donnent des instructions aux médecins pour limiter les prescriptions.

Récemment, de nombreux pays de l'UE ont augmenté le montant des rabais appliqués sur les médicaments et ces efforts pourraient se poursuivre dans la mesure où les pays tentent de gérer leurs

dépenses de santé, en particulier compte tenu des graves crises budgétaires et de la dette que connaissent de nombreux pays de l'UE. La pression à la baisse sur les coûts des soins de santé en général, notamment celui des médicaments délivrés sur ordonnance, est devenue considérable. En conséquence, des barrières de plus en plus élevées sont érigées lors de la mise sur le marché de nouveaux médicaments. L'évolution de la situation politique, économique et réglementaire peut compliquer davantage la négociation des prix. Cette négociation des prix peut se poursuivre après que le remboursement ait été obtenu. Les prix de référence utilisés par divers États membres de l'UE et le commerce parallèle, c'est-à-dire l'arbitrage entre États membres pratiquant des prix bas et ceux pratiquant des prix élevés, peuvent davantage réduire les prix. Rien ne garantit qu'un pays qui dispose de procédures de contrôle des prix ou qui impose des limites au remboursement des produits pharmaceutiques appliquera des accords avantageux sur le remboursement et le prix de tout produit, s'ils sont approuvés dans ce pays.

9.4.2 POST APPROBATION AUX ÉTATS-UNIS

Les produits biologiques fabriqués ou distribués en vertu d'autorisations de la FDA sont soumis à la réglementation généralisée et permanente de la FDA, incluant, notamment, les exigences relatives à la tenue des dossiers, aux déclarations périodiques, à l'échantillonnage et à la distribution, à la publicité et à la promotion et à la déclaration des expériences négatives avec le produit. Après l'approbation, la plupart des modifications du médicament approuvé, tels que l'ajout de nouvelles indications ou autres revendications de libellé, sont soumises à l'examen et à l'approbation de la FDA. Il existe également des exigences permanentes de paiement de frais annuels d'utilisation pour tout produit commercialisé et tout établissement dans lequel ce produit est fabriqué, ainsi que des frais de dossier pour toute demande complémentaire présentant des données cliniques.

De plus, les fabricants et autres entités participant à la fabrication et à la distribution des produits approuvés doivent enregistrer leurs établissements auprès de la FDA et des agences publiques, et sont soumis à des inspections périodiques inopinées de la FDA et de ces agences publiques afin de vérifier leur conformité aux exigences des BPF. Les modifications du processus de fabrication sont strictement réglementées et requièrent souvent l'autorisation préalable de la FDA avant leur mise en œuvre. Les réglementations de la FDA requièrent également l'examen et la rectification de toute déviation aux exigences des BPF, et imposent des exigences de déclaration et de documentation pour le promoteur et pour tout fabricant tiers auquel le promoteur peut décider de faire appel. Par conséquent, les fabricants doivent continuer de consacrer du temps, des fonds et des efforts dans le domaine de la production et du contrôle qualité afin de maintenir leur niveau de conformité aux BPF.

Une fois une autorisation accordée, la FDA peut retirer celle-ci si la conformité aux exigences et normes réglementaires n'est pas maintenue ou si des problèmes apparaissent après la mise sur le marché du produit. La découverte tardive de problèmes jusqu'alors inconnus avec un produit, tels que des effets indésirables d'une gravité ou d'une fréquence imprévue, ou avec les processus de fabrication, ou bien le non-respect des exigences réglementaires, peuvent entraîner la révision du libellé approuvé afin d'ajouter de nouvelles informations de sécurité ; l'obligation de réaliser des études ou des essais cliniques après la mise sur le marché afin d'évaluer les nouveaux risques pour la sécurité ; ou l'imposition de la distribution ou d'autres restrictions en vertu d'un programme REMS.

Les autres conséquences potentielles sont notamment :

- des restrictions sur la commercialisation ou la fabrication du produit, la suspension de l'autorisation, ou le retrait total du produit du marché ou des rappels du produit ;
- des amendes, des lettres d'avertissement ou la suspension des essais cliniques postérieurs à l'approbation ;
- le refus par la FDA d'approuver les demandes en cours ou les compléments des BLAs approuvées, ou la suspension ou la révocation des approbations des licences de produits ;
- la saisie ou la détention du produit, ou la non-autorisation de l'importation ou de l'exportation des produits ; et,
- des injonctions ou l'imposition d'amendes civiles ou pénales.

La FDA réglemente strictement la commercialisation, le libellé, la publicité et la promotion des produits mis sur le marché. La promotion des produits peut uniquement être effectuée selon les indications approuvées et conformément aux dispositions du libellé approuvé. La FDA et les autres agences appliquent activement les lois et réglementations interdisant la promotion des utilisations non autorisées. La promotion des produits vendus sous ordonnance peut uniquement être effectuée pour les indications approuvées et conformément aux dispositions du libellé approuvé. Toutefois, les sociétés peuvent également communiquer sur des informations véridiques, non-trompeuses et cohérentes avec le libellé. Une société qui est jugée comme ayant fait une promotion inappropriée d'utilisations non autorisées peut encourir une lourde responsabilité.

De plus, la distribution des produits pharmaceutiques sous ordonnance est régie par le *Prescription Drug Marketing Act* (le « PDMA »), et ses réglementations de mise en œuvre, ainsi que par le *Drug Supply Chain Security Act* (le « DSCA »), qui régissent la distribution et le suivi des échantillons de médicament sous ordonnance au niveau fédéral et fixent des normes minimales de réglementation des distributeurs par les États fédérés. Le PDMA, ses réglementations de mise en œuvre et les lois des États fédérés limitent la distribution des échantillons de produits pharmaceutiques sous ordonnance, et le DSCA impose des exigences visant à garantir la responsabilité de la distribution et à identifier et retirer du marché les contrefaçons et autres produits illicites.

9.4.2.1 Législation et réglementation des soins de santé aux États-Unis

Les prestataires de soins de santé et tiers payeurs jouent un rôle essentiel dans la recommandation et la prescription de produits biologiques dont la commercialisation est autorisée. Les arrangements avec les prestataires, consultants, tiers payeurs et clients sont régis par les lois et réglementations généralement applicables sur la lutte contre la fraude et les abus, la corruption, les fausses allégations, les lois sur la transparence et la confidentialité des données des patients et autres lois et réglementations des soins de santé pouvant restreindre les arrangements commerciaux et/ou financiers. Les restrictions en vertu des lois et réglementations des soins de santé fédérales et des États fédérés applicables incluent ce qui suit :

- l'*U.S. Anti-Kickback Statute*, qui interdit notamment aux personnes et entités de demander, offrir, payer, recevoir ou fournir une rémunération, directement ou indirectement, en espèces ou en nature, sciemment et délibérément, afin d'induire ou de récompenser la présentation d'une personne pour, ou l'achat, la commande ou la recommandation de, tout bien ou service, pour lequel un paiement peut être réalisé, en tout ou partie, en vertu d'un programme fédéral de soins de santé tel que Medicare et Medicaid ;
- les lois américaines de lutte contre les fausses allégations civiles et pénales, y compris le *Civil False Claims Act*, et les lois sur les amendes au civil, interdisant aux personnes ou entités, entre autres choses, de présenter ou de faire présenter délibérément au gouvernement fédéral des demandes de paiement fausses, fictives ou frauduleuses ou d'établir ou de faire établir, d'utiliser ou de faire utiliser délibérément un dossier ou une déclaration frauduleux en vue d'éviter, réduire ou dissimuler une obligation de paiement de fonds au gouvernement fédéral ;
- le *U.S. Health Insurance Portability and Accountability Act* de 1996 (l'« HIPAA »), qui crée des lois pénales fédérales supplémentaires interdisant, entre autres choses, l'exécution ou la tentative d'exécution délibérée d'un montage visant à frauder un programme de prestation de soins de santé ou la réalisation de fausses déclarations concernant les questions de soins de santé ;
- l'HIPAA, tel que modifié par l'*Health Information Technology for Economic and Clinical Health Act*, et leurs réglementations d'application respectives, incluant la *Final Omnibus Rule* publiée en janvier 2013, qui impose des obligations aux entités couvertes et à leurs associés commerciaux, y compris des conditions contractuelles obligatoires, concernant la préservation de la confidentialité, de la sécurité et de la transmission des informations de santé individuellement identifiables ;
- les exigences de transparence fédérales connues comme le *Federal Physician Payments Sunshine Act*, en vertu du *Patient Protection and Affordable Care Act*, tel que modifié par l'*Health Care Education Reconciliation Act* (l'« ACA »), qui exige que certains fabricants de médicaments, dispositifs médicaux, produits biologiques et fournitures médicales déclarent chaque année aux *Centers for Medicare & Medicaid Services* (les « CMS »), au sein de l'*United States Department of Health and Human Services*, des informations relatives aux paiements et autres transferts de valeur effectués par cette entité aux

- médecins et hôpitaux universitaires, tout comme la propriété et les intérêts d'investissement détenus par les médecins et les membres de leur famille immédiate ; et
- les lois et réglementations des États fédérés et étrangères analogues, telles que les lois des États fédérés relatives à la lutte contre la corruption et les fausses allégations, pouvant s'appliquer aux éléments ou services de soins de santé remboursés par des tiers payeurs non gouvernementaux, y compris des assureurs privés.

Certaines lois d'État requièrent que les sociétés pharmaceutiques respectent les directives de conformité volontaire de l'industrie pharmaceutique et le guide de conformité pertinent promulgué par le gouvernement fédéral en plus d'exiger que les fabricants déclarent les informations relatives aux paiements aux médecins et autres prestataires de soins de santé ou aux dépenses de commercialisation. Certaines lois des États fédérés requièrent la déclaration d'informations relatives aux prix des médicaments et produits biologiques, et certaines lois d'État et locales requièrent l'enregistrement des représentants de vente de produits pharmaceutiques. Les lois des États fédérés et étrangères régissent également la confidentialité et la sécurité des informations de santé dans certaines circonstances, et nombreuses de ces lois diffèrent significativement les unes des autres et souvent ne sont pas invalidées par l'HIPAA, compliquant alors les efforts de conformité.

Le non-respect de ces lois ou de toute autre réglementation gouvernementale applicable peut entraîner de lourdes sanctions telles que des pénalités civiles, pénales et administratives, des dommages-intérêts, des amendes, un remboursement, un emprisonnement, une éventuelle exclusion des programmes de soins de santé financés par le gouvernement tels que Medicare et Medicaid, des exigences additionnelles de surveillance et de déclaration d'intégrité, ainsi que des dommages-intérêts contractuels, une atteinte à la réputation, la diminution des profits et des futurs gains et la diminution des opérations.

9.4.2.2 Couverture pharmaceutique, prix et remboursement

Aux États-Unis, les patients auxquels des traitements sont prescrits et les prestataires fournissant les services prescrits comptent généralement sur les tiers payeurs pour rembourser tout ou partie des coûts de santé associés. Il existe une grande incertitude quant au statut de la couverture et du remboursement des produits approuvés par la FDA et les autres autorités gouvernementales. Par conséquent, même si un candidat-médicament est approuvé, les ventes du produit dépendront en partie de la mesure dans laquelle les tiers payeurs, y compris les programmes de santé gouvernementaux aux États-Unis tels que Medicare et Medicaid, les compagnies d'assurance médicale commerciales et les organisations de soins gérées, assurent la couverture du produit et établissent des niveaux de remboursement suffisants de celui-ci. Le processus de détermination de la couverture d'un produit par un payeur peut différer du processus de fixation du prix ou du taux de remboursement que le payeur paiera pour le produit une fois la couverture approuvée. Les tiers payeurs contestent de plus en plus les prix facturés, en vérifiant la nécessité médicale, en étudiant le rapport coût-efficacité des médicaments et services médicaux, et en imposant des contrôles pour gérer les coûts. Les tiers payeurs peuvent limiter la couverture à des produits spécifiques sur une liste approuvée, également appelée *formulary*, pouvant ne pas inclure tous les produits approuvés pour une indication particulière.

Afin de garantir la couverture et le remboursement d'un quelconque médicament dont la vente peut être approuvée, une société peut devoir réaliser des études pharmaco-économiques coûteuses pour démontrer la nécessité médicale et le rapport coût-efficacité du médicament, en plus des coûts requis pour obtenir les autorisations de la FDA et des autres coûts de commercialisation comparables. Néanmoins, les candidats-médicaments peuvent ne pas être considérés comme étant médicalement nécessaires ou rentables. Une décision d'un tiers payeur de ne pas couvrir un candidat-médicament pourrait réduire son utilisation par le médecin une fois le médicament approuvé et avoir un effet défavorable significatif sur les ventes, les résultats d'exploitation et la situation financière. De plus, la décision d'un payeur d'assurer la couverture d'un produit n'implique pas qu'un taux de remboursement adéquat sera approuvé. Par ailleurs, la décision par un payeur d'assurer la couverture d'un produit ne garantit pas que les autres payeurs assureront également la couverture et le remboursement du produit, et le niveau de couverture et de remboursement peut différer significativement d'un payeur à l'autre.

La réduction des coûts de santé est également devenue une priorité des gouvernements fédéraux, des États fédérés et étrangers et les prix des médicaments sont particulièrement ciblés dans ce cadre. Les gouvernements montrent un grand intérêt à mettre en œuvre des programmes de réduction des coûts, y compris des contrôles des prix, des restrictions concernant les remboursements et des obligations de substitution par les produits génériques. L'adoption de mesures de contrôle des prix et de réduction des coûts et l'adoption de politiques plus restrictives dans les juridictions dans lesquelles des contrôles et mesures sont déjà en place pourraient limiter davantage les revenus d'une société provenant de la vente de tout produit approuvé. Les politiques de couverture et les taux de remboursement tiers peuvent changer à tout moment. Même si un statut de couverture et de remboursement favorable est obtenu pour un ou plusieurs produits pour lesquels une société ou ses collaborateurs obtiennent une autorisation de commercialisation, des politiques de couverture et des taux de remboursement moins favorables peuvent être appliqués à l'avenir.

10. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

10.1 DESCRIPTION DES PRINCIPALES TENDANCES ET DE TOUT CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE PERFORMANCE FINANCIERE DE LA SOCIETE DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE

Depuis la fin du dernier exercice clos au 31 décembre 2019, la Société a poursuivi le programme de développement préclinique et clinique dont les données les plus récentes sont détaillées à la section 5.1 du présent Document d'enregistrement universel.

Les événements significatifs postérieurs la clôture de l'exercice sont exposés en section 3.6.6 du présent Document d'enregistrement universel.

10.2 ÉVÉNEMENTS SUSCEPTIBLES D'INFLUER SENSIBLEMENT SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE

Néant.

11. PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE

11.1 PREVISION OU ESTIMATION DU BENEFICE PUBLIE

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

11.2 DECLARATION ENONÇANT LES PRINCIPALES HYPOTHESES DE PREVISIONS

Néant.

11.3 DECLARATION DE COMPARABILITE AVEC LES INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES ET DE CONFORMITE DES METHODES COMPTABLES

Néant.

12. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE ET FONCTIONNEMENT DE CES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

12.1 DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

12.1.1 LA DIRECTION GENERALE

À la date du présent Document d'enregistrement universel, la direction générale de la Société est composée de Judith Greciet, directeur général. Judith Greciet est également membre du conseil d'administration d'Onxeo (voir la section 12.1.2 ci-après du Document d'enregistrement universel). Son expertise et son expérience pertinente en matière de gestion résultent des différentes fonctions précédemment exercées.

12.1.2 LE CONSEIL D'ADMINISTRATION

À la date du Document d'enregistrement universel, le conseil d'administration est composé des membres suivants :

(Il est précisé que la liste des autres mandats et fonctions exercés en dehors de la société a été établie sur déclaration des intéressés et n'engage pas la responsabilité de la Société.)

Présidente	Mandats et fonctions
<p>Danièle GUYOT-CAPARROS</p> <p>Danièle Guyot-Caparros est administrateur d'Onxeo depuis le 26 juin 2013. Son mandat viendra à échéance lors de l'Assemblée générale de 2022.</p> <p>Danièle Guyot-Caparros est née le 16 octobre 1958. Après une expérience en cabinet d'audit sur des missions internationales, elle a rejoint Rhône-Poulenc, devenu Aventis puis Sanofi, sur différents postes d'envergure croissante, avec notamment des responsabilités en Finance au niveau européen puis en Business Planning et Performance Monitoring au niveau mondial.</p> <p>Conseiller principal Life Sciences pour Deloitte depuis 2008, elle est titulaire d'un Master Finance / comptabilité ainsi que d'un DECF (diplôme d'expertise comptable).</p> <p><u>Adresse professionnelle</u> 4, rue d'Eblé 75007 Paris France</p>	<p><u>Dans la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrateur depuis 2013 • Présidente du conseil d'administration depuis 2019 <p><u>En dehors de la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Senior Advisor Life Sciences & Health Care Deloitte France <p><u>Autres mandats et fonctions exercés au cours des 5 dernières années et terminés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Membre du Conseil de surveillance de Diaxonhit • Administrateur de Supersonic Imagine SA (France)

Administrateur	Mandats et fonctions
<p>Judith GRECIET</p> <p>Judith Greciet a rejoint Onxeo le 1er mars 2011 en qualité de directeur général adjoint en charge de la R&D et des Opérations. Elle est directeur général et administrateur d'Onxeo depuis le 29 juin 2011. Son mandat viendra à échéance lors de l'Assemblée générale de 2020.</p> <p>Née le 27 octobre 1968, Judith Greciet a effectué sa carrière au sein de différents laboratoires internationaux (notamment Eisai, Zeneca, Wyeth) occupant des postes d'envergure managériale et stratégique croissante dans les domaines de la cancérologie et de l'immunologie, avec des produits d'innovation. Elle est docteur en pharmacie et diplômée d'un 3^o cycle de gestion et marketing pharmaceutique.</p> <p><u>Adresse professionnelle</u> Onxeo 49, boulevard du Général Martial Valin 75015 – Paris.</p>	<p><u>Dans la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Administrateur et directeur général <p><u>En dehors de la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Président d'Onxeo Inc. (États-Unis) <p><u>Autres mandats et fonctions exercés au cours des 5 dernières années et terminés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Administrateur de Theravectys SA, France

Administrateur	Mandats et fonctions
<p>Christine GARNIER</p> <p>Christine Garnier exerce la fonction d'administrateur depuis le 26 avril 2017. Son mandat viendra à échéance lors de l'Assemblée générale annuelle de 2020.</p> <p>Née le 28 février 1961, Christine Garnier est co-fondatrice de la société AEC Partners et Managing Partner depuis 1998. Diplômée d'ESCP Europe, son activité de consultante est spécialisée dans les stratégies corporate, internationales et opérationnelles, les évolutions des modèles et des organisations métiers, et l'optimisation des performances dans le secteur des sciences de la vie. Au cours des vingt dernières années, Christine Garnier a géré plus de 200 missions sur des produits de soins primaires et spécialisés, des produits vaccinaux, ainsi que sur des dispositifs médicaux et des médicaments en vente libre. Elle accompagne les comités exécutifs et les directions opérationnelles et fonctionnelles dans le développement de leur vision, de leurs stratégies et de l'évolution de leurs organisations. Le périmètre de ses interventions se concentre sur l'Europe et les pays en développement rapide (Asie du Sud-Est, Amérique Latine ...) ainsi que sur les sièges sociaux internationaux. Elle met à la disposition de ses clients une solide expertise en stratégie et organisation couplée à sa compétence pour identifier et initier les transformations nécessaires. Avant de rejoindre AEC Partners, Christine Garnier a travaillé 12 ans dans l'industrie pharmaceutique en occupant des postes de marketing chez Wyeth et en marketing international et planification stratégique chez Rhône Poulenc Rorer.</p> <p><u>Adresse professionnelle</u> AEC Partners 27 avenue Pierre 1er de Serbie 75116 Paris France</p>	<p><u>Dans la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Administrateur d'Onxeo SA <p><u>En dehors de la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Directeur général d'AEC General Partners Directeur général d'AEC Limited Administrateur d'AEC Asia <p><u>Autres mandats et fonctions exercés au cours des 5 dernières années et terminés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Aucun

Administrateur	Mandats et fonctions
<p>Elvira SANZ URGOITI</p> <p>Elvira Sanz exerce la fonction d'administrateur depuis le 26 avril 2017. Son mandat viendra à échéance lors de l'Assemblée générale annuelle de 2020.</p> <p>Née le 10 avril 1959, Elvira Sanz est Docteur en Pharmacie de l'Université Complutense de Madrid, honorée d'un Prix Exceptionnel de Fin de carrière, et titulaire d'un MBA international décerné par ESDEN Business School en étant sortie première dans sa classe. Elle a suivi des cours de troisième cycle dans des universités prestigieuses et des écoles de commerce internationales, telles que la Harvard Business School et la Wharton University</p> <p>Elle possède une vaste expérience dans l'industrie pharmaceutique qu'elle a acquise pendant plus de 25 ans, en commençant comme chercheuse scientifique et occupant des postes de responsabilité croissante dans différents domaines d'activité pour MSD, Roche et Cyanamid. En 1994, elle a rejoint Wyeth Farma en tant que directrice de l'enregistrement et des nouveaux produits. Elle a été nommée directrice du marketing en 1996 puis, en 1998, directrice générale adjointe jusqu'en 2000, date à laquelle elle a été nommée directrice générale pour l'Espagne. En 2005, elle a rejoint le siège de Wyeth aux États-Unis pour développer un projet global, sous la direction du PDG de la société, pour la restructuration des filiales de Wyeth au niveau mondial. En 2007, elle est revenue en Espagne en tant que directrice générale pour l'Espagne et le Portugal. À la suite de l'acquisition de Wyeth par Pfizer en octobre 2009, elle a été nommée présidente et directrice générale, poste qu'elle a occupé jusqu'en 2015.</p> <p><u>Adresse professionnelle</u> Bolonia 1 28028 Madrid Spain</p>	<p><u>Dans la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Administrateur d'Onxeo SA <p><u>En dehors de la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Administrateur de « Universidad Europea de Madrid» Administrateur de « Save the Children » <p><u>Autres mandats et fonctions exercés au cours des 5 dernières années et terminés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Président de Pfizer SL Président de Pfizer GEP SL Président de Laboratorios Parke Davis SL Président de Wyeth Farma SA Président de Vinci Farma SA Président de Hospira Invicta SA Président de Pharmacia Nostrum SA Président de Binesa 2002 SL Administrateur de Zoetis Spain SL

Administrateur	Mandats et fonctions
<p>Thomas HOFSTAETTER</p> <p>M. Thomas Hofstaetter est administrateur d'Onxeo depuis 31 mai 2012. Son mandat viendra à échéance lors de l'Assemblée générale de 2021.</p> <p>Né le 4 juin 1948, Thomas Hofstaetter est docteur en biologie moléculaire (université de Tuebingen – Allemagne). Il dispose d'une expérience de plus de trente ans en matière de corporate développement et fusion et acquisition de Sociétés dans les secteurs de la pharmacie et des biotechnologies, notamment chez Wyeth, Inc et Aventis, VaxInnate Corporation et Geron Corporation.</p> <p><u>Adresse professionnelle :</u> Thomas Hofstaetter Lindenstr. 37 60325 Frankfurt Allemagne</p>	<p><u>Dans la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Administrateur d'Onxeo SA <p><u>En dehors de la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Aucun <p><u>Autres mandats et fonctions exercés au cours des 5 dernières années et terminés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Administrateur de Bionor Pharma ASA, Norway Administrateur de Geron Corporation, USA
<p>Administrateur</p> <p>FINANCIERE DE LA MONTAGNE, représentée par Nicolas TREBOUTA</p> <p>Financière de la Montagne exerce la fonction d'administrateur depuis le 29 juin 2011. Son mandat viendra à échéance lors de l'Assemblée Générale de 2020.</p> <p>Né le 29 mai 1963, Nicolas Trebouta réalise des investissements, via sa Société Financière de la Montagne, en direct ou par l'intermédiaire de fonds dans des Sociétés de biotechnologies depuis 2004. Co-fondateur de Chevrillon et Associés en 2000, il a participé avec cette structure à plusieurs opérations de LBO dont Picard surgelés, l'imprimerie CPI, ou l'assurance Albingia. Il est médecin et actionnaire d'Onxeo depuis 2008.</p> <p><u>Business address</u> Financière de la Montagne 4-6, Rond-Point des Champs Elysées 75008 Paris France</p>	<p><u>Dans la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Administrateur d'Onxeo SA <p><u>En dehors de la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Gérant de la SARL Financière de la Montagne Gérant de la SCI Fleurus Immobilier Gérant de la SCI 5 rue de la Liberté Président de la SAS Dragon 8 Associé gérant de la SC Financière des Associés Administrateur du GIE IO Président du Conseil de Surveillance de la SCA Chevrillon & Associés Gérant de la EARL Ferme de Bissy Associé gérant de la SC Valois Gérant de la SCI du Trillon Co-gérant de la SC Aster Associé gérant de la SCI du Chardonnet <p><u>Autres mandats et fonctions exercés au cours des 5 dernières années et terminés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Néant

Administrateur	Mandats et fonctions
<p>Jean-Pierre BIZZARI</p> <p>Jean-Pierre Bizzari exerce la fonction d'administrateur depuis le 6 avril 2016. Son mandat viendra à échéance lors de l'Assemblée générale annuelle de 2022.</p> <p>Né le 29 octobre 1954, le Docteur Jean-Pierre Bizzari a été Vice-Président Exécutif et directeur du développement clinique en oncologie (États-Unis, Europe, Asie et Japon) de Celgene de 2008 à 2015. Il a participé au développement clinique de plusieurs agents anti-cancéreux tels que Taxotere®, Eloxatin®, Abraxane® et Irinotecan® (CPT-11). Expert de renommée mondiale en oncologie, il est membre du conseil scientifique consultatif de l'Institut National du Cancer (INCa), de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC) et Président du New Drug Advisory Committee. M. Bizzari est également membre actif du conseil d'administration de plusieurs sociétés de biotechnologies en France et aux États-Unis. Il a publié plus de 70 articles dans des revues scientifiques de renom et présenté plus de 160 « abstracts » lors de congrès scientifiques.</p> <p><u>Adresse professionnelle</u> 100 St Georges Road Unit 4A Ardmore. 19003. PA. USA</p>	<p><u>Dans la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Administrateur d'Onxeo SA <p><u>En dehors de la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Administrateur de Transgene SA (France) Administrateur de Halozyme Therapeutics, Inc. (États-Unis) Administrateur de Pieris Pharmaceuticals, Inc. (USA) Administrateur de Nordic Nanovector ASA (Public, Norvège) Administrateur d'Oxford BioTherapeutics Ltd (Royaume-Uni) Administrateur de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC) <p><u>Autres mandats et fonctions exercés au cours des 5 dernières années et terminés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Administrateur de Celator Pharmaceuticals (États-Unis) Administrateur d'iTeos Therapeutics (Belgique)

Administrateur	Mandats et fonctions
<p>Jean-Pierre KINET</p> <p>Jean-Pierre Kinet exerce la fonction d'administrateur depuis le 6 avril 2016. Son mandat viendra à échéance lors de l'Assemblée générale annuelle de 2022.</p> <p>Né le 23 octobre 1953, le Professeur et Docteur Jean-Pierre Kinet est l'un des plus éminents experts en immunologie au monde, principalement connu pour avoir découvert plusieurs gènes et protéines constituant le récepteur E des immunoglobulines. Ses découvertes scientifiques ont contribué à introduire des thérapies et des outils de diagnostics nouveaux pour le traitement de maladies liées à la dérégulation du système immunitaire. Il est également co-fondateur et fondateur de deux sociétés de biotechnologie et membre du conseil d'administration de plusieurs autres sociétés de biotechnologie en Europe. Le Dr Kinet est professeur de Pathologie à la Harvard Medical School à Boston (États-Unis). Jean-Pierre Kinet est aussi membre du comité scientifique consultatif d'UCB Pharma et Managing Partner chez iX Life Capital.</p> <p><u>Adresse professionnelle</u> 1950 chemin des Lauves 13100 Aix en Provence France</p>	<p><u>Dans la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Administrateur d'Onxeo SA <p><u>En dehors de la Société</u></p> <p>En tant que Jean-Pierre Kinet (personne physique)</p> <ul style="list-style-type: none"> Président d'Ixlife Capital SAS (France) Administrateur d'AB Science SA (France) Président du Conseil d'administration de Vaxon Biotech SA (France) Administrateur de Therafast Bio SAS Gérant de KLPM SARL <p>En tant que Ixlife Capital SAS (représentée par Jean-Pierre Kinet)</p> <ul style="list-style-type: none"> Administrateur de Pharmaleads SA (France) Administrateur de Theravectys SA (France) Administrateur de Vaxon Biotech SA (France) <p><u>Autres mandats et fonctions exercés au cours des 5 dernières années et terminés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Président du conseil d'administration de Theravectys SA (France) Administrateur d'UCB Pharma SA (Belgique)

L'expertise et l'expérience pertinente en matière de gestion des membres du conseil d'administration résultent des différentes fonctions salariées et de direction qu'ils ont précédemment exercées.

12.1.3 DECLARATIONS RELATIVES AUX MEMBRES DE LA DIRECTION ET AUX MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

À la connaissance de la Société, il n'existe aucun lien familial entre les personnes énumérées ci-dessus.

À la connaissance de la Société, aucune de ces personnes, au cours des cinq dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associée en sa qualité de dirigeant ou administrateur ou membre de conseil de surveillance à une faillite, mise sous séquestre, liquidation ou placement d'entreprises sous administration judiciaire;
- n'a été déchue par un tribunal du droit d'exercer la fonction de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur ;
- n'a fait l'objet de mise en cause ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés).

12.2 CONFLITS D'INTÉRÊTS AU NIVEAU DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION GENERALE

À la connaissance de la Société, il n'existe, à la date du Document d'enregistrement universel, 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 membres de la direction et du conseil

Ainsi que le prévoit le règlement intérieur du conseil d'administration, chaque administrateur s'efforce d'éviter tout conflit pouvant exister entre ses intérêts moraux et matériels et ceux de la Société. Il informe complètement et préalablement le conseil d'administration de tout conflit d'intérêts réel ou potentiel dans lequel il pourrait être impliqué directement ou indirectement.

Dans le cas d'un conflit d'intérêts même potentiel survenant après le début de son mandat, l'administrateur concerné doit en informer le conseil d'administration dès qu'il en a connaissance, s'abstenir de participer aux débats et à la prise de décision sur les questions concernées et, le cas échéant, démissionner. Une absence d'information par l'administrateur concerné équivaut à la reconnaissance qu'aucun conflit d'intérêt n'existe.

À la connaissance de la Société, il n'existe, à la date du Document d'enregistrement universel, aucune restriction acceptée par les personnes visées à la section 12.1 ci-dessus concernant la cession, dans un certain laps de temps, des titres de la Société qu'elles détiennent, ni d'arrangement ou accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres, en vertu duquel l'une quelconque des personnes visées à la section 12.1 a été sélectionnée en tant que membre d'un organe d'administration ou en tant que membre de la direction générale.

13. RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES

Onxeo considère se conformer aux recommandations du Code MiddleNext concernant la rémunération des administrateurs et des dirigeants mandataires sociaux de Sociétés dont les titres sont admis aux négociations sur un marché réglementé (voir section 14.3 du présent Document d'enregistrement universel).

13.1 REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX, INCLUANT LE PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION (A L'EXCLUSION DU DIRECTEUR GENERAL)

Les membres du conseil d'administration peuvent percevoir:

- des rémunérations au titre de missions particulières qui pourraient leur être confiées par le conseil d'administration et feraient l'objet de conventions réglementées qui seraient soumises au vote de l'assemblée générale des actionnaires. Le montant de ces rémunérations sera fixé par le conseil d'administration en fonction de la nature de la mission particulière confiée à l'administrateur ;
- une somme fixe annuelle globale fixée par l'assemblée générale des actionnaires. Le conseil d'administration détermine (dans la limite de l'enveloppe votée par l'assemblée générale) le montant revenant à chaque administrateur.

Le montant maximum de la rémunération allouée annuellement aux administrateurs a été fixé par l'assemblée générale des actionnaires du 26 avril 2017 à 260.000 euros.

Les frais de déplacements sont remboursés pour chaque présence effective sur présentation d'une note de frais.

La Société ne met pas en œuvre d'indemnités de départ au titre du mandat social ni de régimes de retraites supplémentaires.

Les membres du conseil d'administration n'ayant pas la qualité de salarié ou de dirigeant de la Société pourront se voir offrir la faculté de souscrire des bons de souscription d'actions sous réserve que l'assemblée générale des actionnaires de la Société appelée à statuer sur les comptes de l'exercice 2019 consente au conseil d'administration une délégation à cet effet. Le prix de souscription des bons de souscription d'actions devra être au moins égal à sa valeur de marché, telle que déterminée par un expert indépendant et le prix de souscription des actions sur exercice de ces bons sera fixé selon les modalités déterminées par l'assemblée générale.

13.2 REMUNERATION DE LA DIRECTION GENERALE

La rémunération des membres de la direction générale se compose en général d'une rémunération fixe complétée éventuellement par un avantage en nature (en général voiture de fonction) et d'une rémunération variable liée à des indicateurs de performance. A ces rémunérations peut s'ajouter l'attribution de stock-options ou d'actions gratuites, dans une optique de fidélisation.

Les membres de la direction générale ne perçoivent pas de jetons de présence au titre de leur mandat social.

La direction générale est à la date du présent Document d'enregistrement universel composée de Madame Judith Greciet.

Judith GRECIET

Judith Greciet a rejoint Onxeo le 2 mars 2011 en qualité de directeur général délégué en charge de la R&D et des Opérations. Elle a été nommée directeur général le 29 juin 2011.

La rémunération fixe brute annuelle de Madame Judith Greciet a été fixée à 323 137 euros pour l'année 2019 par le conseil d'administration du 19 décembre 2018 sur la proposition et la recommandation du comité des nominations et des rémunérations.

Le conseil d'administration du 19 décembre 2018 a également maintenu la rémunération variable du directeur général pouvant représenter jusqu'à 50 % de la rémunération fixe et a déterminé qu'elle serait soumise au titre de l'exercice 2019 à la réalisation des objectifs liés à l'activité de recherche et développement, à la stratégie de la Société, à la finance et aux relations investisseurs et à la l'organisation de la Société.

Après revue des objectifs pour 2019, le conseil du 17 décembre 2019 a évalué l'atteinte de ces objectifs à 70 % permettant la fixation de la rémunération variable de Judith Greciet au titre de 2019 à 113 098,24 euros.

Afin de tenir compte de l'avancement de projets en cours qui pourraient aboutir début 2020, le conseil a également décidé de fixer trois objectifs supplémentaires dont l'atteinte donnerait lieu au versement d'une rémunération variable complémentaire au titre de l'exercice 2019 pour un montant maximal de 30%, pouvant représenter jusqu'à 48 471 euros pour Madame Judith Greciet.

Le conseil d'administration du 31 mars 2020 a évalué l'atteinte de ces trois objectifs supplémentaires à 10 % permettant de fixer la rémunération variable complémentaire au titre de l'exercice 2019 à 16 157 euros.

Il est rappelé que, conformément aux dispositions de l'article L. 225-100 du Code de commerce, la rémunération variable due au titre de l'exercice 2019 ne pourra être versée à Madame Judith Greciet qu'après son approbation par l'assemblée générale des actionnaires qui se tiendra en 2020 (vote ex-post).

Au cours de l'année 2019, Madame Judith Greciet n'a reçu aucune rémunération pour ses activités au sein du conseil conformément aux règles énoncées au paragraphe précédent ni d'autres instruments donnant accès au capital. Madame Judith Greciet n'a pas bénéficié en 2019 d'avantages en nature autre qu'une voiture de fonction.

Les tableaux relevant de la recommandation de l'Autorité des marchés financiers n° 2014-14 « Guide d'élaboration des documents de référence adapté aux valeurs moyennes » sont présentés ci-dessous.

Tableau 1

Tableau de synthèse des rémunérations, des bons ou options de souscription d'actions et des actions de performance attribuées à chaque dirigeant mandataire social en euros		
Judith Greciet - directeur général	Exercice 2019	Exercice 2018
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détail au Tableau 2)	455 498	359 379
Valorisation des options de souscription d'action attribuées au cours de l'exercice	N/A	37 854
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice	N/A	153 448
Joseph Zakrzewski - président du conseil d'administration (1)	Exercice 2019	Exercice 2018
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détail au Tableau 2)	22 129	
Valorisation des bons de souscription d'action attribués au cours de l'exercice	N/A	19 820
Danièle Guyot-Caparros – présidente du conseil d'administration (2)	Exercice 2019	Exercice 2018
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détail au Tableau 2)	52 705	21 900
Valorisation des bons de souscription d'action attribués au cours de l'exercice	N/A	8 925

(1) Mandat arrivé à expiration lors de l'assemblée générale des actionnaires du 22 mai 2019

(2) Nommée à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires du 22 mai 2019

(3) Les options et bons de souscription ainsi que les actions de performance ont été valorisés à leur valeur de marché par un expert indépendant

Tableau 2

Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social en euros				
Judith Greciet – directeur général	Montants au titre de l'exercice 2019		Montants au titre de l'exercice 2018	
	dus	versés (1)	dus	versés (1)
- rémunération fixe (2)	323 137	323 137	316 801	316 801
- rémunération variable (3)	129 255	39 600	39 600	77 648
- rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A
- jetons de présence	N/A	N/A	N/A	N/A
avantages en nature (4) :	3 106	3 106	2 978	2 978
TOTAL	439 341	365 843	359 379	397 427
Joseph ZAKRZEWSKI – président du conseil d'administration (5)	Montants au titre de l'exercice 2019		Montants au titre de l'exercice 2018	
	dus	versés	dus	versés
- rémunération fixe (2)	N/A	N/A	N/A	N/A
- rémunération variable (3)	N/A	N/A	N/A	N/A
- rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A
- jetons de présence (7)	22 129	59 129	74 000	37 000
avantages en nature (4) :	N/A	N/A	N/A	N/A
TOTAL	22 129	59 129	74 000	37 000
Danièle Guyot-Caparrós – présidente du conseil d'administration (6)	Montants au titre de l'exercice 2019		Montants au titre de l'exercice 2018	
	dus	versés	dus	versés
- rémunération fixe (2)	N/A	N/A	N/A	N/A
- rémunération variable (3)	N/A	N/A	N/A	N/A
- rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A
- jetons de présence (7)	52 705	26 353	21 900	10 950
avantages en nature (4) :	N/A	N/A	N/A	N/A
TOTAL	52 705	26 353	21 900	10 950

(1) Versement de la rémunération variable de l'année N sur l'année N+1

(2) Rémunération fixe intégrant le salaire de base, la valorisation des congés payés, les éventuels rappels de salaires ou absences

(3) Rémunération variable en fonction de la réalisation d'objectifs notamment liés à l'activité de R&D, à la stratégie de la Société, à la gestion financière, à l'évolution du cours de bourse, aux relations avec les investisseurs, à l'organisation de la Société

(4) Voiture de fonction

(5) Mandat arrivé à expiration lors de l'assemblée générale des actionnaires du 22 mai 2019

(6) Nommée à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires du 22 mai 2019

(7) Par décision du conseil d'administration, seuls 50% des jetons de présence dus aux mandataires sociaux non dirigeants ont été payés sur les années 2018 et 2019, le paiement du solde est différé et lié à un financement significatif obtenu par Onxeo ou lorsqu'un membre du conseil vient à cesser ses fonctions de manière non fautive

Tableau 3

Tableau sur les jetons de présence et autres rémunérations perçus par les mandataires sociaux non dirigeants, incluant le président du conseil d'administration (à l'exclusion du directeur général)				
Mandataires sociaux non dirigeants	Montants au titre de l'exercice 2019		Montants au titre de l'exercice 2018	
	5 réunions de conseil et 9 réunions de comité		5 réunions de conseil et 9 réunions de comité	
	Jetons de présence en € ⁽¹⁾	Autres rémunérations	Jetons de présence en € ⁽¹⁾	Autres rémunérations
Joseph Zakrzewski ⁽²⁾	59 129	N/A	37 000	104 500 BSA
Danièle Guyot-Caparros ⁽³⁾	26 353	N/A	10 950	42 500 BSA
Financière de la Montagne, représentée par N. Trebouta	N/A	N/A	N/A	85 000 BSA
Thomas Hofstaetter	10 200	N/A	13 950	42 500 BSA
Christine Garnier	9 200	N/A	10 450	42 500 BSA
Elvira Sanz	9 700	N/A	11 450	42 500 BSA
Jean-Pierre Bizzari	7 700	N/A	8 200	
Jean-Pierre Kinet	8 700	N/A	9 450	
TOTAL	130 982	N/A	101 450	359 500 BSA

(1) Par décision du conseil d'administration, seuls 50% des jetons de présence dus aux mandataires sociaux non dirigeants ont été payés sur les années 2018 et 2019, le paiement du solde est différé et lié à un financement significatif obtenu par Onxeo ou lorsqu'un membre du conseil vient à cesser ses fonctions de manière non fautive

(2) Mandat arrivé à expiration lors de l'assemblée générale des actionnaires du 22 mai 2019, paiement de 100% des jetons de présence en application de la décision ci-dessus.

(3) Nommée à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires du 22 mai 2019

Tableau 4 – Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social

Au cours de l'exercice 2019, aucune option de souscription d'action (SO) n'a été attribuée aux dirigeants mandataires sociaux.

Tableau 5 – Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social

Aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été levée par les mandataires sociaux au cours de l'exercice 2019.

Tableau 6 – Actions de performance attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social

Au cours de l'exercice 2019, il n'a pas été attribué d'actions de performance aux dirigeants mandataires sociaux.

Tableau 7 – Actions de performance devenues disponibles durant l'exercice pour chaque dirigeant mandataire social

Un total de 119 778 actions de performance (AGA), attribuées à Madame Judith Greciet en sa qualité de dirigeant mandataire social, sont devenues disponibles au cours de l'exercice 2019.

Tableau 8 – Historique des attributions de bons et d'options de souscription d'actions

Dans le cadre de sa politique de rémunération et de motivation de ses dirigeants et salariés, Onxeo met en place de manière régulière des plans d'attribution de bons de souscription d'actions ainsi que des plans d'attribution d'actions gratuites.

Les membres indépendants du conseil ont bénéficié également de plans successifs d'attribution de bons de souscription d'actions (BSA). À compter de 2014, ces attributions ont été étendues à tous les administrateurs n'ayant pas la qualité de dirigeants ou salariés de la Société, y inclus le président du conseil, à l'exclusion du directeur général.

Qu'il s'agisse des options de souscription d'actions ou des bons de souscription d'actions, le prix d'exercice est déterminé comme la moyenne des vingt derniers cours de bourse précédant la date d'attribution.

Les conditions d'exercice des options et bons de souscription d'actions attribués aux dirigeants/mandataires sociaux, en circulation au 31 décembre 2019 sont décrites dans le tableau 8 ci-après.

Historique des attributions d'instruments financiers donnant accès au capital Information sur les BSA et les SO attribués aux dirigeants mandataires sociaux							
	SO Dir. 2011	SO Dir.2012	SO Dir.2014	SO Dir.2015	SO Dir.2016	SO Dir.2017	SO Dir.2018
Date d'assemblée	29/06/2011	31/05/2012	30/06/2014	20/05/2015	06/04/2016	24/05/2017	19/06/2018
Date du conseil d'administration	21/09/2011	13/09/2012	22/09/2014	27/10/2015	28/07/2016	28/07/2017	27/07/2018
Modalités d'exercice	1 SO/1 action Attribution sur 4 ans sous réserve d'atteinte de conditions de performance						(2)
Actions attribuées dirigeants mandataires sociaux (Judith Greciet) ⁽¹⁾	167 453	62 537	26 027	60 000	70 000	70 000	150 723
Point de départ d'exercice	21/09/2015	13/09/2016	22/09/2018	27/10/2016	28/07/2017	28/07/2018	(2)
Date d'expiration	21/09/2021	13/09/2022	22/09/2024	27/10/2025	28/07/2026	28/07/2027	27/07/2028
Prix de souscription ⁽¹⁾	3,63	3,75	6,17	3,61	3,16	4,00	1,187
Actions souscrites au 31/12/2018	0	0	0	0	0	0	0
Options annulées ou caduques	0	6 030	7 156	0	14 000	7 000	0
Options restantes au 31/12/2019 ⁽¹⁾	167 453	56 507	18 871	60 000	56 000	63 000	108 723

(1) Après ajustement du nombre et du prix de souscription des bons suite aux augmentations de capital de juillet 2011, juillet 2013 et décembre 2014, conformément à l'article L. 228-99 du Code de commerce (CA du 28 juillet 2011, du 14 novembre 2013 et du 22 janvier 2015)

(2) Sur les 150 723 options de souscription d'actions attribuées en 2018 : a) 66 723 ont été attribuées à titre de bonus 2018 et à des fins de fidélisation. Leurs modalités d'exercice sont d'une option pour une action, L'exercice des options est soumis à la présence de Madame Judith Greciet dans la Société au 30 juin 2019 sous réserve de la réalisation de conditions de performance évaluées une année après leur attribution ; b) 84 000 ont été attribuées dans le cadre du plan d'attribution 2018. Leurs modalités d'exercice sont les modalités habituelles soit une option pour une action, pour moitié le 30 juin 2019 et pour l'autre moitié le 30 juin 2020, sous réserve de la réalisation de conditions de performance évaluées une année après leur attribution et liées à (i) l'avancée des programmes clés de la Société pour 40% des options, (ii) négociation d'un accord stratégique (financement et/ou industriel) pour 40% des options et (iii) performance du cours de bourse pour 10% des options (iv) financement et organisation de la Société pour 10% des options

Tableau 8 (suite)

	BSA 2013	BSA 2014-1	BSA 2014-2	BSA 2015-1	BSA 2015-2	BSA 2016-1	BSA 2016-3	BSA 2017	BSA 2018-1	BSA 2018-2
Date d'assemblée	26/06/2013	30/06/2014	30/06/2014	20/05/2015	20/05/2015	06/04/2016	06/04/2016	24/05/2017	19/06/2018	19/06/2018
Date du conseil d'administration	19/09/2013	22/09/2014	04/03/2015	27/10/2015	22/01/2016	28/07/2016	21/12/2016	28/07/2017	27/07/2018	25/10/2018
Modalités d'exercice	1 bon/ 1 action - Attribution sur 18 mois								1 bon/ 1 action	1 bon/ 1 action
Actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux ^{(1) (2)}	88 490	85 886	19 000	65 000	90 000	160 000	52 500	300 000	274 500	85 000
dont Joseph Zakrzewski	-	-	-	-	90 000	50 000	17 500	60 000	62 000	42 500
dont Thomas Hofstaetter	15 616	13 013	0	15 000	0	20 000	0	40 000	42 500	0
dont Danielle Guyot-Caparros	15 616	13 013	0	0	0	0	0	40 000	42 500	0
dont Jean-Pierre Bizarri	-	-	-	-	-	30 000	17 500	40 000	0	0
dont Jean-Pierre Kinet	-	-	-	-	-	30 000	0	0	0	0
dont Financière de la Montagne	-	13 013	5 500	15 000	0	30 000	17 500	40 000	42 500	42 500
dont Christine Garnier	-	-	-	-	-	-	-	40 000	42 500	0
dont Elvira Sanz	-	-	-	-	-	-	-	40 000	42 500	0
dont Patrick Langlois	26 026	20 821	8 000	5 000	0	-	-	-	-	-
dont David Solomon	15 616	13 013	5 500	15 000	0	0	0	-	-	-
dont Russell Greig	15 616	13 013	0	15 000	0	0	0	-	-	-
Point de départ d'exercice des BSA	19/03/2014	22/03/2015	04/09/2015	27/04/2016	22/01/2016	28/01/2017	21/06/2017	28/04/2018	30/06/2019 ⁽³⁾	30/06/2019 ⁽³⁾
Date d'expiration	19/09/2023	22/09/2024	04/03/2025	27/10/2025	22/01/2026	28/07/2026	21/12/2026	28/07/2027	27/07/2028	25/10/2028
Prix d'émission	0,40 €	0,64 €	0,63 €	0,36 €	0,33€	0,26€	0,24€	0,20 €	0,21 € ⁽³⁾	0,16 € ⁽³⁾
Prix de souscription ⁽¹⁾	3,85 €	6,17 €	6,26 €	3,61 €	3,33€	3,16€	2,43€	4,00 €	1,187 €	1,017 €
Actions souscrites au 31/12/2019	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total des BSA annulés ou caduques	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BSA restants en fin d'exercice ⁽¹⁾	88 490	85 886	19 000	65 000	90 000	160 000	52 500	300 000	274 500	85 000

(1) Après ajustement du nombre et du prix de souscription des bons suite aux augmentations de capital de juillet 2011, juillet 2013 et décembre 2014, conformément à l'article L. 228-99 du Code de commerce (CA du 28 juillet 2011, du 14 novembre 2013 et du 22 janvier 2015)

(2) Le conseil d'administration du 24/25 octobre 2016 a procédé à l'émission, au prix de 0,26 euro l'un, de 30.000 BSA au profit de deux consultants clés de la société, dont 30.000 ont été effectivement souscrits par leurs titulaires (autorisation donnée par l'Assemblée générale du 6 avril 2016). Chaque BSA permet la souscription d'une action au prix de 2,61 euros l'une.

(3) Le conseil d'administration du 10 mai 2019 a décidé, conformément aux recommandations de l'AMF, d'élever rétroactivement le prix de souscription des bons de souscription d'actions à leur valeur de marché telle que déterminée par un expert indépendant.

Tableau 9 – Options de souscription ou d’achat d’actions consenties pendant l’exercice aux dix premiers salariés non mandataires sociaux ou levées par ces derniers

Néant.

Tableau 10

Dirigeants Mandataires Sociaux	Contrat de Travail		Régime de retraite complémentaire		Indemnités ou avantages dus à raison de la cessation/ changement de fonctions		Indemnité relative à une clause de non concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Judith Greciet Directeur général depuis le 29/06/2011 Début mandat : 29/06/2011 Fin Mandat : AG statuant sur les comptes de l’exercice clos le 31/12/2019		X	X			X		X

Lors du CA du 21 mai 2014, sur proposition du comité des rémunérations et nominations du 16 mai 2014, le conseil a validé la suspension du contrat de travail de Judith Greciet à compter du 1^{er} juillet 2014 pendant la période de son mandat social en tant que directeur général.

Engagements de toutes natures correspondant à des éléments de rémunération, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d’être dus par la Société à raison de la prise, de la cessation ou du changement de fonctions des mandataires ou postérieurement à celle-ci.

Il n’existe pas, dans le Groupe, de tels engagements soumis à la procédure de l’article L. 225-42-1 du Code de commerce.

Au cours de l’exercice clos le 31 décembre 2019, la Société n’a pas attribué de titres de capital ni de titres de créances aux dirigeants.

Conformément aux dispositions des articles L. 225-197-1 et L. 225-185 du Code de commerce, le conseil d’administration, sur recommandation du comité des rémunérations, a fixé la quotité d’actions (actions attribuées ou actions issues de levées d’options) que les dirigeants mandataires sociaux d’Onxeo ont l’obligation de conserver au nominatif jusqu’à la cessation de leurs fonctions. Cette quotité a été établie à 10 % des plus-values d’acquisition nettes des impôts et contributions afférentes obtenues par levées d’options.

Par ailleurs, l’engagement de retraite du dirigeant mandataire social d’Onxeo au 31 décembre 2019 s’élève à 114 222 euros (comptes consolidés IFRS).

Ratio d’équité entre le niveau de rémunération des mandataires sociaux dirigeants et la rémunération moyenne et médiane des salariés de la Société

Conformément aux dispositions de l’article L. 225-37-3, 6° du Code de commerce, sont présentés ci-après pour le président du conseil d’administration et le directeur général, les ratios entre le niveau de la rémunération de chacun de ces dirigeants et, d’une part, la rémunération moyenne sur une base équivalent temps plein des salariés de la Société autres que les mandataires sociaux, d’autre part, la rémunération médiane sur une base équivalent temps plein des salariés de la Société autres que les mandataires sociaux.

Les ratios d’équité ont été calculés sur la base des rémunérations fixes, variables et exceptionnelles versées au sein de la Société au cours des exercices mentionnés ci-après :

		Exercice 2019	Exercice 2018	Exercice 2017	Exercice 2016	Exercice 2015
Danièle Guyot-Caparros présidente du conseil d'administration (1) (2)	Ratio avec rémunération moyenne	1	0,5	0,8	0,5	0,5
	Ratio avec rémunération médiane	1,5	0,9	0,9	0,8	1
	Ratio avec SMIC	4,05	3,2	4,11	2,74	3
Judith Greciet directrice générale (3)	Ratio avec rémunération moyenne	4.9	4.6	6.2	6.2	5.3
	Ratio avec rémunération médiane	7.4	7.6	9.4	9	10.7
	Ratio avec SMIC	20.04	27.3	32.23	31.95	32.7

(1) Danièle Guyot-Caparros depuis le 22/05/2019, Joseph Zakrzewski, du 22/01/2016 au 22/05/2019, Patrick Langlois du 29/06/2011 au 22/01/2016

(2) Dont un report de 2018 comptabilisé en 2019 correspondant à la part de 50% de la rémunération 2018 allouée à Joseph Zakrzewski, différée par décision du conseil d'administration et versée à l'échéance de son mandat en 2019

(3) Incluant les attributions de stock-options et d'actions gratuites réalisées en 2015, 2016, 2017 et 2018

Les lignes directrices publiées par l'AFEP et MiddleNext ont été suivies pour l'établissement ces ratios. D'un point de vue méthodologique, les critères suivants ont été appliqués : les éléments inclus comprennent l'ensemble de la rémunération brute effectivement perçue au cours de l'exercice considéré, soit la rémunération perçue entre le 1er janvier et le 31 décembre de chaque année. Elle comprend les rémunérations fixes et variables ainsi que les avantages en nature. Ce montant inclut également la valorisation des outils d'accès au capital attribués au cours de l'année et appréciés selon les normes IFRS. Les rémunérations sont pondérées en ETP. Les salariés en CDD sont inclus, les salariés entrant ou sortant au cours de la période et dont la rémunération ne permet pas un comparatif réel sont exclus.

Pour le président du conseil d'administration, les mêmes périodicités sont appliquées, à savoir les rémunérations brutes de toute nature effectivement perçues au cours de l'exercice.

13.3 APPROBATION DES ELEMENTS DE LA REMUNERATION DUE OU ATTRIBUEE AU TITRE DE L'EXERCICE 2019 AU PRESIDENT ET AU DIRECTEUR GENERAL

En application des dispositions du paragraphe II de l'article L. 225-100 du Code de commerce, les éléments de rémunération fixes, variables et exceptionnels attribués ou restant à attribuer au titre de l'exercice 2019 au président et au directeur général en raison de l'exercice de leur mandat, tels qu'arrêtés par le conseil d'administration conformément aux principes et critères approuvés par l'assemblée générale des actionnaires de la Société en date du 22 mai 2019 aux termes de ses dixième et onzième résolutions et détaillés en section II - paragraphe 2.3. du rapport de gestion 2019, annexé au présent Document d'enregistrement universel, seront soumis à l'approbation des actionnaires lors de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2019.

13.4 PRINCIPES ET CRITERES APPLICABLES A LA DETERMINATION, A LA REPARTITION ET A L'ATTRIBUTION DES ELEMENTS FIXES, VARIABLES ET EXCEPTIONNELS COMPOSANT LA REMUNERATION TOTALE ET LES AVANTAGES DE TOUTE NATURE ATTRIBUABLES AU PRESIDENT, AUX ADMINISTRATEURS ET AU DIRECTEUR GENERAL AU TITRE DE L'EXERCICE 2020

En application des dispositions de l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, le conseil d'administration soumet à l'approbation de l'assemblée générale des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice 2019 la politique de rémunération des mandataires sociaux.

Cette politique, qui a été arrêtée par le conseil d'administration sur recommandation du comité des rémunérations est présentée ci-après :

Politique de rémunération des mandataires sociaux, incluant le président du conseil d'administration (à l'exclusion du directeur général)

Les membres du conseil d'administration peuvent percevoir d'une part:

- une somme fixe annuelle globale fixée par l'assemblée générale des actionnaires. Le conseil d'administration détermine (dans la limite de l'enveloppe votée par l'assemblée générale) le montant revenant à chaque administrateur selon les principes décrits ci-après :
- 36 000 euros pour le président du conseil d'administration, auxquels s'ajoutent 7 000 euros par réunion du conseil d'administration ;
- 3 400 euros par an pour chacun des autres membres indépendants du conseil auxquels s'ajoutent 2 500 euros par réunion du conseil d'administration ;
- 3 000 euros par réunion de comité au président du comité R&D et Business Development ;
- 2 000 euros par réunion de comité aux autres membres indépendants du comité R&D et Business Development ;
- 2 000 euros par réunion de comité au président des autres comités ; et,
- 1 000 euros par réunion de comité aux autres membres indépendants des autres comités.

Par décision du conseil d'administration, seuls 50% de la rémunération due aux mandataires sociaux non dirigeants sera versée au titre de l'exercice 2020, le paiement du solde étant différé et lié à un financement significatif obtenu par Onxeo, étant précisé que tout membre du conseil qui viendrait à cesser ces fonctions de manière non volontaire et non fautive se verrait payer la quote-part différée de 50 % au moment de son départ.

Enfin, les membres du conseil d'administration n'ayant pas la qualité de salarié ou de dirigeant de la Société pourront se voir offrir la faculté de souscrire des bons de souscription d'actions sous réserve que l'assemblée générale des actionnaires de la Société appelée à statuer sur les comptes de l'exercice 2019 consente au conseil d'administration une délégation à cet effet. Le prix de souscription des bons de souscription d'actions devra être au moins égal à sa valeur de marché, telle que déterminée par un expert indépendant et le prix de souscription des actions sur exercice de ces bons sera fixé selon les modalités déterminées par l'assemblée générale.

Le montant maximum de la rémunération globale allouée annuellement aux administrateurs a été fixé par l'assemblée générale des actionnaires du 26 avril 2017 à 260.000 euros.

Les frais de déplacements sont remboursés pour chaque présence effective sur présentation d'une note de frais.

- D'autre part, des rémunérations au titre de missions particulières qui pourraient être confiées par le conseil d'administration à l'un ou plusieurs membres du conseil d'administration. Ces missions feront l'objet de conventions réglementées qui seront soumises au vote de l'assemblée générale des actionnaires. Le montant de ces rémunérations sera fixé par le conseil d'administration en fonction de la nature de la mission particulière confiée à l'administrateur.

Politique de rémunération du directeur général

La rémunération des dirigeants mandataires sociaux se compose d'une rémunération fixe complétée éventuellement par un avantage en nature (en général voiture de fonction) et d'une rémunération variable comprenant une part annuelle, fixée selon des critères de performance annuels et qui correspond à un pourcentage de la rémunération fixe ainsi qu'une partie sous la forme d'instruments de participation au capital, dont la distribution est également soumise à des critères de performance et sous réserve du vote des actionnaires à l'assemblée générale.

La rémunération est votée par le conseil d'administration tous les ans, sur la base d'une proposition du comité des rémunérations et des nominations, qui prend en compte, le niveau et la difficulté des responsabilités, l'expérience, le domaine d'activité et les pratiques sectorielles, sur un plan international, au travers d'enquête ou de benchmark du secteur.

De plus, l'augmentation de la rémunération fixe prend en compte le taux d'inflation prévu, les tendances du secteur ainsi que le budget financier de la Société.

Le conseil se prononce également en début d'année sur les objectifs annuels des dirigeants mandataires sociaux, fixés en fonction du plan stratégique et opérationnel décidé en conseil. Des objectifs plus qualitatifs peuvent aussi être déterminés. L'atteinte de ces objectifs est discutée en comité des rémunérations et des

nominations en fin d'année qui propose au conseil d'administration son évaluation. Cette évaluation peut être comprise entre 0 et 100% d'atteinte des objectifs qui pondèrent alors le pourcentage prévu de rémunération variable. Un ou des objectifs collectifs peuvent aussi être déterminés, qui pondèrent l'enveloppe de bonus effectivement versée.

Une discussion peut s'engager en cas d'évènements exceptionnels qui pourraient légitimement modifier l'évaluation des objectifs individuels et/ou collectifs, décision que le conseil d'administration pourrait prendre sur les conseils et recommandation du comité des rémunérations et des nominations.

À ces éléments de rémunérations peut s'ajouter l'attribution de stock-options ou d'actions gratuites, sous réserve du vote des actionnaires, dans une optique de fidélisation, et versé également sur des critères de performance.

Les dirigeants mandataires sociaux ne perçoivent pas de rémunération pour leur activité au sein du conseil d'administration.

La Société ne met pas en œuvre d'indemnités de départ au titre du mandat social ni de régime de retraite supplémentaire.

Onxeo se conforme au Code de gouvernement d'entreprise MiddleNext concernant la rémunération des dirigeants mandataires sociaux de sociétés dont les titres sont admis aux négociations sur un marché réglementé.

Judith Greciet – directeur général

Rémunération 2020

La rémunération fixe brute annuelle de Madame Judith Greciet a été fixée, pour l'exercice 2020 à 329 600,60 euros par le conseil d'administration du 17 décembre 2019 sur proposition du comité des rémunérations et des nominations. Cela représente une augmentation de 2 % par rapport à la rémunération brute de 2019.

La part variable de la rémunération de Madame Judith Greciet est conservée à hauteur de 50% de sa rémunération fixe. Ce montant est pondéré en fonction de l'atteinte des objectifs qui peut être compris entre 0 et 110% (voir tableau ci-après).

Par ailleurs, la signature d'un accord de partenariat stratégique entraînerait le versement d'une prime exceptionnelle, pour l'ensemble des collaborateurs d'Onxeo, à hauteur de 100% de la rémunération variable individuelle au titre de l'année où la transaction est conclue, soit pour Madame Judith Greciet un montant égal à 50% de sa rémunération fixe.

Madame Judith Greciet ne bénéficiera pas en 2020 d'avantages en nature autre qu'une voiture de fonction.

Critères de performance 2020

Les critères de performance déterminés pour 2020, qui donneront lieu à une évaluation et pondéreront la rémunération variable 2021 au titre de 2020 sont détaillés ci-après. Ils reflètent les enjeux stratégiques et opérationnels de l'entreprise sur le court et moyen terme.

Projets	<p>AsiDNA™</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clinique : <ul style="list-style-type: none"> - Initier une étude de combinaison avec un inhibiteur de PARP et obtenir des résultats préliminaires au 2^e semestre 2020 - Initier une seconde étude de combinaison pour étendre le programme clinique d'AsiDNA™ et renforcer sa valorisation - Manufacturing : poursuivre le développement CMC, notamment sur le plan industrialisation <p>OX401</p> <ul style="list-style-type: none"> - Établir la « preuve de concept » in vivo du mécanisme d'action d'OX 401, candidat issu de Platon <p>Communication/Visibilité de la société</p> <ul style="list-style-type: none"> - Renforcer la visibilité d'AsiDNA™ et des programmes platON™ au travers de communication scientifique (conférences, congrès, collaborations académiques ...) 	80%
Financement	Renforcer le niveau de financement de la société	15%
Organisation	Ajuster l'organisation en fonction des besoins et retenir les talents	15%

En 2020, Madame Judith Greciet pourra se voir attribuer des options et/ou des actions gratuites sous condition de présence et/ou de performance.

13.5 OPERATIONS EFFECTUEES PAR LES DIRIGEANTS SUR LES TITRES DE LA SOCIETE

Conformément aux dispositions de l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier, nous vous indiquons les opérations sur les titres de la Société (acquisitions, cessions, souscriptions ou échanges de titres) réalisées, à la connaissance de la Société, par les dirigeants ou membres du conseil d'administration de la Société, ou les personnes ayant avec eux des liens personnels étroits au cours de l'exercice 2019.

Personnes concernées	Nature de l'opération	Date de l'opération	Nombre de titres	Montant de l'opération (€)
Financière de la Montagne SARL, Administrateur	Acquisition de titres	10/01/2019	400 000	414 000

Par ailleurs, deux opérations effectuées par des dirigeants en 2018 et mentionnées au chapitre 5.6 du Document d'enregistrement universel 2018, ont fait l'objet de déclarations de modifications du prix de souscription durant l'exercice 2019 comme suit :

Personnes concernées	Nature de l'opération	Date de l'opération	Nombre de titres	Montant de l'opération (€)
Financière de la Montagne SARL, Administrateur	Souscription de BSA	29/08/2018	42 500	8 925,00
Financière de la Montagne SARL, Administrateur	Souscription de BSA	08/11/2018	42 500	6 800,00

14. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

14.1 DATE D'EXPIRATION DES MANDATS DES MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION POUR LE DERNIER EXERCICE

Les informations relatives aux membres des organes d'administration et de direction en fonction à la date du Document d'enregistrement universel sont présentées en section 14.4 du présent Document d'enregistrement universel.

14.2 CONTRATS DE SERVICE LIANT LES MEMBRES DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION OU DE SURVEILLANCE A LA SOCIETE OU A L'UNE DE SES FILIALES

À la date du Document d'enregistrement universel, il n'existe aucun contrat de services liant un membre du conseil d'administration ou de la direction à la Société ou à l'une de ses filiales prévoyant l'octroi d'avantages.

14.3 INFORMATIONS SUR LES COMITES SPECIALISES

14.3.1 LE COMITE D'AUDIT

Composition

Les membres du comité d'audit sont choisis parmi les administrateurs. Ils sont désignés à titre personnel et ne peuvent pas se faire représenter. La durée du mandat des membres du comité coïncide avec celle de leur mandat d'administrateur.

Le comité ne peut comprendre que des membres du conseil d'administration de la Société, à l'exclusion de ceux exerçant des fonctions de direction.

Il est composé de deux ou trois membres, dont un au moins doit présenter des compétences particulières en matière financière ou comptable et être indépendant.

Le comité d'audit est, à la date du présent Document d'enregistrement universel, composé de trois membres : Madame Danièle Guyot-Caparros, qui le préside, Madame Christine Garnier, et Monsieur Nicolas Treboutea, représentant permanent de la Société Financière de la Montagne. Madame Judith Greciet, directeur général, peut assister en qualité d'invitée aux réunions du comité d'audit.

Le comité compte, à la date du présent Document d'enregistrement universel, deux administrateurs indépendants dont son président.

Mission

Le Comité d'audit est chargé d'assurer le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières.

Il est notamment chargé d'assurer le suivi :

- du processus d'arrêté des comptes sociaux et consolidés et du processus d'élaboration de l'information financière ;
- de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- du contrôle légal des comptes annuels et, le cas échéant, des comptes consolidés par les commissaires aux comptes ;
- de l'indépendance des commissaires aux comptes.

Il doit notamment procéder aux missions suivantes :

- examiner les documents comptables et financiers, états financiers, annuels, semestriels et trimestriels ainsi que les documents de gestion prévisionnelle ;

- examiner les mesures de contrôle interne et de gestion des risques de la Société ;
- formuler toute recommandation sur la nature, l'étendue et les résultats de la vérification des comptes par les commissaires aux comptes ;
- soumettre au Conseil d'administration une recommandation sur les propositions de nomination et d'éventuel renouvellement des commissaires aux comptes présentées à l'assemblée générale des actionnaires, le montant de leurs honoraires et sur toute question relative à leur indépendance.

Organisation et compte rendu d'activités

Le comité d'audit se réunit au moins une fois par an. En 2019, il a tenu 3 sessions avec un taux de participation de 100%.

La réunion du comité du **8 mars 2019** a été consacrée à la présentation et la revue approfondie des comptes sociaux et consolidés 2019 ainsi qu'au bilan de l'audit des comptes 2019. Elle a également eu pour objet la revue nouveau rapport des commissaires aux comptes, établi dans le cadre de la réforme européenne de l'audit.

Lors de sa réunion du **23 juillet 2019**, le comité a effectué une revue de l'ensemble des documents relatifs à la clôture semestrielle.

Lors de sa réunion du **16 décembre 2019**, le comité a effectué une revue de la cartographie des risques à la lumière du Règlement Prospectus 3, du projet de budget pour 2020 ainsi que du plan de financement à court terme de la Société.

Lors de ses différentes réunions, le comité d'audit a notamment entendu le directeur financier du groupe et les commissaires aux comptes qui leur ont communiqué leurs commentaires.

14.3.2 LE COMITE DES REMUNERATIONS ET DES NOMINATIONS

Les membres du comité des rémunérations et des nominations sont choisis parmi les administrateurs ou parmi des experts. Ils sont désignés à titre personnel et ne peuvent pas se faire représenter. La durée du mandat des membres du comité coïncide avec celle de leur mandat d'administrateur.

A la date du présent Document d'enregistrement universel, le comité des rémunérations et des nominations est composé de trois membres :

Madame Elvira Sanz, qui le préside, Monsieur Thomas Hofstaetter, et Monsieur Nicolas Trebouta, représentant permanent de la Société Financière de la Montagne. Il compte donc deux administrateurs indépendants dont son président. Madame Judith Greciet, directeur général, assiste en tant qu'invitée aux réunions du comité.

Mission

Le comité des rémunérations et des nominations émet toute recommandation au conseil d'administration dans les domaines suivants :

(i) en matière de rémunérations :

- la fixation des principaux objectifs annuels de la direction générale et, le cas échéant, du directeur général délégué ;
- la fixation initiale et toute augmentation de la rémunération de la direction générale et, le cas échéant, du directeur général délégué (comprenant la part fixe, variable et les avantages en nature, y compris les options de souscription ou d'achat d'actions ou actions gratuites) ;
- la répartition de la rémunération à allouer aux administrateurs pour leur activité au sein du conseil (ex jetons de présence) ; et
- toutes rémunérations exceptionnelles des administrateurs pour des missions ou mandats spécifiques confiés par le conseil.

Par ailleurs, la direction générale l'informe de la politique de rémunération de la Société et lui propose les projets de plans d'attribution d'options de souscription d'actions, de bons de souscription d'actions ou d'actions gratuites.

(ii) en matière de nominations

- la présentation au conseil d'administration des recommandations sur la composition du conseil et de ses comités, en particulier sur ses évolutions ;
- l'établissement des plans de succession du conseil et de la Direction générale ;
- la revue annuelle de la liste des membres du conseil d'administration pouvant être qualifiés de « membre indépendant » au sens de l'article 1 du règlement intérieur ;
- l'organisation de tout processus de sélection et d'évaluation en vue de recommander au conseil d'administration la liste finale des personnes candidates à un poste d'administrateur ;
- la revue avec la direction générale des profils des candidats à un poste au sein du comité exécutif et la participation si nécessaire au processus d'entretiens ;
- l'étude des cas de conflits d'intérêt potentiels qui seront soumis à l'examen du conseil ;
- l'assistance du conseil par rapport à l'application de l'Article 12 du présent Règlement et à tout autre question de gouvernance.

Organisation des travaux

Le comité des rémunérations et des nominations se réunit au moins une fois par an. En 2019, il a tenu 1 session avec un taux de participation de 100%.

Lors de sa réunion du **17 décembre 2019**, le comité a examiné la rémunération variable du directeur général pour l'année 2019 et ses objectifs pour l'année 2020. Il a également examiné la rémunération du directeur général pour l'exercice 2020. Enfin, il a revu les principes de répartition de la rémunération des administrateurs pour leur activité au sein du conseil au titre de l'exercice 2020.

14.3.3 LE COMITE R&D ET BUSINESS DEVELOPMENT

Composition

Les membres du comité R&D et Business Development sont choisis parmi les administrateurs. Ils sont désignés à titre personnel et ne peuvent pas se faire représenter. La durée du mandat des membres du comité coïncide avec celle de leur mandat d'administrateur.

Ce comité est composé de Monsieur Thomas Hofstaetter qui le préside, Mesdames Elvira Sanz et Christine Garnier et de Messieurs Jean-Pierre Bizzari et Jean-Pierre Kinet. Il compte aujourd'hui cinq administrateurs indépendants dont son Président. Madame Judith Greciet, directeur général, est membre de droit du comité.

Mission

Le comité R&D et Business Development a un rôle de soutien et d'accompagnement de la direction générale sur les projets d'acquisition et de renforcement du pipeline, les accords de cession ou de licence, ainsi que les grandes orientations stratégiques de la Société.

Il prépare les délibérations du conseil d'administration relatives à ces grandes orientations stratégiques. Il émet des propositions, avis et recommandations dans son domaine de compétence.

À ce titre, il doit :

- discuter en amont le plan stratégique proposé par la direction générale au conseil d'administration, incluant notamment les enjeux des programmes de recherche et les choix stratégiques afférents au regard du contexte externe et interne de l'entreprise,
- étudier, proposer des cibles et présenter ses recommandations sur les projets d'acquisitions de nouvelles activités, qu'ils soient sous forme d'acquisitions d'actifs ou de sociétés (ainsi que des financements associés), sur les projets de cession d'actifs ou de participations appartenant à la Société.

Organisation des travaux

Le comité R&D et Business Development se réunit au moins une fois par an. En 2019, il a tenu 2 sessions, avec un taux de participation de 90%.

14.4 GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Dans un souci de transparence et d'information du public et afin de se conformer aux exigences de l'article L. 225-37-4 du Code de commerce, la Société a désigné le Code de gouvernement d'entreprise tel qu'il a été publié

en septembre 2016 par MiddleNext (le « **Code MiddleNext** ») comme code de référence, ce code étant disponible notamment sur le site de MiddleNext : www.middlenext.com.

La Société a pour objectif de se conformer à l'ensemble des recommandations du Code MiddleNext. Le tableau ci-dessous résume la composition du conseil d'administration et des comités spécialisés³⁸ :

Prénom, Nom, Titre	Administrateur indépendant	Année de la 1ère nomination	Échéance du mandat	Comité d'audit	Comité des rémunérations et des nominations	Comité R&D et business development
Danièle Guyot-Caparros, Président	Oui	2013	2022	Président		
Judith Greciet, directeur général	Non	2011	2020			
Financière de la Montagne ³⁹	Non	2011	2020	Membre	Membre	
Thomas Hofstaetter	Oui	2012	2021		Membre	Président
Christine Garnier	Oui	2017	2020	Membre		Membre
Elvira Sanz	Oui	2017	2020		Président	Membre
Jean-Pierre Bizarri	Oui	2016	2022			Membre
Jean-Pierre Kinet	Oui	2016	2022			Membre

Le tableau ci-dessous présente la position de la Société par rapport à l'ensemble des recommandations édictées par le Code de gouvernement d'entreprise.

Recommandations du Code MiddleNext	Conformité
R1 - Déontologie des membres du conseil	Oui
R2 - Conflits d'intérêts	Oui
R3 - Composition du conseil - Présence de membres indépendants	Oui
R4 - Information des membres du conseil	Oui
R5 - Organisation des réunions du conseil et des comités	Oui
R6 - Mise en place de comités	Oui
R7 - Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	Oui
R8 - Choix de chaque membre du conseil	Oui
R9 - Durée des mandats des membres du conseil	Oui
R10 - Rémunération des membres du conseil	Oui
R11 - Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	Oui
R12 - Relation avec les actionnaires	Oui
R13 - Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	Oui
R14 - Préparation de la succession des dirigeants	Oui
R15 - Cumul contrat de travail et mandat social	Oui
R16 - Indemnités de départ	Oui
R17 - Régimes de retraite supplémentaires	Oui
R18 - Stock-options et attribution gratuite d'actions	Oui
R19 - Revue des points de vigilance	Oui

³⁸ Le conseil d'administration du 25 juillet 2019 a modifié l'organisation des comités. Une version à jour du règlement intérieur du conseil est disponible sur le site Internet de la Société.

³⁹ Représentée par Nicolas Trebouta

Les précisions suivantes sont apportées en ce qui concerne l'application des différentes recommandations :

R1 - Déontologie des membres du conseil

Les règles de déontologie que les administrateurs s'engagent à respecter (notamment confidentialité, indépendance et diligence) sont clairement explicitées dans le règlement intérieur du conseil d'administration.

R2 - Conflits d'intérêts

À ce jour, le conseil d'administration n'a pas connaissance de conflits d'intérêts potentiels.

R3 - Composition du conseil - Présence des membres indépendants au sein du conseil

Le conseil d'administration est composé à la date du prospectus de 6 administrateurs indépendants sur un total de 8 membres. Ils sont considérés comme indépendants au regard des 5 critères définis par le Code Middenext.

R.4 - Information des membres du conseil

Les modalités de délivrance de l'information aux administrateurs sont décrites à l'article 2 du règlement intérieur.

R.5 - Organisation des réunions du conseil et des comités

L'article 3 du règlement intérieur définit les modalités d'organisation des réunions du conseil, qui doivent avoir lieu au moins une fois par trimestre et faire l'objet d'un procès-verbal, comme précisé à l'article 4 dudit règlement.

R.6 - Mise en place des comités

Le conseil d'administration a mis en place 3 comités spécialisés : un comité d'audit, un comité des rémunérations et des nominations, ainsi qu'un Comité Scientifique et Business Development.

R.7 - Mise en place d'un règlement intérieur du conseil

Le règlement intérieur peut être consulté sur le site Internet de la Société www.onxeo.com et est tenu à disposition des actionnaires au siège social. Ce règlement intérieur comporte notamment les huit rubriques définies par le Code Middenext.

R.8 - Choix de chaque administrateur

Une fiche de renseignements détaillée sur chaque candidature est mise en ligne sur le site Internet de la Société avant la tenue de l'assemblée générale qui se prononce sur la nomination d'un administrateur.

R.9 - Durée des mandats des membres du conseil

La durée des mandats est de 3 ans. Les dates de nomination et donc les dates de fin de mandat des administrateurs ne sont pas toutes les mêmes ce qui échelonne de fait le renouvellement des administrateurs.

R.10 - Rémunération de l'administrateur

La répartition des jetons de présence est arrêtée par le conseil et prend en compte l'assiduité des administrateurs ainsi que leur éventuelle présence à des comités.

R.11 - Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil

Une fois par an, le conseil fait le point formellement sur son fonctionnement et définit les axes d'amélioration pertinents.

R.12 - Relation avec les « actionnaires »

Tout au long de l'année, les dirigeants de la Société rencontrent les actionnaires dans le cadre de manifestations spécialisées ou de réunions ad hoc.

R.13 - Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux

Le comité des rémunérations, sous la supervision du conseil d'administration, veille au respect de ces règles. En conformité avec les dispositions légales, la Société soumet chaque année aux actionnaires les rémunérations versées au cours de l'année écoulée aux dirigeants mandataires sociaux ainsi que des principes de rémunérations qui leur seront applicables pour la nouvelle année.

R.14 - Préparation de la succession des « dirigeants »

La succession fait partie des sujets abordés lors des réunions du conseil, sur la base des travaux préparatoires du comité des nominations et de la gouvernance.

R.15 - Cumul contrat de travail et mandat social

Aucun mandataire social ne cumule son mandat avec un contrat de travail au sein de la Société.

R.16 - Indemnités de départ

Il n'est pas contractuellement prévu d'indemnités en cas de départ d'un dirigeant mandataire social.

R.17 - Régimes de retraites supplémentaires

Il n'y a pas de régime supplémentaire en place au bénéfice d'un dirigeant mandataire social.

R.18 - Stock-options et attribution gratuite d'actions

La Société attribue annuellement des stock-options et/ou des actions gratuites à l'ensemble des salariés du groupe et soumet à des conditions de performance les attributions faites au directeur général ainsi qu'aux membres du comité exécutif.

R.19 - Revue des points de vigilance

Les administrateurs ont connaissance des points de vigilance du Code Middenext et ils les revoient régulièrement.

14.5 INCIDENCES SIGNIFICATIVES POTENTIELLES SUR LA GOUVERNANCE D'ENTREPRISE

Les mandats de Madame Judith Greciet, directrice générale, de Madame Elvira Sanz, de Madame Christine Garnier, administrateurs indépendants, et de Monsieur Nicolas Trebouta, représentant Financière de la Montagne, arriveront à échéance à l'issue de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019 (voir section 14.4 du présent Document d'enregistrement universel).

15. SALARIÉS

15.1 RESSOURCES HUMAINES

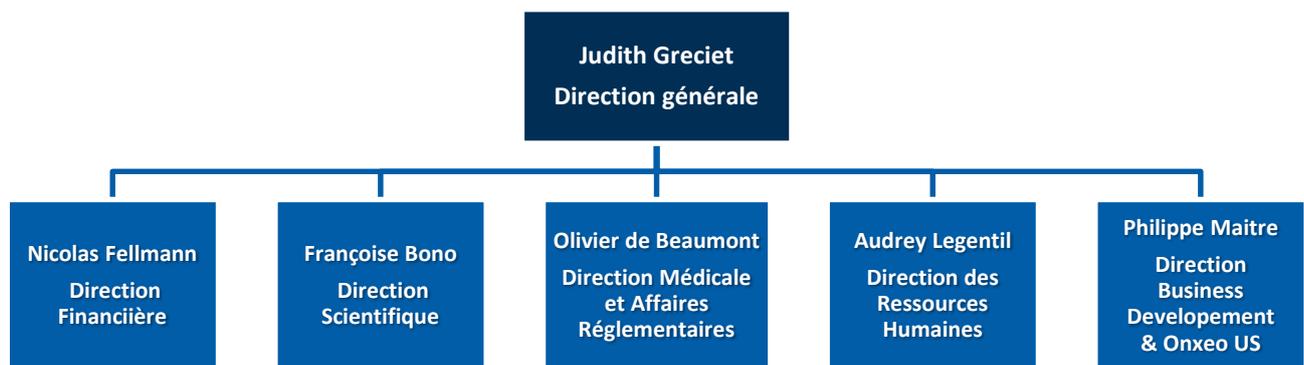
Au 31 décembre 2019, la Société comptait 27 salariés. Au 31 décembre 2018, la Société comptait 28 salariés contre 46 au 31 décembre 2017, et un effectif moyen de 30,5 salariés sur l'exercice 2019 contre 37,8 salariés sur l'exercice 2018 et 51,4 salariés sur l'exercice 2017.

La gestion des effectifs revêt une importance considérable pour la Société. En effet, la Société doit pouvoir disposer de collaborateurs qualifiés présentant de fortes compétences, l'activité d'Onxeo reposant effectivement en partie sur la qualité et l'efficacité de ses collaborateurs clés.

Les contrats de travail de la Société sont soumis à la convention collective nationale de l'industrie pharmaceutique.

L'organisation du temps de travail chez Onxeo est conforme aux dispositions législatives et réglementaires. La durée légale de travail annuel en forfait jour est de 218 jours travaillés pour des salariés cadres à temps complet.

15.2 ORGANIGRAMME OPERATIONNEL A LA DATE DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL



15.2.1 NOMBRE ET REPARTITION DES EFFECTIFS

Répartition par statut

Effectif à la clôture	31 décembre 2019	31 décembre 2018	31 décembre 2017
Cadres	23	20	38
Employés	4	8	7
TOTAL	27	28	45

Répartition par pôle d'activité

Effectif à la clôture	31 décembre 2019	31 décembre 2018	31 décembre 2017
R&D	16	18	30
G&A	11	10	15
TOTAL	27	28	45

15.2.2 REPRESENTATION DU PERSONNEL

Les employés de la Société sont représentés par deux élus titulaires au sein du Comité Social et Économique, Mrs Hayes et Hochart, élus le 24 septembre 2019. La Société estime entretenir de bonnes relations avec ses salariés.

15.3 PARTICIPATIONS ET STOCK-OPTIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX

L'intérêt des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société est présenté au 31 décembre 2019 :

Intérêt des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société au 31/12/2019	Nombre d'actions	% du capital social	Nombre d'actions résultant de l'exercice potentiel de BSA	Nombre d'actions résultant de l'exercice potentiel d'options	Nombre d'actions gratuites	% total après exercice potentiel des bons et options
J. Greciet	234 591	0,38%	-	530 554	140 778	1,50%
Financière de la Montagne	8 123 379	13,25%	206 013	-	-	13,20%
D. Guyot-Caparros	-	-	111 129	-	-	0,18%
T. Hofstaetter	-	-	146 129	-	-	0,23%
J.P. Bizarri	-	-	87 500	-	-	0,14%
J.P. Kinet	-	-	30 000	-	-	0,05%
C. Garnier	-	-	82 500	-	-	0,13%
E. Sanz	-	-	82 500	-	-	0,13%
Total	7 875 916	13,69%	1 067 771	572 554	140 778	16,13%

15.4 ACCORD PREVOYANT UNE PARTICIPATION DES SALARIES DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE

Néant

16. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

16.1 ACTIONNAIRES DETENANT PLUS DE 5% DU CAPITAL SOCIAL ET/OU DES DROITS DE VOTE DE LA SOCIETE

Au 31 décembre 2019, le capital de la Société est constitué à hauteur de 88,77% d'actionnaires au porteur et de 11,3% d'actionnaires inscrits au nominatif.

Conformément aux dispositions de l'article L. 233-13 du Code de commerce, nous vous indiquons ci-après l'identité des actionnaires dont le seuil dépasse 5% du capital, c'est à dire possédant plus du vingtième, du dixième, des trois vingtièmes, du cinquième, du quart, du tiers, de la moitié, des deux tiers ou des dix-neuf vingtièmes du capital social ou des droits de vote au 31 décembre 2019

Actionnaires	Sur une base non diluée			Sur une base diluée (1)		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote (2)	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote (2)
Financière de la Montagne	8 123 379	12,04%	12,10%	8 329 392	11,82%	11,88%
Autres dirigeants et administrateurs (3)	234 591	0,35%	0,35%	1 430 729	2,03%	2,04%
Autres	58 773 704	87,12%	87,55%	60 378 048	85,68%	86,08%
Actions auto-détenues (4)	330 560	0,49%	0,00%	330 560	0,47%	0,00%
Total	67 462 234	100,00%	100,00%	70 468 729	100,00%	100,00%

- (1) Capital pleinement dilué en tenant compte de la conversion en actions de la totalité des options de souscription, actions gratuites et bons de souscription d'actions (à l'exclusion de ceux nouvellement émis au profit de Nice & Green) attribués à la date du Prospectus, donnant droit à la souscription de 3 006 495 actions nouvelles.
- (2) Toutes les actions disposent des mêmes droits de vote, à l'exception des actions détenues par la Société au titre du contrat de liquidité.
- (3) Voir la section 15.3 du Document d'enregistrement universel pour plus de détail sur la participation des mandataires sociaux de la Société.
- (4) Au 17 avril 2020

Au cours de l'exercice 2019, la structure de l'actionnariat est restée stable.

Aucun pacte d'actionnaires n'a été déclaré à la Société.

Franchissements de seuils au cours de l'exercice

Par courrier reçu le 15 janvier 2019, le concert composé de la société à responsabilité limitée Financière de la Montagne, MM. Jean-Nicolas et Louis Trébouta et Mme Lise Besançon a déclaré avoir franchi en hausse, le 10 janvier 2019, les seuils de 15% du capital et des droits de vote de la société Onxeo et détenir 8 288 609 actions Onxeo représentant autant de droits de vote, soit 15,53% du capital et des droits de vote de cette société, selon la répartition suivante :

	Actions et droits de vote	% capital et droits de vote
Financière de la Montagne ⁽¹⁾	8 123 379	15,22
Lise Besançon	104 240	0,20
Jean-Nicolas Trébouta ⁽²⁾	40 500	0,08
Louis Trébouta	20 490	0,04
Total concert	8 288 609	15,53⁽³⁾

⁽¹⁾ Contrôlée par MM. Jean-Nicolas et Louis Trébouta et Mme Lise Besançon

⁽²⁾ Gérant de la société Financière de la Montagne

⁽³⁾ Sur la base d'un capital composé à cette date de 53 376 375 actions représentant autant de droits de vote, en application du 2ème alinéa de l'article 223-11 du règlement général.

Ce franchissement de seuils résulte d'une acquisition d'actions Onxeo hors marché.

Par courrier reçu le 26 juillet 2019, le concert composé de la société à responsabilité limitée Financière de la Montagne, MM. Jean-Nicolas Trébouta et Louis Trébouta et Mme Lise Besançon a déclaré, à titre de régularisation, avoir franchi en baisse, le 30 avril 2019, les seuils de 15% du capital et des droits de vote de la société Onxeo et détenir, à cette date, 8 288 609 actions Onxeo représentant autant de droits de vote, soit 14,92% du capital et 14,97% des droits de vote de cette société, selon la répartition suivante :

	Actions	% capital	Droits de vote	% droits de vote
Financière de la Montagne ⁽¹⁾	8 123 379	14,63	8 123 379	14,63
Lise Besançon	104 240	0,19	104 240	0,19
Jean-Nicolas Trébouta ⁽²⁾	40 500	0,07	40 500	0,07
Louis Trébouta	20 490	0,04	20 490	0,04
Total concert	8 288 609	14,92⁽³⁾	8 288 609	14,92⁽³⁾

⁽¹⁾ Contrôlée par MM. Jean-Nicolas et Louis Trébouta et Mme Lise Besançon

⁽²⁾ Gérant de la société Financière de la Montagne

⁽³⁾ Sur la base d'un capital composé, à cette date, de 55 537 251 actions représentant 55 367 065 droits de vote, en application du 2^{ème} alinéa de l'article 223-11 du règlement général.

Ce franchissement de seuils résulte d'une augmentation du nombre total d'actions et de droits de vote de la société Onxeo.

À cette occasion, la société Financière de la Montagne a également franchi individuellement en baisse les seuils de 15% du capital et des droits de vote de la société Onxeo.

16.2 EXISTENCE DE DROITS DE VOTE DIFFERENTS

À la date du Document d'Enregistrement Universel, les droits de vote de chaque actionnaire sont égaux au nombre d'actions détenues par chacun d'entre eux. Les principaux actionnaires de la Société ne détiennent pas de droits de vote différents.

16.3 CONTROLE DIRECT OU INDIRECT DE LA SOCIETE

À la date du présent Document d'enregistrement universel, aucun actionnaire ne détient le contrôle de la Société au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce.

À l'exception de la présence de six administrateurs indépendants sur les huit composant son conseil d'administration et de la procédure des conventions réglementées, 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.

16.4 ACCORDS DONT LA MISE EN ŒUVRE POURRAIT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE

À la connaissance de la Société, il n'existe aucun accord dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle de la Société.

17. TRANSACTIONS AVEC DES PARTIES LIÉES

17.1 DETAIL DES TRANSACTIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Les parties liées à Onxeo SA sont :

- Financière de la Montagne qui, en sa qualité de principal actionnaire de la Société avec 14,63% du capital et de membre du conseil d'administration, est considérée comme exerçant une influence notable sur la Société.

Il n'existe pas de transactions effectuées sur l'année 2019 avec la société Financière de la Montagne.

- Le président du Conseil d'administration, en tant que l'un des principaux dirigeants présentant les états financiers.

Il n'existe pas de transactions effectuées sur l'année 2019 avec le président du Conseil d'administration.

17.2 RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS REGLEMENTES

GRANT THORNTON

29, rue du Pont - CS 20070
92200 Neuilly-sur-Seine
S.A. au capital de € 2 297 184
632 013 843 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

ERNST & YOUNG Audit

Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Onxeo

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

A l'Assemblée Générale de la société Onxeo,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission.

Conventions soumises à l'approbation de l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée et conclue 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 déjà approuvées par l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention déjà approuvée par l'assemblée générale dont l'exécution se serait poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Neuilly-sur-Seine et Paris-La Défense, le 24 avril 2020

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON

ERNST & YOUNG Audit

Samuel Clochard

Franck Sebag

18. INFORMATIONS FINANCIÈRES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE L'ÉMETTEUR

18.1 COMPTES CONSOLIDÉS ÉTABLIS SELON LES NORMES IFRS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2019

ÉTAT DU RESULTAT GLOBAL CONSOLIDÉ	124
ÉTAT DE VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS	125
ÉTAT DES FLUX DE TRÉSorerIE NETTE CONSOLIDÉ	126
NOTE 1 - PRÉSENTATION DE LA SOCIÉTÉ	127
NOTE 2 - ÉVÉNEMENTS ET TRANSACTIONS SIGNIFICATIFS	127
2.1. Programmes de R&D	127
2.2. Financement	128
2.3. Événements postérieurs au 31 décembre 2019	128
NOTE 3 - PRINCIPES, RÈGLES ET MÉTHODES COMPTABLES	130
3.1. Base de préparation des états financiers	130
3.2. Périmètre de consolidation	133
3.3. Information sectorielle (IFRS 8)	133
3.4. Effets des variations des cours des monnaies étrangères (IAS 21)	133
3.5. Immobilisations incorporelles	134
3.6. Immobilisations corporelles	135
3.7. Actifs financiers et stocks	135
3.8. Paiements en actions (IFRS 2)	137
3.9. Passifs non courants	137
NOTE 4 - GESTION DES RISQUES LIÉS AUX INSTRUMENTS FINANCIERS (IFRS 7)	139
4.1. Risque de liquidité	139
4.2. Risque de marché	139
4.3. Risque de contrepartie financière	140
4.4. Risque de change	140
4.5. Risque de taux	140
NOTE 5 - IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	140
5.1. Actifs de R&D	141
5.2. Goodwill	141
5.3. Tests de sensibilité	141
5.4. Autres informations	141
NOTE 6 - IMMOBILISATIONS CORPORELLES ET DROIT D'UTILISATION	142
6.1. Immobilisations corporelles	142

6.2. Droits d'utilisation	142
NOTE 7 - IMMOBILISATIONS FINANCIERES	142
7.1. Titres mis en equivalence	142
7.2. Autres immobilisations financieres.....	142
NOTE 8 - ACTIFS COURANTS	143
8.1. Créances clients.....	143
8.2. Autres créances	143
8.3. Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	143
NOTE 9 - CAPITAUX PROPRES	144
9.1. Capital Social et primes.....	144
9.2. Actions propres	144
9.3. Reserves.....	144
9.4. Paiements en actions.....	145
NOTE 10 - PASSIFS NON COURANTS	149
10.1. Impôt différé passif	149
10.2. Provisions	149
10.3. Autres dettes financieres non courantes.....	150
NOTE 11 - PASSIFS COURANTS	150
11.1. Emprunts et dettes financières à court terme	150
11.2. Fournisseurs et comptes rattachés	150
11.3. Autres passifs	151
NOTE 12 - INSTRUMENTS FINANCIERS	151
NOTE 13 - PRODUITS ET CHARGES OPERATIONNELS	152
13.1. Chiffre d'affaires.....	152
13.2. Charges de personnel	153
13.3. Charges externes	153
13.4. Dotations aux amortissements et provisions	153
13.5. Autres produits et charges opérationnels	153
NOTE 14 - RESULTATS DES SOCIETES MISES EN EQUIVALENCE	154
NOTE 15 - RESULTAT FINANCIER	154
NOTE 16 - IMPOT	154
NOTE 17 - RESULTAT PAR ACTION	155
17.1. Résultat net par action.....	155
NOTE 18 - ENGAGEMENTS HORS BILAN	155
18.1. Engagements hors bilan liés aux activités opérationnelles de la société	155
18.2. Engagements hors bilan liés au financement de la société.....	155
18.3. Autres engagements liés aux sociétés du périmètre de consolidation	155

NOTE 19 - REMUNERATIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX	156
NOTE 20 - PARTIES LIEES	156
NOTE 21 - TRANSACTIONS INTRA GROUPE	156
NOTE 22 - HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES	157

BILAN CONSOLIDÉ

ACTIF en K€	31/12/2019	31/12/2018	Note
Actifs non courants			
Immobilisations incorporelles	23 358	38 573	5
Immobilisations corporelles	109	296	6.1
Droits d'utilisation	2 718		6.2
Titres mis en équivalence	20	3 701	7.1
Autres immobilisations financières	141	304	7.2
Total des actifs non courants	26 345	42 874	
Actifs courants			
Stocks et en cours	64	47	
Clients et comptes rattachés	3 353	1 479	8.1
Autres créances	2 159	7 597	8.2
Disponibilités	5 708	11 253	8.3
Total des actifs courants	11 284	20 376	
TOTAL ACTIF	37 629	63 250	

PASSIF ET CAPITAUX PROPRES K€	31/12/2019	31/12/2018	Note
Capitaux propres			
Capital social	15 329	13 344	9.1
Moins : actions détenues en propre	-189	-97	9.2
Primes	44 924	41 824	9.1
Réserves	-9 139	-270	
Résultat	-33 728	-9 399	
Total des capitaux propres	17 197	45 402	
Passifs non courants			
Impôt différé passif		2 330	10.1
Provisions	6 821	531	10.2
Autres dettes financières	7 412	6 593	10.3
Total des passifs non courants	14 233	9 455	
Passifs courants			
Emprunts et dettes financières à court terme	1 170	450	11.1
Fournisseurs et comptes rattachés	3 672	4 145	11.2
Autres passifs	1 358	3 798	12.3
Total des passifs courants	6 199	8 393	
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES	37 629	63 250	

ÉTAT DU RESULTAT GLOBAL CONSOLIDE

En K€	31/12/2019	31/12/2018	Note
Chiffre d'affaires récurrent provenant des accords de licence	3 455	2 310	
Chiffre d'affaires non récurrent provenant des accords de licence	833	3 817	
Total chiffre d'affaires	4 289	6 127	13.1
Achats consommés	-350	-215	
Charges de personnel	-4 808	-5 438	13.2
Charges externes	-7 857	-8 731	13.3
Impôts et taxes	-127	-346	
Dotations nettes aux amortissements et provisions	-671	-92	13.4
Autres charges opérationnelles courantes	-365	622	
Charges opérationnelles	-14 178	-14 200	
Autres produits opérationnels courants	95	4 546	
Résultat opérationnel courant	-9 794	-3 527	
Autres produits et charges opérationnels	-24 543	-12 117	13.5
Quote-part de résultat des sociétés mises en équivalence	-39	5 176	14
Résultat opérationnel après quote-part de résultat des sociétés mises en équivalence	-34 376	-10 468	
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	19	15	
Coût de l'endettement financier brut	-1 037	-601	
Autres produits et charges financiers	-659	-104	
Résultat Financier	-1 677	-691	15
Charges d'impôt	2 324	1 760	16
- dont impôts différés	2 330	1 764	
Résultat net de l'ensemble consolidé	-33 728	-9 399	
Résultat par action	(0,55)	(0,18)	17
Résultat dilué par action	(0,55)	(0,18)	17

En K€	31/12/2019	31/12/2018	Note
Résultat de la période	-33 728	-9 399	
Écarts de conversion	75	43	
Autres éléments recyclables en résultat	75	43	
Gains et pertes actuariels	-54	-11	
Autres éléments non recyclables en résultat	-54	-11	
Autres éléments du résultat global de la période net d'impôts	21	32	
Résultat global total de la période	-33 707	-9 367	
Résultat global total attribuable aux propriétaires de la société-mère	-33 707	-9 367	
Intérêts minoritaires			

ÉTAT DE VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS

In K€	Variations réserves et résultats							TOTAL
	Capital	Actions propres	Primes d'émission	Réserves de conversion ⁴⁰	Gains et pertes enregistrées en capitaux propres	Réserves et résultats consolidés	Total Variations	
Capitaux Propres au 1/01/2018	12 674	-89	269 060	-152	-108	-231 511	-231 771	49 874
Résultat global total de la période				43	11	-9 399	-9 345	-9 345
Augmentation de capital	670		1 969				0	2 639
Actions propres		-8				-15	-15	-23
Autres mouvements			-229 205			230 535	230 535	1 330
Paievements fondés sur des actions						927	927	927
Dividendes							0	0
Capitaux Propres au 31/12/2018	13 344	-97	41 824	-109	-97	-9 462	-9 669	45 402
Résultat global total de la période				75	-54	-33 728	-33 707	-33 707
Augmentation de capital	1 986		3 100				0	5 086
Actions propres		-92				-71	-71	-163
Autres mouvements						138	138	138
Paievements fondés sur des actions						441	441	441
Dividendes							0	0
Capitaux Propres au 31/12/2019	15 329	-189	44 924	-34	-151	-42 682	-42 868	17 197

⁴⁰ Un reclassement par rapport aux comptes historiques publiés a été opéré en ce qui concerne la classification entre réserves de conversion et autres réserves, conduisant à modifier la variation des réserves de conversion et celle, en contrepartie, des autres réserves figurant dans la colonne « réserves et résultats consolidés ». Une explication est fournie à ce sujet à la Note 9.3.

ÉTAT DES FLUX DE TRESORERIE NETTE CONSOLIDÉ

K€	31/12/2019	31/12/2018	Note
Résultat net consolidé	-33 728	-9 399	
+/- Dotations nettes aux amortissements et provisions (à l'exclusion de celles liées à l'actif circulant)	25 394	9 175	5/6/10
+/- Gains et pertes latents liés aux variations de juste valeur	484		
+/- Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés	441	927	
+/- Autres produits et charges calculés		-173	
+/- Plus et moins-values de cession			
+/- Profits et pertes de dilution			
+/- Quote-part de résultat liée aux sociétés mises en équivalence	39	-5 176	14
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt	-7 371	-4 646	
+ Coût de l'endettement financier net	1 037	691	15
+/- Charge d'impôt (y compris impôts différés)	-2 324	-1 764	
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt	-8 658	-5 719	
- Impôts versé			
+/- Variation du B.F.R. lié à l'activité (y.c. dette liée aux avantages au personnel)	959	-5 546	
Flux trésor actifs non courants à céder et act abandonnés	0		
FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE	-7 699	-11 265	
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	-26	-45	
+ Encaissements liés aux cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles			
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations financières (titres non consolidés)		0	
+ Encaissements liés aux cessions d'immobilisations financières (titres non consolidés)	163		
+/- Incidence des variations de périmètre			
+ Dividendes reçus (sociétés mises en équivalence, titres non consolidés)			
+/- Variation des prêts et avances consentis			
+ Subventions d'investissement reçues			
+/- Autres flux liés aux opérations d'investissement		45	
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT	137	0	
Flux de trésorerie résultant de la fusion			
+ Sommes reçues des actionnaires lors d'augmentations de capital . Versées par les actionnaires de la société mère . Versées par les minoritaires des sociétés intégrées	4 743	2 747	9
+ Sommes reçues lors de l'exercice des stock-options			
-/+ Rachats et reventes d'actions propres		-150	
+ Encaissements liés aux nouveaux emprunts		5 926	
- Remboursements d'emprunts (y compris contrats de location financement)	-2 729	-193	10/11/15
Dont remboursements des droits d'utilisation (IFRS16)	-452		
+/- Autres flux liés aux opérations de financement	-1	-81	
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT	2 014	8 249	
+/- Incidence des variations des cours des devises	3	-8	
VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE	-5 545	-3 024	
TRESORERIE INITIALE	11 253	14 277	
TRESORERIE FINALE	5 708	11 253	

NOTE 1 - PRÉSENTATION DE LA SOCIÉTÉ

Onxeo est une société de biotechnologie au stade clinique qui développe de nouveaux médicaments contre le cancer en ciblant les fonctions de l'ADN tumoral par des mécanismes d'action sans équivalents dans le domaine très recherché de la réponse aux dommages de l'ADN (DDR). La Société se concentre sur le développement de composés novateurs first-in-class ou disruptifs (internes, acquis ou sous licence) depuis la recherche translationnelle jusqu'à la preuve de concept clinique chez l'homme, un point d'inflexion créateur de valeur et attrayant pour de potentiels partenaires.

La Société est basée à Paris, France, avec des bureaux à Copenhague et à New York, et compte environ 30 employés. Onxeo est cotée sur Euronext à Paris, France et sur le Nasdaq Copenhagen, Danemark.

Les états financiers consolidés d'Onxeo au 31 décembre 2019 ont été établis sous la responsabilité du Directeur général et ont été arrêtés par le Conseil d'administration en date du 17 avril 2020.

NOTE 2 - ÉVÈNEMENTS ET TRANSACTIONS SIGNIFICATIFS

2.1. PROGRAMMES DE R&D

2.1.1. *AsiDNA™*

En 2019, le Groupe a activement poursuivi le développement préclinique et clinique d'AsiDNA™ par voie systémique en monothérapie et en combinaison avec d'autres traitements dans divers types de tumeurs solides et a franchi plusieurs étapes majeures :

- Sur le plan clinique, Onxeo a annoncé le 28 mai 2019 des résultats finaux positifs de l'étude de phase 1 DRIIV-1 d'AsiDNA™ dans les tumeurs solides avancées avec l'atteinte des principaux critères de tolérance et d'activité, et la confirmation des résultats préliminaires annoncés en novembre 2018. Dans cette étude, AsiDNA™ a induit une forte activation intratumorale de sa cible DNA-PK confirmant ainsi son mécanisme d'action chez l'homme par voie systémique. Ces résultats ont été présentés le 27 octobre 2019 au Congrès international de l'AACR-NCI-EORTC, à Boston, États-Unis. Sur la base des résultats de DRIIV-1, Onxeo a démarré en mai 2019, l'étude DRIIV-1b, étude de phase 1b d'AsiDNA™ en association avec des chimiothérapies. Des résultats positifs de la première partie de l'étude ont été annoncés au mois de septembre et des résultats préliminaires plus complets sont attendus en 2020.
- Sur le plan préclinique, Onxeo a conduit divers travaux, notamment l'identification de biomarqueurs prédictifs pour AsiDNA™ permettant d'envisager des approches de médecine personnalisée, en monothérapie comme en association. Les résultats de cinq études précliniques mettant en évidence le mécanisme d'action unique d'AsiDNA™ ont été présentés au mois d'avril 2019 lors du Congrès annuel de l'AACR (American Association for Cancer Research) à Atlanta (Géorgie), États-Unis.

2.1.2. *PLATON™*

Platon™ est une plateforme de chimie, dont est issu AsiDNA™, permettant de construire de nouvelles molécules à base d'oligonucléotides (un fragment double brin d'ADN).

En juin 2019, Onxeo a annoncé l'entrée en préclinique d'un nouveau candidat optimisé issu de sa plateforme Platon™, OX401. Basé sur la technologie exclusive de leurre agoniste d'Onxeo, OX401 se positionne à la fois sur le domaine de l'inhibition de la réponse aux dommages de l'ADN (DDR) et sur celui de l'immuno-oncologie. Les études précliniques d'OX401 in-vitro et in-vivo viseront notamment à valider son efficacité, seul et associé à un traitement par immunothérapie. Les résultats de ces études, attendus courant 2020, constitueront la preuve de concept préclinique de ce nouveau candidat.

2.1.3. *BELEODAQ® (BELINOSTAT)*

Belinostat est un inhibiteur d'histones déacétylases (HDACi) commercialisé aux États-Unis sous le nom de Beleodaq® depuis 2014 dans le cadre d'une approbation conditionnelle de la FDA pour le traitement de 2ème ligne des patients atteints de lymphome à cellules T périphériques.

Le 1er mars 2019, le partenaire historique Spectrum Pharmaceuticals a annoncé la conclusion de la vente de son portefeuille de sept produits d'hématologie/oncologie approuvés par la FDA, y compris Beleodaq®, à Acrotech Biopharma LLC, une filiale d'Aurobindo Pharma. Cette transaction n'a pas eu d'impact sur les activités et les résultats de Beleodaq® pour Onxeo en 2019.

2.2. FINANCEMENT

2.2.1. UTILISATION DE LA LIGNE DE FINANCEMENT EN FONDS PROPRES MISE EN PLACE LE 15 JUIN 2018

La Société a mis en place le 15 juin 2018 une ligne de financement en fonds propres avec la société Nice & Green, au bénéfice de laquelle elle a émis 4 700 000 bons de souscriptions d'action, conformément à l'autorisation donnée par l'assemblée générale du 24 mai 2017. À fin mai 2019, la totalité des bons avaient été exercés, procurant à la Société un produit net total de 4,6 millions d'euros, dont 1,9 millions d'euros sur le premier semestre 2019.

2.2.2. NOUVELLE LIGNE DE FINANCEMENTS EN FONDS PROPRES MISE EN PLACE LE 7 JUIN 2019

Afin de poursuivre activement les programmes de R&D selon le calendrier prévu, la Société a mis en place avec la Société Nice & Green le 7 juin 2019, une nouvelle ligne de financement en fonds propres par émission d'actions nouvelles sur une période de 12 mois. Un total de 12 millions de bons de souscriptions d'action a été émis au bénéfice de l'investisseur, correspondant à un maximum de 12 millions d'actions. Sur la base d'un cours théorique de l'action Onxeo de 0,5 euros, ce financement devrait étendre l'horizon de trésorerie de la société jusqu'au 3ème trimestre 2020.

Conformément aux termes de l'accord, Nice & Green s'est engagé, pour une période de 12 mois, à souscrire et exercer chaque mois à l'initiative d'Onxeo, un nombre de bons de souscription d'action correspondant à un financement mensuel de 850 milliers d'euros. Les actions seront émises, chaque mois, sur la base de la moyenne des cours de bourse pondérée par les volumes sur les trois jours de bourse précédant chaque émission, diminuée d'une décote maximale de 5,0%.

Par ailleurs, Nice & Green et Onxeo ont convenu de la poursuite du programme d'intéressement qui consiste en l'attribution en numéraire au profit de la Société d'une quote-part de la plus-value éventuelle que Nice & Green viendrait à réaliser lors de la cession des actions résultant de l'exercice des BSA.

Au 31 décembre 2019, 5 199 925 bons avaient été exercés, procurant à la Société un produit net total de 3 millions d'euros.

2.2.3. OBTENTION D'UN FINANCEMENT DE L'ÉTAT FRANÇAIS ET DE LA REGION ÎLE-DE-FRANCE DANS LE CADRE D'UN APPEL A PROJET

Le 17 octobre 2019, Onxeo a annoncé avoir signé un contrat de collaboration avec l'État français et la Région Île-de-France dans le cadre du programme Innov'up Leader PIA (Programme d'investissement d'avenir) doté d'un financement de 495 milliers d'euros.

Ce financement sera dédié au développement d'un candidat médicament issu de la plateforme platON™ visant de nouvelles cibles thérapeutiques d'immuno-oncologie. La somme de 495 milliers d'euros, accordée par les partenaires publics pour le co-financement, représente 50% du montant total du projet et est composée d'une subvention de 330 milliers d'euros et d'une avance remboursable de 165 milliers d'euros. Elle est versée en deux tranches dont un premier versement à la signature de 248 milliers d'euros, encaissé sur l'exercice 2019.

2.3. ÉVÉNEMENTS POSTÉRIEURS AU 31 DÉCEMBRE 2019

2.3.1. ACCORD DE REGLEMENT AMIABLE AVEC LES SOCIÉTÉS SPEPHARM ET SPEBIO

Le 11 février 2020, Onxeo a conclu un accord en vue du règlement amiable (ci-après l'« Accord de règlement ») des procédures résiduelles dans le litige qui l'opposait depuis 2009 aux sociétés SpePharm et SpeBio B.V. Cette dernière est une joint-venture dirigée par SpePharm qui était dédiée à l'exploitation en Europe de Loramyc®, un produit cédé par Onxeo à Vectans Pharma en juillet 2017.

Deux procédures résiduelles restaient en suspens depuis la décision de la Cour d'appel de Paris en décembre 2018. D'une part, Onxeo avait formé un pourvoi de cette décision devant la Cour de cassation. D'autre part, la

procédure engagée auprès de la Cour internationale d'arbitrage de la Chambre de commerce internationale (CCI), qui avait été suspendue dans l'attente des décisions des juridictions françaises, avait repris.

L'Accord de règlement comprend le renoncement immédiat, complet et final à ces deux dernières actions en cours, ainsi qu'à toutes revendications ou causes d'action futures entre les parties en lien avec leurs désaccords passés.

En contrepartie, Onxeo cède immédiatement à SpePharm à leur valeur nominale les parts qu'elle détient dans SpeBio, lui transférant ainsi sa part des liquidités de la joint-venture d'un montant d'environ 3,5 millions d'euros, et versera 15 à 20% des montants nets à percevoir dans le cadre d'accords commerciaux futurs relatifs aux actifs de R&D d'Onxeo, pour un montant total cumulé de 6 millions d'euros dans un délai de 4 ans soit au plus tard le 31 janvier 2024.

La signature de cet accord postérieurement à la clôture 2019 a conduit à comptabiliser les provisions suivantes au 31 décembre 2019 :

- Une provision pour dépréciation des titres mis en équivalence d'un montant de 3,6 millions d'euros, en conséquence de la cession des actions SpeBio à leur valeur nominale.
- Une provision pour risques de 6 millions d'euros, correspondant aux versements additionnels liés aux futurs accords de licence du Groupe.

2.3.2. ACCORD AVEC LA SOCIETE ACROTECH BIOPHARMA

Le 6 avril 2020, Onxeo a conclu un accord avec Acrotech Biopharma LLC, une filiale détenue à 100 % par Aurobindo Pharma, qui étend les droits d'Acrotech sur belinostat à tous les territoires qui n'étaient pas couverts auparavant par un accord préalable entre Onxeo et Acrotech (i.e. les États-Unis, le Canada, le Mexique et l'Inde).

Onxeo a reçu un paiement unique de 6,6 M\$ d'Acrotech en échange de ces droits.

Ce nouveau contrat accorde notamment à Acrotech une licence libre de redevance pour la forme IV de belinostat dans tous les autres territoires. Dans le cadre de cette transaction, l'accord de licence actuel d'Onxeo avec Pint Pharma pour l'Amérique du Sud, ainsi que les contrats avec Clinigen plc et iQone pour les programmes de patients désignés dans les pays européens, et les accords connexes, ont également été attribués à Acrotech.

Cet accord n'a aucune incidence sur l'accord de monétisation de redevances existant entre Onxeo et SWK Holdings, qui a été conclu en juin 2018, et ne concerne que les redevances et les paiements d'étape futurs sur les ventes de Beleodaq® dans les territoires initialement concédés sous licence à SPPI. Ces redevances et paiements d'étape continueront à être comptabilisées en chiffre d'affaires dans les comptes consolidés et à être affectés au remboursement des obligations détenues par SWK Holdings. Toute redevance ou tout paiement d'étape payable après remboursement des obligations reviendra à Acrotech.

Sur les 6,6 M\$ du contrat, un montant de 0,9 M€ sera utilisé pour payer les sommes dues en vertu de l'accord de règlement conclu avec SpePharm le 11 février 2020. Les fonds restants seront utilisés pour le programme de développement de médicaments dans le domaine de la réponse aux dommages de l'ADN de la Société et prolongeront la visibilité financière d'Onxeo jusqu'au deuxième trimestre 2021.

En conséquence de cet accord, le Groupe a comptabilisé une provision pour dépréciation de ses actifs incorporels de R&D relatifs au belinostat à hauteur de 12,9 millions d'euros, permettant d'ajuster la valeur comptable de ces actifs sur la valeur ressortant de cet accord.

2.3.3. ÉPIDEMIE DE COVID-19

Le développement de la crise sanitaire globale majeure liée à l'épidémie de Covid-19 crée une situation incertaine. A ce stade, il est difficile d'en mesurer les répercussions sur l'activité et la situation financières du Groupe, qui sera fonction de l'intensité et la durée de cette crise. Le Groupe a mis en place les mesures appropriées à la protection de ses employés et pour assurer la continuité de ses opérations. Il les adaptera en fonction des circonstances.

NOTE 3 - PRINCIPES, REGLES ET METHODES COMPTABLES

3.1. BASE DE PREPARATION DES ETATS FINANCIERS

Les états financiers consolidés au 31 décembre 2019 ont été établis suivant les normes comptables internationales édictées par l'IASB (International Accounting Standards Board), en conformité avec les normes internationales telles que publiées par l'IASB au 31 décembre 2019, ainsi qu'avec les normes internationales telles qu'adoptées par l'Union Européenne au 31 décembre 2019.

Le référentiel adopté par la Commission européenne est consultable sur le site internet suivant : http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias/index_fr.htm

Les principes et méthodes comptables appliqués pour les comptes consolidés au 31 décembre 2019 sont identiques à ceux utilisés dans les comptes consolidés au 31 décembre 2018, et aux normes, amendements et interprétations IFRS tels qu'adoptés par l'Union européenne et l'IASB, d'application obligatoire pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2019 (et qui n'avaient pas été appliqués par anticipation par le Groupe), à savoir :

Norme	Libellé
IFRS 16	Contrats de location
Amendements à IAS 19	Avantages du personnel : modification, réduction ou liquidation d'un régime
Amendements à IAS 28	Intérêts à long terme dans des entreprise associées ou coentreprises
Amendements à IFRS 9	caractéristiques de remboursement anticipé avec rémunération négative
Améliorations annuelles (cycle 2015-2017) - IFRS 3	Regroupements d'entreprises - intérêts précédemment détenus dans une entreprise commune
Améliorations annuelles (cycle 2015-2017) - IFRS 11	Partenariats - intérêts précédemment détenus dans une entreprise commune
Améliorations annuelles (cycle 2015-2017) - IFRS 12	Impôt sur le revenu - conséquences en matière d'impôt sur les sociétés des paiements liés aux instruments financiers classés en capitaux propres
Améliorations annuelles (cycle 2015-2017) - IFRS 23	Coûts d'emprunt capitalisables
IFRC 23	Incertitude relative aux traitements fiscaux

Le 7 juin 2017, IASB a publié l'interprétation IFRIC 23, qui traite de la comptabilisation des impôts sur les bénéfiques en cas d'incertitude sur les traitements fiscaux. Il précise qu'une entité doit tenir compte de la probabilité que les autorités fiscales acceptent un traitement retenu dans ses déclarations de revenus, en supposant qu'elles connaissent parfaitement toutes les informations pertinentes lors de leur examen. Dans un tel cas, les impôts sur le revenu seront déterminés conformément aux déclarations de revenus. Le Groupe a effectué une revue de ses positions fiscales afin d'identifier les potentielles incertitudes sur le traitement de l'impôt sur le résultat. L'application de cette interprétation au 1er janvier 2019 n'a pas eu d'incidence significative sur les comptes et le résultat du Groupe.

L'application des autres normes, amendements et interprétations d'application obligatoire pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2019 n'a pas d'effets significatifs sur les états financiers consolidés du Groupe, à l'exception de la norme IFRS 16 comme décrit ci-dessous.

Par ailleurs, les autres normes, amendements ou interprétations publiées respectivement par l'IASB et l'IFRIC (*International Financial Reporting Interpretations Committee*) et adoptés par l'Union Européenne au 31 décembre 2019 mais dont l'application obligatoire est postérieure à l'exercice ouvert le 1er janvier 2019 n'ont pas été appliqués par anticipation par le Groupe : cadres conceptuels, amendements à IFRS 3 (définition d'une activité), amendements à IAS 1 et IAS 8 (définition de la matérialité), IFRS 17 (contrats d'assurance).

Changement de méthodes comptables

À compter du 1^{er} janvier 2019, le Groupe applique la norme IFRS 16 relatives aux contrats de location, qui remplace IAS 17, Contrats de location, IFRIC 4 « Déterminer si un accord contient un contrat de location », SIC-15 « Contrats de location-exploitation-incitations » et SIC-27 « Évaluation de la substance des transactions revêtant la forme juridique d'un contrat de location ». Lors de la conclusion d'un contrat de location dont les paiements sont fixes, cette norme impose d'enregistrer un passif au bilan correspondant aux paiements futurs actualisés, en contrepartie d'un droit d'usage à l'actif amorti sur la durée du contrat. Le Groupe applique la méthode de transition dite « rétrospective modifiée » et a choisi l'option prévoyant la comptabilisation d'un passif à la date de transition égal aux loyers actualisés depuis la date de démarrage des contrats concernés, en contrepartie d'un droit d'usage comptabilisé en immobilisations corporelles et amorti. Conformément à la norme, les informations comparatives ne sont pas retraitées.

Le Groupe a appliqué l'exemption prévue par la norme en ce qui concerne les contrats portant sur des actifs de faible valeur (inférieure à 5.000 euros).

Selon la nouvelle norme, le Groupe a déterminé la durée du contrat de location, y compris l'option de prorogation ou de résiliation convenue par le preneur. L'évaluation de ces options a été effectuée au début d'un contrat de location et a nécessité le jugement de la direction. L'évaluation du passif au titre de la location à la valeur actuelle des paiements de location restant requis a été faite en utilisant un taux d'actualisation approprié conformément à IFRS 16. Le taux d'actualisation correspond au taux d'intérêt implicite dans le contrat de location ou, s'il est impossible de le déterminer, au taux d'emprunt supplémentaire à la date du début du bail. Conformément à la norme IFRS 16, la société applique un taux d'actualisation unique aux actifs présentant des caractéristiques similaires, comme suit :

- 2% pour le contrat de location immobilière, correspondant au taux de marché pour un financement sur la période résiduelle du bail,
- 5% pour les contrats de locations mobilières, correspondant au taux de rendement interne moyen des contrats considérés.

L'impact de l'entrée en vigueur de la norme IFRS 16 au 1^{er} janvier 2019 a entraîné une augmentation des dettes financières de la Société de 2 843 milliers d'euros (différence par rapport à la dette de crédit-bail comptabilisée au 31/12/2018 conformément à IAS 17) et une augmentation des immobilisations corporelles nettes de 3 175 milliers d'euros (voir note 5).

Le rapprochement entre le montant du droit d'utilisation au titre des contrats de location comptabilisés au 1^{er} janvier 2019 et les engagements hors bilan au titre des contrats de location divulgués au 31 décembre 2018 est ventilé comme suit :

	En milliers €
Engagements hors bilan sur les baux commerciaux et crédits-baux au 31/12/2018	3 142
Contrats retraités antérieurement selon IAS 17	133
Contrats bénéficiant d'une exemption selon IFRS 16	-12
Engagements hors bilan non matériels	27
Suppression de la revalorisation annuelle prévisionnelle des loyers immobiliers	-258
Remboursement de la dette antérieure au 1/01/2019	371
Actualisation sur la durée retenue pour IFRS 16	-250
Autres	23
Frais de remise en état	271
Total droit d'utilisation brut au 01/01/2019	3 447
Cumul d'amortissements au 1/01/2019	-272
Total droit d'utilisation net au 01/01/2019	3 175

Les contrats retraités antérieurement selon IAS 17 étaient exclusivement des contrats de crédit-bail dont la valeur est désormais incluse dans le montant du droit d'utilisation conformément à IFRS 16.

Le tableau ci-dessous présente l'impact du passage à IFRS 16 sur l'état du résultat consolidé au 31 décembre 2019 :

En milliers €	31/12/2019 (hors IFRS 16)	Impact IFRS 16	31/12/2019 (publié)
Chiffre d'affaires récurrent provenant des accords de licence	3 455		3 455
Chiffre d'affaires non récurrent provenant des accords de licence	833		833
Total Chiffre d'affaires	4 289		4 289
Achats consommés	-350		-350
Charges de personnel	-4 808		-4 808
Charges externes	-8 368	511	-7 857
Impôts et taxes	-127		-127
Dotations nettes aux amortissements et provisions	-161	-510	-671
Autres charges d'exploitation	-365		-365
Charges opérationnelles	-14 179	1	-14 083
Autres produits d'exploitation	95		95
Résultat opérationnel courant	-9 795	1	-9 794
Autres produits et charges opérationnels	-24 543		-24 543
Quote-part de résultat mis en équivalence	-39		-39
Résultat opérationnel après quote-part de résultat mis en équivalence	-34 377	1	-34 376
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	19		19
Coût de l'endettement financier brut	-973	-64	-1 037
Autres produits et charges financiers	-659		-659
Résultat financier	-1 613	-64	-1 677
Impôt sur le revenu	2 324		2 324
- dont impôt différé	2 330		2 330
Résultat net de l'ensemble consolidé	-33 665	-63	-33 728

Le tableau ci-dessous présente l'impact du passage à IFRS 16 sur l'état des flux de trésorerie consolidés au 31 décembre 2019 :

En milliers €	31/12/2019 (hors IFRS 16)	Impact IFRS 16	31/12/2019 (publié)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	-8 151	452	-7 699
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	137	0	137
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	2 466	-452	2 014
Incidence des variations des cours des devises	3	0	3
Augmentation (diminution) de la trésorerie	-5 545	0	-5 545

Jugements et estimations de la Direction du Groupe

La préparation des états financiers nécessite de la part de la direction l'exercice du jugement, d'effectuer des estimations et de faire des hypothèses qui ont un impact sur l'application des méthodes comptables et sur les montants des actifs et des passifs, des produits et des charges. Les valeurs réelles peuvent être différentes des valeurs estimées.

Les estimations et les hypothèses sous-jacentes sont réexaminées de façon continue. L'impact des changements d'estimation comptable est comptabilisé au cours de la période du changement et de toutes périodes ultérieures affectées.

Les informations sur les principales sources d'incertitude relatives aux estimations et hypothèses et les jugements exercés pour appliquer les méthodes comptables, qui ont l'impact le plus significatif sur les montants comptabilisés dans les états financiers consolidés, concernent les éléments suivants :

- la valeur de marché des programmes de R&D acquis dans le cadre de regroupements d'entreprise (fusion/acquisitions) – voir note 5,
- les paiements fondés en actions - voir note 9.3,

- les provisions - voir note 10.2,
- les dettes fournisseurs provisionnées à la clôture, relatives aux essais cliniques en cours – voir note 11.2,
- la reconnaissance en chiffre d'affaires des montants reçus dans le cadre de la signature des accords de licence – voir note 13.1.

Les royalties du partenaire Acrotech Biopharma sur le quatrième trimestre 2019 estimées sur la base des quantités réelles valorisées en fonction des revenus unitaires historiques

L'information fournie au titre des actifs et des passifs éventuels existant à la date de l'établissement des états financiers consolidés fait également l'objet d'estimations (voir note 18).

Les états financiers ont été élaborés en application du principe de continuité de l'exploitation. Ce principe a été retenu par le Conseil d'administration sur la base d'une trésorerie nette consolidée de 5,7M€ au 31 décembre 2019 et de ressources complémentaires comprenant l'utilisation intégrale de la ligne de financement en place avec Nice & Green ainsi que le produit de la transaction signée en avril 2020 avec Acrotech, concernant la licence de certains droits liés à Beleodaq®. Le Groupe peut ainsi financer ses activités jusqu'au 2^{ème} trimestre 2021 sur la base de son plan de financement.

3.2. PÉRIMÈTRE DE CONSOLIDATION

Les sociétés du groupe clôturent leurs comptes le 31 décembre de chaque année.

Le périmètre de consolidation comprend les sociétés suivantes au 31 décembre 2019 :

- Onxeo,
- Topotarget UK,
- Topotarget Switzerland,
- BioAlliance Pharma Switzerland,
- SpeBio.
- Onxeo US

Toutes les filiales sont détenues à 100% et consolidées en intégration globale, à l'exception de SpeBio, joint-venture détenue à 50%, mise en équivalence. Les transactions intragroupes et les soldes sur les opérations entre les sociétés du groupe ont été éliminés. Lorsque les méthodes comptables suivies par les filiales sont différentes de celles du Groupe, elles font l'objet de retraitements pour la préparation des comptes consolidés.

La filiale TopoTarget UK Limited, immatriculée sous le numéro 02899713 (*company registration number*), est exemptée des exigences de la loi relative à la vérification des comptes en vertu de l'article 479A du *UK Companies Act* de 2006.

3.3. INFORMATION SECTORIELLE (IFRS 8)

Le Groupe dans son ensemble constitue un seul secteur d'activité. Conformément à la norme IFRS 8.32 et 33, une information sur la répartition du chiffre d'affaires par zone géographique et par catégorie de produits est fournie à la note 13.1. Par ailleurs, il est précisé en référence à cette norme que les actifs non courants du groupe sont localisés pour l'essentiel en France, au Danemark et au Royaume-Uni.

Les principaux clients du Groupe, dont la part de chiffre d'affaires est supérieure à 10%, sont Vectans Pharma, Acrotech Biopharma et Clinigen.

3.4. EFFETS DES VARIATIONS DES COURS DES MONNAIES ETRANGERES (IAS 21)

3.4.1. CONVERSION DES ETATS FINANCIERS ETABLIS DANS UNE MONNAIE AUTRE QUE L'EURO

La monnaie de présentation des comptes consolidés est l'euro, qui est également la monnaie fonctionnelle de la société-mère.

Les actifs et passifs des filiales dont la monnaie fonctionnelle est différente de l'euro sont convertis en euro aux cours de change en vigueur à la date de clôture. Les comptes de résultat sont convertis aux taux moyens de l'année.

Les écarts résultant de ces modalités de conversion des comptes de bilan et de résultat sont inscrits au bilan dans les capitaux propres au poste « Différences de conversion ». Lorsqu'une entité étrangère est cédée, ces différences de conversion sont recyclées dans le compte de résultat dans les pertes et profits de cession.

3.4.2. COMPTABILISATION DES OPERATIONS EN DEVISES

Les transactions libellées en monnaies étrangères sont converties en euro en utilisant les taux de change en vigueur aux dates des transactions. À la clôture, les liquidités et les créances et dettes d'exploitation en devises sont converties en euros sur la base du dernier cours de change de l'exercice. Les pertes et les gains latents résultant de cette conversion sont comptabilisés en résultat de l'exercice.

3.5. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

3.5.1. BREVETS

Les brevets créés par Onxeo sont comptabilisés en charges ou activés conformément au traitement des frais de recherche et développement explicités ci-après.

Les brevets acquis à titre onéreux par Onxeo sont immobilisés et amortis. La durée d'amortissement généralement retenue par Onxeo est de dix ans, ce qui correspond à la durée d'utilité estimée.

3.5.2. FRAIS DE RECHERCHE ET DE DEVELOPPEMENT

Les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges. En particulier, dans le cadre des essais cliniques menés par le Groupe, une estimation des coûts non encore facturés par patient est déterminée par la direction à partir des documents de suivi de l'étude et enregistrée en charge de l'exercice. Les frais de développement sont immobilisés lorsque toutes les conditions requises par IAS 38 sont remplies. La société considère que les six critères édictés par la norme IAS 38 ne sont remplis qu'à partir de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

Les projets de recherche et développement qui ont fait l'objet d'une acquisition (ou d'un apport) sont comptabilisés en immobilisations incorporelles pour leur valeur d'acquisition, même en l'absence d'autorisation de mise sur le marché.

En application d'IAS 38, les actifs incorporels sont classés en deux catégories :

- Les actifs à durée d'utilité définie, dont la valeur initiale inscrite au bilan, diminuée le cas échéant de la valeur résiduelle, sont amortis sur la durée d'utilisation attendue par la Société, à partir de leur mise en service (démarrage de commercialisation). Ils font l'objet d'un test de dépréciation dès l'apparition d'un indice de perte de valeur. Dans le cas où ces actifs ne seraient pas amortis car non encore mis en service, ils font également l'objet d'un test annuel de perte de valeur dès l'apparition d'un indice de perte de valeur et a minima annuellement.
- Les actifs à durée d'utilité indéfinie, qui ne sont pas amortis mais soumis à des tests annuels de perte de valeur et dès l'apparition d'un indice de perte de valeur.

3.5.3. GOODWILL

Dans le cadre des opérations de combinaison d'entreprises, fusions ou acquisitions, le goodwill correspond à la différence entre le montant de la transaction et la valeur de marché des actifs et passifs acquis.

Le goodwill n'est pas amorti et soumis à un test annuel de perte de valeur et dès l'apparition d'un indice de perte de valeur.

3.5.4. TEST DE PERTE DE VALEUR

Conformément à la norme IAS 36 « Dépréciation d'actifs » :

- les UGT, dès lors qu'elles incluent un goodwill, font l'objet d'un test de perte de valeur une fois par an ; Onxeo réalise ce test à la date de clôture ;
- Les actifs de R&D relatifs à des produits en cours de développement ou non encore commercialisés (et donc non amortis) font l'objet d'un test de perte de valeur annuel. Onxeo réalise ce test à la date de clôture ;

- les actifs de R&D relatifs à des produits commercialisés (et donc amortis), font l'objet d'un test de perte de valeur, lorsque des circonstances nouvelles indiquent que ces actifs pourraient avoir subi une perte de valeur. Tel serait le cas d'indicateurs laissant craindre une commercialisation moins rapide que prévu.
- En cas de perte de valeur constatée sur les actifs incorporels ci-dessus, une provision pour dépréciation est comptabilisée.

Le Groupe considère qu'il est composé d'une unité génératrice de trésorerie (UGT) unique, dans la mesure où les projets qu'il développe appartiennent à la même famille de produits, ont des modèles économiques imbriqués et sont donc interdépendants. Cette UGT unique inclut notamment un goodwill et des actifs de R&D acquis dans le cadre de la fusion avec Topotarget (comprenant les indications de Beleodaq en 1ère et 2e lignes du PTCL, ainsi que les indications potentielles futures du produit), ainsi que dans le cadre de l'acquisition de DNA Therapeutics (AsiDNA).

Ces tests de perte de valeur consistent, tant pour l'UGT unique que pour les actifs de R&D acquis, à comparer leur valeur recouvrable (valeur la plus élevée entre la juste valeur nette des coûts de cession et la valeur d'utilité) à leur base testée. Une dépréciation est comptabilisée lorsque la valeur recouvrable est inférieure à leur base testée. Par ailleurs des tests de sensibilité sur les paramètres clés du modèle financier, utilisés pour déterminer la valeur d'utilité, permettent de préciser les risques éventuels de perte de valeur.

3.6. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

Conformément à la norme IAS 16, les immobilisations corporelles sont comptabilisées au coût d'acquisition diminué du cumul des amortissements et des pertes de valeur. L'amortissement est déterminé selon le mode linéaire.

Les durées d'amortissement les plus généralement retenues sont les suivantes :

- Matériel et outillage	5 ans
- Installations spécialisées	5 ans
- Installations générales	10 ans
- Matériel de bureau et informatique	4 ans
- Mobilier	5 ans

Les immobilisations corporelles font l'objet d'un test de dépréciation dès l'apparition d'un indice de perte de valeur.

3.7. ACTIFS FINANCIERS ET STOCKS

Les actifs financiers inclus dans le champ d'application d'IAS 39 sont classés, selon le cas, en actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat, en prêts et créances, en placements détenus jusqu'à leur échéance ou en actifs financiers disponibles à la vente. Lors de leur comptabilisation initiale, les actifs financiers sont évalués à leur juste valeur, majorée, dans le cas des investissements qui ne sont pas comptabilisés à la juste valeur par le compte de résultat, des coûts de transaction directement imputables.

Le Groupe détermine la classification de ses actifs financiers lors de leur comptabilisation initiale et, lorsque cela est autorisé et approprié, revoit cette classification à chaque clôture annuelle.

Les actifs financiers non courants incluent des immobilisations financières, notamment :

- des SICAV de trésorerie ayant fait l'objet de nantissement ;
- des dépôts et cautionnements correspondant essentiellement à des dépôts demandés à la conclusion de contrats de location;
- et la partie « espèces » du contrat de liquidités, lié au rachat d'actions propres.

Les actifs financiers courants incluent les créances clients, les autres actifs courants, ainsi que la trésorerie et les équivalents de trésorerie :

- les autres actifs courants comprennent les créances correspondant au crédit d'impôt recherche (CIR) ;
- la trésorerie comprend les liquidités en compte-courants bancaires ;

- les équivalents de trésorerie comprennent des SICAV de trésorerie et fonds communs de placement, qui sont mobilisables ou cessibles à très court terme en un montant de trésorerie connu et soumis à un risque négligeable de changement de valeur.

Ces actifs sont comptabilisés en fonction de leur nature, sur la base des règles suivantes :

3.7.1. LES ACTIFS A LA JUSTE VALEUR PAR LE RESULTAT

Les actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat comprennent les instruments financiers désignés comme étant évalués à la juste valeur par le biais du compte de résultat dès leur comptabilisation initiale, conformément aux conditions d'application de l'option juste valeur qui peut trouver à s'appliquer à des éléments qui sont gérés, et dont la performance est évaluée, sur la base de la juste valeur.

Ce poste comprend les liquidités en comptes courants bancaires et les parts d'OPCVM de trésorerie, qui sont mobilisables ou cessibles à très court terme et ne présentent pas de risque significatif de perte de valeur en cas d'évolution des taux d'intérêt.

Ces actifs sont classés au bilan sous la rubrique Trésorerie et équivalents de trésorerie. Ils sont comptabilisés à leur juste valeur sans déduction des coûts de transaction qui pourraient être encourus lors de leur vente. Les gains et pertes, réalisés ou latents, liés au changement de juste valeur de ces actifs sont inscrits au compte de résultat en Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie.

3.7.2. LES PRETS ET CREANCES

Les prêts et créances sont des actifs financiers non dérivés, à paiements déterminés ou déterminables, qui ne sont pas cotés sur un marché actif. Après leur comptabilisation initiale, les prêts et créances sont évalués suivant la méthode du coût amorti en appliquant la méthode du taux d'intérêt effectif, diminué le cas échéant d'un montant de dépréciation.

Ce poste comprend les dépôts & cautionnements s'agissant des actifs non courants, et les créances commerciales (créances clients et autres actifs courants) s'agissant des actifs courants.

Les créances clients et comptes rattachés sont enregistrés initialement à leur juste valeur. Ils font l'objet d'une actualisation lorsque leur date d'échéance est supérieure à 1 an. Ils sont ensuite comptabilisés au coût amorti et les intérêts sont inscrits en produits financiers au compte de résultat.

Ces actifs peuvent faire l'objet d'une dépréciation s'il existe une indication objective de perte de valeur. Le montant de la perte est égal à la différence entre la valeur comptable de l'actif et la valeur actualisée des flux de trésorerie futurs estimés (hors pertes de crédit futures qui n'ont pas été encourues), actualisée au taux d'intérêt effectif d'origine (c'est-à-dire au taux d'intérêt effectif calculé lors de la comptabilisation initiale).

S'agissant des créances commerciales, une perte de valeur est constatée, lorsque les flux de règlement attendus estimés à la clôture de l'exercice sont inférieurs à la valeur comptable. L'analyse du risque est effectuée au cas par cas en tenant compte de critères tels que la situation financière du client (probabilité de faillite ou difficultés financières significatives), l'ancienneté de la créance ou l'existence d'un litige.

3.7.3. LES ACTIFS FINANCIERS DISPONIBLES A LA VENTE

Les actifs financiers disponibles à la vente sont des actifs financiers non dérivés qui sont désignés comme étant disponibles à la vente ou qui ne sont classés dans aucune des trois catégories précédentes. Après comptabilisation initiale, les actifs financiers disponibles à la vente sont évalués à la juste valeur et les gains et pertes y afférents sont comptabilisés directement en capitaux propres. Lorsqu'un actif disponible à la vente est dé-comptabilisé ou doit faire l'objet d'une dépréciation, le profit ou la perte cumulé(e) précédemment comptabilisé(e) en capitaux propres est enregistré(e) en résultat.

3.7.4. LES STOCKS

Les stocks sont évalués au plus bas de leur coût ou de la valeur nette de réalisation. Le coût est déterminé à l'aide de la méthode du coût moyen pondéré. Le coût des produits finis et des travaux en cours englobe les coûts des matières premières, les coûts directs et les frais généraux de production.

La dépréciation est déterminée en comparant la valeur d'inventaire et le coût d'entrée.

3.8. PAIEMENTS EN ACTIONS (IFRS 2)

Les instruments de capitaux propres (de type options de souscription d'actions, attribution gratuite d'actions, bons de souscription d'actions) attribuées par la Société font l'objet d'une évaluation en date d'attribution conformément à la norme IFRS 2, afin de donner lieu à la comptabilisation d'une charge au compte de résultat. L'évaluation est faite selon les méthodes Black & Scholes et binomiale/trinomiale par un prestataire externe. La mise en œuvre de ces méthodes nécessite notamment de retenir des hypothèses sur le cours de l'action Onxeo sous-jacente ainsi que sur sa volatilité. La charge est généralement étalée sur la période d'acquisition.

L'acquisition définitive des options de souscription d'actions, bons de souscription d'achats ou attributions gratuites d'actions, attribuées aux salariés du Groupe est soumise à une condition de présence à la date d'acquisition. En cas de départ d'un salarié avant cette date, la condition n'est plus remplie et le salarié perd le bénéfice de ses droits. Dans cette situation, le Groupe applique la méthode dite de « forfeiture » qui consiste à reprendre en résultat l'ensemble des charges antérieurement comptabilisées pour les plans non définitivement acquis.

3.9. PASSIFS NON COURANTS

3.9.1. ENGAGEMENTS ENVERS LES SALARIES (IAS 19)

Engagements de retraite

Les engagements de retraite sont comptabilisés en provisions. Conformément à la norme IAS 19, la méthode d'évaluation actuarielle retenue est la méthode d'évaluation prospective (*Projected Unit Credit Method with Service Prorate*) qui s'appuie sur des hypothèses financières (taux d'actualisation, taux d'inflation) et démographiques (taux d'augmentation des salaires, taux de rotation du personnel).

Cette méthode permet de déterminer la valeur actuelle des prestations sur la base des services rendus par le salarié à la date d'évaluation. Les écarts actuariels sont comptabilisés en « autres éléments du résultat global ».

3.9.2. PROVISIONS POUR LITIGES

Une provision est comptabilisée lorsque le Groupe a une obligation actuelle juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un évènement 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.

3.9.3. AVANCES REMBOURSABLES

En application de la norme IAS 20 sur la comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique, les avantages liés aux prêts à taux d'intérêt nul ou faible par rapport à ceux du marché sont pris en compte et donc comptabilisés en subventions. Les avances remboursables diminuées du montant de la subvention sont comptabilisées en dettes financières. Les charges d'intérêt sont calculées sur la base des taux d'intérêt du marché.

Les avances remboursables sans taux préférentiel sont comptabilisées conformément à IAS 39 selon la règle du « coût amorti » ; les charges financières sont calculées au taux d'intérêt effectif.

Les avances remboursables sont comptabilisées en « Autres dettes financières non courant » et en « Emprunts et dettes financières à court terme » selon leur échéance. Elles sont évaluées à leur juste valeur lors de leur comptabilisation initiale qui, dans la plupart des cas, correspond à la valeur nominale, puis au coût amorti.

En cas d'échec du programme financé dûment justifié auprès de l'organisme prêteur, les avances encaissées demeurent généralement acquises et l'abandon de créance consenti est enregistré en subvention sur la ligne « Autres produits d'exploitation »

3.9.4. PASSIFS FINANCIERS

Les emprunts bancaires et les instruments de dettes sont initialement enregistrés à la juste valeur, diminuée des coûts de transaction directement attribuables à l'opération. Postérieurement à la comptabilisation initiale, ils sont évalués au coût amorti, en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif.

Les profits et pertes sont enregistrés en résultat lorsque les dettes sont décomptabilisées, ainsi qu'au travers du mécanisme du coût amorti. La charge d'amortissement telle que déterminée en application de la méthode du taux d'intérêt effectif est comptabilisée en « Résultat financier, Coût de l'endettement ».

3.9.5. AUTRES PASSIFS COURANTS

Les autres passifs courants sont évalués à leur juste valeur.

3.9.6. REVENUS D'EXPLOITATION

Selon la norme IFRS 15, le chiffre d'affaires est reconnu lorsque la Société remplit une obligation de performance en fournissant des biens ou services distincts (ou une série de biens ou services) à un client, c'est-à-dire lorsque le client obtient le contrôle de ces biens ou de ces services.

Eu égard à l'activité du Groupe, le chiffre d'affaires comprend généralement des revenus générés par les accords de licence signés avec des partenaires commerciaux, des redevances perçues sur les ventes de ces partenaires, des facturations de prestations de services ainsi que des revenus de ventes de produits pharmaceutiques.

Chaque transaction ou contrat a été et sera analysé, au cas par cas, dans le but de déterminer quelles sont les obligations de performance » envers le client, selon les principes d'IFRS 15.

- Accords de licence

Le Groupe développe des médicaments depuis les phases précoces jusqu'aux essais cliniques chez l'homme avec l'objectif d'obtenir des résultats suffisamment probants pour obtenir la meilleure valorisation de ces produits au travers d'accord de licence avec des partenaires commerciaux. En échange de l'accès à la technologie d'un ou plusieurs produits de son portefeuille concédé, le Groupe reçoit généralement un paiement initial à la signature du contrat (le prix de transaction), divers paiements additionnels lors de l'atteinte d'étapes clés de développement (démarrage d'une étude clinique, dépôt du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, obtention de cette autorisation ...) ou d'objectifs contractuels de chiffre d'affaires (annuel ou cumulé), et également des redevances correspondant à un pourcentage des ventes nettes réalisées par le partenaire.

Les principaux contrats du groupe ont été analysés comme comprenant :

- soit une obligation de performance unique (octroi d'une licence de type « droit d'utilisation »), donnant lieu à la comptabilisation immédiate en chiffre d'affaires du montant de la rémunération du contrat (i.e. du paiement initial) dont il est hautement probable qu'il ne sera pas remis en cause
- soit deux obligations de performance distinctes (octroi d'une licence de type « droit d'utilisation » suivie d'une prestation de service). Dans ce cas, le montant de la rémunération hautement probable du contrat est alloué aux différentes obligations de performance. La part allouée à la licence est comptabilisée immédiatement en chiffre d'affaires et la part allouée aux services est comptabilisée sur la période au cours de laquelle les services sont rendus (voir ci-après).

Les montants additionnels versés par le client correspondant à l'atteinte d'étapes ou d'objectifs contractuels ainsi que les redevances sur chiffre d'affaires constituent des éléments variables de la rémunération du contrat. Ils sont comptabilisés en chiffre d'affaires lors de l'atteinte effective de ces objectifs ou lors de la réalisation des ventes réalisées par le client.

- Ventes de produits

Les ventes de produits sont reconnues en chiffre d'affaires lors du transfert de leur contrôle au client au moment de la livraison et ce pour un montant qui reflète le paiement que la société s'attend à recevoir en contrepartie de ces biens.

- Prestations de services

Dans le cas où un accord de licence comprend des prestations de services distinctes, le chiffre d'affaires est étalé au prorata des coûts engagés sur la durée estimée de l'implication du Groupe dans les travaux de développement futur, laquelle peut faire l'objet de révisions périodiques.

3.9.7. SUBVENTIONS D'EXPLOITATION

Conformément à la norme IAS 20, les subventions publiques dont les montants sont rapportés au rythme des dépenses correspondantes, sont classés en diminution des charges correspondantes.

3.9.8. AUTRES PRODUITS ET CHARGES OPERATIONNELS

Ce poste comprend des événements non récurrents, non opérationnels et significatifs.

3.9.9. IMPOTS DIFFERES

Un impôt différé actif est constaté pour le report en avant de pertes fiscales et de crédits d'impôt non utilisés dans le cas où il est probable de disposer de bénéfices imposables futurs sur lesquels ces pertes fiscales et crédits d'impôt non utilisés pourront être imputés.

Un impôt différé passif est comptabilisé pour toutes les différences temporelles imposables ainsi que pour la fiscalité latente sur les immobilisations de R&D acquises.

3.9.10. CREDIT D'IMPOT RECHERCHE

Des crédits d'impôt recherche (CIR) 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 pour bénéficier du CIR peuvent l'utiliser pour le paiement de l'impôt sur les sociétés de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, ainsi que dans les trois années suivantes. Si le montant de l'impôt n'est pas suffisant pour couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois années, la différence est remboursée par l'État en trésorerie à l'entité. Si l'entreprise remplit certains critères en termes de ventes, d'effectifs ou d'actifs pour être éligible à la catégorie PME, elle peut demander le remboursement immédiat du CIR. Onxeo remplit ces critères. Onxeo bénéficie d'un mécanisme similaire au Danemark.

Le Groupe utilise les CIR pour les dépenses de recherche engagées au cours de chaque exercice et comptabilise le montant à recevoir en diminution de ces charges au cours du même exercice.

NOTE 4 - GESTION DES RISQUES LIES AUX INSTRUMENTS FINANCIERS (IFRS7)

Les activités opérationnelles et financières du groupe l'exposent aux principaux risques suivants en lien avec les instruments financiers utilisés :

4.1. RISQUE DE LIQUIDITÉ

Le risque de liquidité est essentiellement lié au profil financier de la Société tant que celle-ci ne génère pas de revenus significatifs au regard de ses dépenses, notamment en matière de recherche et développement. Le niveau de trésorerie à la clôture de l'exercice ainsi que les ressources financières complémentaires à venir obtenus par la Société (utilisation intégrale de la ligne de financement en place avec Nice & Green et produit de la transaction signée en avril 2020 avec Acrotech) lui donnent une visibilité financière jusqu'au 2^{ème} trimestre 2021. D'ici à cette échéance, il n'est pas exclu que la société ait recours à d'autres financements non dilutifs ou à des levées de fonds à plus ou moins brève échéances pour sécuriser ses opérations au cas où elle ne parviendrait pas à générer des ressources complémentaires notamment au travers de nouveaux accords de licence.

Par ailleurs, la société n'est structurellement pas emprunteur. Les seuls passifs financiers sont des avances d'organismes publics (notamment BPI France) dans le cadre des programmes de R&D, dont le remboursement n'est exigible qu'en cas de succès technique et commercial dûment constaté.

4.2. RISQUE DE MARCHÉ

Seuls les actifs financiers disponibles à la vente (voir note 12) sont soumis au risque de marché. Ils correspondent à la part investie en actions Onxeo du contrat de liquidité mis en place par la société auprès de Kepler-Cheuvreux. La valeur de ces actifs dépend en effet du cours de l'action cotée sur le marché Euronext.

4.3. RISQUE DE CONTREPARTIE FINANCIÈRE

Le risque de contrepartie est limité aux placements effectués par la société. Ces placements sont effectués dans des établissements de premier plan et la société suit de manière continue son exposition au risque de contreparties financières.

4.4. RISQUE DE CHANGE

La société effectue des transactions en devises étrangères, toutefois l'exposition au risque de change est limitée. Pour cette raison, aucun d'instrument de couverture de change n'a été mis en place.

4.5. RISQUE DE TAUX

Bien que la société ait contracté un emprunt obligataire au cours de l'exercice 2018, elle n'est pas soumise au risque de taux dans la mesure où la prime de remboursement des obligations est fixe et indépendante des marchés de taux.

NOTE 5 - IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les immobilisations incorporelles d'un montant net de 25 358 milliers d'euros au 31 décembre 2019 sont constituées pour l'essentiel d'actifs de R&D acquis dans le cadre de la fusion avec Topotarget (Beleodaq®) et dans le cadre de l'acquisition de DNA Therapeutics (AsiDNA™), ainsi que d'un goodwill comptabilisé à l'occasion de la fusion avec Topotarget, comme détaillé ci-dessous :

En milliers €	31/12/2018	Augmentation	Diminution	31/12/2019
Actifs de R&D Beleodaq®	68 700			68 700
Actifs de R&D AsiDNA™	2 472			2 472
Goodwill	20 059			20 059
Autres immobilisation incorporelles	420			420
Total Brut	91 651	0	0	91 651
Amortissement Beleodaq®	-5 998	-315		-6 313
Amortissement autres immobilisations incorporelles	-419			-419
Total Amortissements	-6 417	-315	0	-6 732
Dépréciation Beleodaq®	-46 661	-12 900		-59 561
Dépréciation du goodwill		-2 000		-2 000
Total Dépréciations	-46 661	-14 900	0	-61 561
Total	38 573	-15 215	0	23 358

Les actifs de R&D liés à Beleodaq® ont fait l'objet d'un amortissement à hauteur de 315 milliers d'euros sur l'année en contrepartie des revenus générés par la commercialisation du produit par le partenaire Spectrum Pharmaceuticals en 2e ligne dans le traitement des lymphomes à cellules T périphériques. Ces actifs sont amortis sur la durée de commercialisation estimée du produit dans cette indication soit jusqu'en 2031.

Les actifs de R&D et l'UGT unique comprenant le goodwill ont fait l'objet de tests de valeur au 31 décembre 2019, décrits ci-après.

5.1. ACTIFS DE R&D

Les actifs de R&D acquis dans le cadre de la fusion avec Topotarget et de l'acquisition de DNA Therapeutics, à savoir respectivement Beleodaq® dans son indication actuelle PTCL (lymphome à cellules T périphériques) ainsi que dans ses potentielles indications futures et AsiDNA, ont tous été testés, qu'ils soient commercialisés ou non. Les indications 1ère et 2e lignes de PTCL ont été regroupées en vue de réaliser ce test, le Groupe considérant qu'elles couvrent la même pathologie et ont un plan de développement commun. La valeur d'utilité de ces actifs de R&D a été déterminée en utilisant la méthode des flux de trésorerie prévisionnels sur la base d'un plan de financement du Groupe construit par la Direction et représentant sa meilleure estimation. Un taux d'actualisation de 20% a été appliqué aux flux de trésorerie, prenant en compte le risque de marché et les risques spécifiques liés à Onxeo. Les valeurs d'utilité obtenues pour Beleodaq® PTCL 1ère et 2e ligne d'une part, et pour les indications potentielles futures du produit d'autre part étant inférieures aux bases testées, les actifs de R&D acquis ont été dépréciés à hauteur de 12,9 millions d'euros. Cette perte de valeur provient pour l'essentiel de la concession de droits additionnels sur Beleodaq®/belinostat à la société Acrotech Biopharma au mois d'avril 2020, ce partenaire détenant déjà précédemment les droits de commercialisation du produits en Amérique du Nord, au Mexique et en Inde. Cette opération a permis à Onxeo de recevoir immédiatement 6,6 millions de dollars et d'améliorer sa visibilité financière à court terme.

5.2. GOODWILL

Le Groupe a déterminé la valeur recouvrable de l'UGT unique comprenant le goodwill comme étant la valeur la plus élevée entre sa juste valeur et sa valeur d'utilité. Dès lors que le marché du titre Onxeo peut être considéré comme un marché actif au sens d'IFRS 13.38.a, eu égard aux volumes d'actions échangés caractérisant une liquidité importante, la juste valeur de l'UGT unique a été appréciée par référence à sa capitalisation boursière au 31 décembre 2019. La valeur d'utilité quant à elle a été déterminée sur la base d'un plan de financement construit par la Direction et représentant sa meilleure estimation. Ces flux de trésorerie intègrent l'ensemble des revenus et charges liés aux indications actuellement en portefeuille, y compris les développements potentiels sur les produits développés par le Groupe. Un taux d'actualisation de 20% a été appliqué aux flux de trésorerie, prenant en compte le risque de marché et les risques spécifiques liés à Onxeo. La juste valeur de cette UGT, comme sa valeur d'utilité, étant inférieures à la base testée (actif net comptable consolidé à cette date), une dépréciation du goodwill d'un montant de 2 millions d'euros a été constatée.

5.3. TESTS DE SENSIBILITÉ

Le Groupe a mis en œuvre des tests de sensibilité en faisant varier le taux d'actualisation utilisé pour le modèle. Le tableau ci-dessous présente les niveaux potentiels de dépréciation supplémentaire des actifs de R&D liés à Beleodaq®, ainsi que du goodwill. Les actifs de R&D liés à AsiDNA™ n'ont pas fait l'objet de test de sensibilité dans la mesure où la valeur d'utilité est significativement supérieure à la valeur comptable.

<i>En millions d'euros</i>	Beleodaq®	Goodwill
Variation du taux d'actualisation		
+0,5%	-0,08	-0,83
+1%	-0,14	-1,61
+1,5%	-0,16	-2,37
+2%	-0,18	-3,10
+2,5%	-0,20	-3,79
+3%	-0,22	-4,45

5.4. AUTRES INFORMATIONS

Les frais de recherche et de développement engagés sur l'exercice 2019 ont été comptabilisés en charge pour un montant de 7 718 milliers d'euros dont 5 840 milliers d'euros pour les charges externes, 1 724 milliers d'euros pour les dépenses de personnel et 154 milliers d'euros relatifs aux autres frais (taxes règlementaires et amortissements).

Aucun nouveau frais de développement significatif n'a été engagé sur les produits enregistrés par la société et en conséquence, il n'y a pas eu d'immobilisation de frais de développement sur l'année.

NOTE 6 - IMMOBILISATIONS CORPORELLES ET DROIT D'UTILISATION

6.1. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

En milliers €	31/12/2018	Augmentation	Diminution	31/12/2019
Valeur brute	3 121	7	-1	3 127
Amortissements	-2 800	-60	1	-2 859
Provision pour dépréciation	-158			-158
Crédit-bail valeur origine	304		-304	0
Crédit-bail amortissement	-171	171		0
Valeurs nettes des immobilisations corporelles	296	117	-304	109

Les immobilisations corporelles correspondent pour l'essentiel à divers matériels de laboratoire, ainsi qu'à des agencements du Siège social.

6.2. DROITS D'UTILISATION

En milliers €	31/12/2018	Augmentation	Diminution	31/12/2019
Droits d'utilisation		3 499	-66	3 433
Amortissement des droits d'utilisation		-781	66	-715
Valeurs nettes des droits d'utilisation		2 718	0	2 718

Pour la première application de la norme IFRS 16 des droits d'utilisation de 3,4 millions d'euros ont été calculés au 1^{er} janvier 2019 sur la base des contrats entrant dans le champ d'application de la norme (voir note 3) correspondant essentiellement au bail du siège social et à des locations de matériels de laboratoire et de véhicules. Ces droits d'utilisation sont amortis sur la durée résiduelle des contrats.

NOTE 7 - IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES

7.1. TITRES MIS EN EQUIVALENCE

En milliers €	31/12/2018	Augmentation	Diminution	31/12/2019
Titres mis en équivalence	3 701		-3 681	20
Valeurs nettes des titres mis en équivalence				

La joint-venture SpeBio, détenue conjointement à 50/50 par Onxeo et la société SpePharm, était mise en équivalence au 31 décembre 2018. L'accord de règlement signé le 11 février 2020 entre Onxeo, SpePharm et SpeBio et mettant fin au litige entre les trois sociétés prévoit une cession des titres de SpeBio détenus par Onxeo à leur valeur nominale de 20 milliers d'euros. En conséquence, les titres de SpeBio mis en équivalence ont été dépréciés à hauteur de 3 681 milliers d'euros au 31 décembre 2019.

7.2. AUTRES IMMOBILISATIONS FINANCIERES

En milliers €	31/12/2018	Augmentation	Diminution	Actualisation	31/12/2019
	8	n	n	n	9
Dépôts et cautionnements	127				127
Contrat de liquidité - Espèces	177		-163		14
Valeur nette des autres immobilisations financières	304	0	-163	0	141

NOTE 8 - ACTIFS COURANTS

8.1. CRÉANCES CLIENTS

En milliers €	31/12/2019	< 1 an	> 1 an	31/12/2018
Clients et comptes rattachés nets	3 353	3 353		1 479

Les comptes clients comprennent des créances d'un montant total de 991 milliers d'euros vis-à-vis du partenaire Acrotech Biopharma et de la société Clinigen. Le poste comprend aussi un produit à recevoir de la société Vectans, d'un montant de 2 362 milliers d'euros, correspondant à des paiements d'étapes (redevances contractuelles) reçus par Vectans de ses partenaires et dont le reversement à Onxeo est différé à début 2020. Cette créance était comptabilisée en autres créances au 31 décembre 2018 et a été reclassée en créances clients en 2019 conformément à IFRS 15. Les créances clients sont non échues en totalité.

8.2. AUTRES CRÉANCES

En milliers €	31/12/2019	< 1 an	> 1 an	31/12/2018
Personnel et comptes rattachés	12	12		0
Crédit impôt recherche	1 424	1 424		2 454
Autres créances fiscales	502	502		648
Autres créances	23	23		3 323
Charges constatées d'avance	197	197		1 172
Valeur nette des Autres créances	2 159	2 159		7 597

La variation du poste « crédit d'impôt recherche (CIR) » est liée à l'encaissement de la créance constatée au 31 décembre 2018 correspondant au CIR français 2018 à hauteur de 2 412 milliers d'euros, et à la constatation du CIR français au titre de l'année 2019, à hauteur de 1 349 milliers d'euros. Ce poste comprend également le CIR danois pour un montant de 75 milliers d'euros dont 33 milliers d'euros au titre de l'année 2019. Ces créances sont récupérables de façon anticipée et ont donc été classées en totalité à moins d'un an.

Conformément à la norme IAS 20, les crédits d'impôts recherche au titre de l'exercice 2019 ont été présentés en diminution des postes de charges et produits en fonction de leur nature, comme suit :

En milliers €	31/12/2019	31/12/2018
Diminution du poste personnel	408	480
Diminution des charges externes	946	1 925
Diminution des amortissements	27	48
Total Crédit Impôt Recherche	1 382	2 454

Les autres créances fiscales correspondent essentiellement aux divers crédits de TVA.

8.3. TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE

En milliers €	Valeurs nettes au 31/12/2019	Valeurs nettes au 31/12/2018	Variation de trésorerie
Disponibilités	5 708	11 253	-5 545
Total de la Trésorerie Nette	5 708	11 253	-5 545

La variation de la trésorerie nette est une diminution de 5 545 milliers d'euros par rapport à 2018. Elle provient pour l'essentiel des dépenses opérationnelles de la société pour un total de 13,6 millions d'euros, notamment

en matière de recherche et développement. 1,3 million d'euros ont été versés au titre du litige SpePharm en début d'exercice. Ces décaissements ont été en partie compensés par les revenus issus des ventes de produits et accord de licence pour un montant de 1,9 million d'euros. Le financement au travers de la ligne de financement en fonds propres avec Nice & Green a apporté un total de 4,9 millions d'euros. Par ailleurs, la Société a encaissé la créance de CIR 2018 à hauteur de 2,4 millions d'euros.

Les disponibilités concernent des comptes bancaires courants en euros et dollars US, incluant des comptes à terme à hauteur de 1 million d'euros répondant aux définitions d'équivalents de trésorerie conformément aux dispositions d'IAS 7.6 et IAS 7.7.

NOTE 9 - CAPITAUX PROPRES

9.1. CAPITAL SOCIAL ET PRIMES

Au 31 décembre 2019, le capital s'élève à 15 329 milliers d'euros, divisé en 61 317 851 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,25 € chacune, toutes de même catégories et entièrement libérées.

Au cours de l'exercice, le capital social a évolué comme suit :

		Nominal	Nb Actions	€
Actions entièrement libérées au 31/12/2018		0,25	53 376 375	13 344 093,75
Augmentation capital - ligne de financement en actions	(1)	0,25	7 416 059	1 854 014,75
Augmentation capital - acquisition définitive d'actions gratuites	(2)	0,25	525 417	131 354,25
Actions entièrement libérées au 31/12/2019		0,25	61 317 851	15 329 462,75

- (1) Augmentation du capital résultant de l'exercice de bons de souscription d'actions dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres mise en place avec Nice & Green. 7 416 059 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,25 euro chacune ont été émises sur l'exercice 2019 à un prix unitaire situé dans une fourchette de 0,4922 à 0,9611 euro, ce qui correspond à une augmentation du capital social de 1 854 milliers d'euros avec une prime d'émissions de 3 031 milliers d'euros.
- (2) Émission de 525 417 actions gratuites attribuées en 2018, définitivement acquises sur l'exercice, d'une valeur nominale de 0,25 euro chacune, soit un montant de 131 milliers d'euros.

Le poste prime d'émissions, d'apport, de fusion a augmenté de 28 524 milliers d'euros à 31 625 milliers d'euros en conséquence de l'augmentation de capital dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres décrite ci-dessus.

9.2. ACTIONS PROPRES

Conformément à la norme IAS 32 §33, les actions propres acquises dans le cadre du contrat de liquidité signé avec Kepler-Chevreaux ont été portées en déduction des capitaux propres, pour un montant de 189 milliers d'euros. Le mali sur rachat d'actions, d'un montant de 71 milliers d'euros au 31 décembre 2019, a été annulé du résultat en application de la norme.

9.3. RESERVES

La variation des réserves de conversion en 2017 et 2018 présentée dans l'état des variations des capitaux propres consolidés figurant dans les comptes consolidés publiés arrêtés au 31 décembre 2018 (voir page 89 du Document de Référence) se montait respectivement à -2 528 milliers d'euros et 2 899 milliers d'euros. Ces montants incluaient un reclassement entre les réserves de conversion et les autres réserves, la méthodologie utilisée précédemment ne permettant pas une ventilation appropriée entre ces deux catégories de réserves. Il est à noter que ce reclassement n'a aucun impact sur le résultat net ni aucun autre élément de bilan.

Si la méthodologie de classement entre réserves de conversion et autres réserves avait été correctement appliquée, la variation de la réserve de conversion se serait établie comme suit :

- Exercice 2017 : mouvement débiteur de 19 milliers d'euros au lieu d'un mouvement débiteur de 2 528 milliers d'euros
- Exercice 2018 : mouvement créditeur de 43 milliers d'euros au lieu d'un mouvement créditeur de 2 899 milliers d'euros

Les écarts ci-dessus étant compensés au sein des autres réserves.

Les reclassements ci-dessus ont été intégrés dans le tableau de variation des capitaux propres consolidés présenté plus haut.

9.4. PAIEMENTS EN ACTIONS

La valorisation des options et bons de souscription d'actions a été effectuée selon la méthode Black & Scholes, confortée par la méthode binomiale/trinomiale afin de tenir compte des différentes dates d'exercice possibles. Cette valorisation a été assurée avec l'aide d'un prestataire externe. Les principales hypothèses prises en compte sont le prix de l'action sous-jacente, la volatilité ainsi que la maturité moyenne des instruments concernés. La charge 2018 relative aux paiements en actions représente 441 milliers d'euros.

Il est précisé qu'il n'y a eu aucune nouvelle attribution de bons ou options de souscription d'actions ni d'actions gratuites au cours de l'exercice 2019.

Le Conseil d'administration a par ailleurs constaté l'annulation de plein droit, du fait du départ de salariés sur l'année 2019, de 5 200 options SO 2010, 2 000 options SO 2011, 2 000 options SO 2012, 2 000 options SO 2013, 11 000 options SO 2014, 4 375 options SO 2015, 9 850 options SO 2016, 19 650 options SO 2017, 265 957 options SO 2018 et 124 667 droits à actions AGA 2018. Ceci inclut 162 450 options SO 2018 et 76 000 droits à actions AGA 2018 attribués au directeur général et aux membres du comité exécutif, annulés en raison d'une atteinte d'objectifs de performance inférieure à 100%. L'impact des annulations est une diminution de la charge totale de 78 milliers d'euros.

9.4.1. RECAPITULATIF DES BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS (BSA) AU 31 DECEMBRE 2019

Type	Date d'autorisation	BSA autorisés	Date d'attribution	BSA attribués	Bénéficiaires	BSA en circulation au 31/12/2019 ajustés (1)	BSA exerçables au 31/12/2019 ajustés (1)	Prix de souscription par action en euros ajusté (1)	Date d'expiration
BSA 2013	26/06/2013 Résolution 17	100 000	19/09/2013	85 000	Membres du CA non-salariés et non dirigeants	88 490	88 490	3,85	19/09/2023
BSA 2014	30/06/2014 Résolution 19	314 800	22/09/2014	107 500		85 886	85 886	6,17	22/09/2024
BSA 2014-2			04/03/2015	35 500		19 000	19 000	6,26	04/03/2025
BSA 2015	20/05/2015 Résolution 18	405 000	27/10/2015	80 000		65 000	65 000	3,61	27/10/2025
BSA 2015-2			23/01/2016	90 000		90 000	90 000	3,33	23/01/2026
BSA 2016	06/04/2016 Résolution 23	405 520	28/07/2016	260 000		Consultants clés de la société	160 000	160 000	3,16
BSA 2016-2			25/10/2016	30 000	30 000		30 000	2,61	25/10/2026
BSA 2016-3			21/12/2016	70 000	Membres du CA non-salariés et non dirigeants		52 500	52 500	2,43
BSA 2017	24/05/2017 Résolution 29	470 440	28/07/2017	340 000		300 000	300 000	4,00	28/07/2027
BSA 2018	19/06/2018 Résolution 28	360 000	27/07/2018	359 500	Membres du CA non-salariés et non dirigeants	274 500	274 500	1,187	27/07/2028
BSA 2018-2			25/10/2018	85 000		85 000	85 000	1,017	25/10/2028
BSA N&G 2019	24/05/2018 Résolution 20	12 000 000	12/03/2019	12 000 000	Nice & Green S.A.	6 800 075	6 800 075	Variable	
TOTAL						8 050 451	8 050 451		

(1) Ajustement du nombre et du prix de souscription des bons suite aux augmentations de capital de juillet 2011, juillet 2013 et décembre 2014, conformément à l'article L.228-99 du code de commerce (CA du 28 juillet 2011, du 14 novembre 2013 et du 22 janvier 2015)

9.4.2. RECAPITULATIF DES OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS (SO) AU 31 DECEMBRE 2019

Désignation du Plan	Date d'autorisation	Nombre d'options autorisées	Date d'attribution	Nombre d'options attribuées	Bénéficiaires	Options en circulation au 31/12/2019 ajustées (1)	Options exerçables au 31/12/2019 ajustées (1)	Prix de souscription par action en euros ajusté (1)	Date d'expiration
SO Salariés 2010 (1)	22/04/2010 Résolutions 20 et 21	150 500	25/08/2010	120 800	salariés	13 207	13 207	5,28	25/08/2020
SO Salariés 2010 (2)			16/12/2010	16 000	salariés	4 319	4 319	5,23	16/12/2020
SO Dirigeants 2010		25 000	25 000	dirigeants	10 791	10 791	5,28	25/08/2020	
TOTAL SO 2010		175 500		161 800		28 317	28 317		
SO Salariés 2011 (1)	29/06/2011 Résolutions 16 et 17	300 000	21/09/2011	218 500	salariés	37 158	37 158	3,63	21/09/2021
SO Dirigeants 2011		210 000		210 000	dirigeants	219 782	219 782	3,63	21/09/2021
TOTAL SO 2011		510 000		428 500		256 940	256 940		
SO Salariés 2012	31/05/2012 Résolutions 13 et 14	333 000	13/09/2012	268 000	salariés	89 474	89 474	3,75	13/09/2022
SO Dirigeants 2012		110 000		110 000	dirigeants	103 597	103 597	3,75	13/09/2022
TOTAL SO 2012		443 000		378 000		193 071	193 071		
SO Salariés 2013	26/06/2013 Résolution 15	283 000	19/09/2013	195 500	salariés	68 193	68 193	3,85	19/09/2023
TOTAL SO 2013		283 000		195 500		68 193	68 193		
SO Salariés 2014	30/06/2014 Résolution 17	314 800	22/09/2014	138 700	salariés	22 198	22 198	6,17	22/09/2024
SO Dirigeants 2014				40 000	dirigeants	34 487	34 487	6,17	22/09/2024
TOTAL SO 2014		314 800		178 700		56 685	56 685		
SO Salariés 2015	20/05/2015 Résolution 16	405 000	27/10/2015	290 000	salariés	68 000	68 000	3,61	27/10/2025
SO Dirigeants 2015				60 000	dirigeants	60 000	60 000	3,61	27/10/2025
TOTAL SO 2015		405 000		350 000		128 000	128 000		
SO Salariés 2016	4/06/2016 Résolution 22	405 520	28/07/2016	333 500	salariés	112 200	84 150	3,16	28/07/2026
SO Dirigeants 2016				70 000	dirigeants	56 000	42 000	3,16	28/07/2026
TOTAL SO 2016		405 520		403 500		168 200	126 150		
SO Salariés 2017	24/05/2017 Résolution 26	470 440	28/07/2017	347 800	salariés	161 100	80 550	4,00	28/07/2027
SO Dirigeants 2017				70 000	dirigeants	63 000	31 500	4,00	28/07/2027
SO Dirigeants 2017			29/03/2018	25 000	salariés	25 000	25 000	1,48	29/03/2028
TOTAL SO 2017		470 440		417 800		249 100	137 050		

(1) Ajustement du nombre et du prix de souscription des bons suite aux augmentations de capital de juillet 2011, juillet 2013 et décembre 2014, conformément à l'article L.228-99 du code de commerce (CA du 28 juillet 2011, du 14 novembre 2013 et du 22 janvier 2015)

Désignation du Plan	Date d'autorisation	Nombre d'options autorisées	Date d'attribution	Nombre d'options attribuées	Bénéficiaires	Options en circulation au 31/12/2019 ajustées (1)	Options exerçables au 31/12/2019 ajustées (1)	Prix de souscription par action en euros ajusté (1)	Date d'expiration
SO Salariés 2018	19/06/2018 Résolution 27	970 000	27/07/2018	758 604	salariés	498 890	165 960	1,187	27/07/2028
SO Dirigeants 2018			16/12/2010	150 723	dirigeants	108 723	43 862	1,187	27/07/2028
TOTAL SO 2018		970 000		909 327			607 613	209 822	
TOTAL SO						1 756 119	1 204 228		

(1) Ajustement du nombre et du prix de souscription des bons suite aux augmentations de capital de juillet 2011, juillet 2013 et décembre 2014, conformément à l'article L.228-99 du code de commerce (CA du 28 juillet 2011, du 14 novembre 2013 et du 22 janvier 2015)

NOTE 10 - PASSIFS NON COURANTS

10.1. IMPÔT DIFFÉRÉ PASSIF

Ce poste de 2 330 milliers d'euros au 31 décembre 2018 était relatif aux actifs de recherche et développement acquis dans le cadre de la fusion avec Topotarget en juin 2014. La diminution du montant d'impôt différé passif sur l'exercice est liée à la prise en compte d'une dépréciation de 12,9 millions d'euros qui a réduit la valeur fiscale retenue au Danemark pour les actifs de R&D considérés.

10.2. PROVISIONS

En milliers €	31/12/2018	Dotations	Reprises		31/12/2019
			utilisées	non utilisées	
Engagements de retraite	404	67		-48	423
Provision pour risques et charges	127	6 271			6 398
Total provisions non courantes	531	6 338		-48	6 821

10.2.1. ENGAGEMENTS DE RETRAITE (IAS 19 REVISEE)

La provision pour engagements de retraite s'élève à 423 milliers d'euros contre 404 milliers d'euros en 2018. Cela se traduit par une augmentation du résultat de 35 milliers d'euros et l'écart actuariel de 53 milliers d'euros a été inscrit directement en autres éléments du résultat global en application de la norme.

Les hypothèses actuarielles retenues ont été les suivantes :

	31/12/2019	31/12/2018
Convention Collective	CNN des Entreprises du Médicament	
Age de départ en retraite	Entre 65 et 67 ans, en application de la loi du 10 novembre 2010 portant réforme sur les retraites	
Date de calcul	31/12/2019	31/12/2018
Table de mortalité	INSEE 2018	INSEE 2018
Taux d'actualisation	0,86%	1,70%
Taux de revalorisation des salaires	2%	2%
Taux de turn over	Par structure d'âge : - 0 % de 16 à 24 ans - 2,26 % de 25 à 34 ans - 7,52 % de 35 à 44 ans - 2,26 % de 45 à 54 ans - 0,00 % au-dessus de 55 ans	Par structure d'âge : - 0 % de 16 à 24 ans - 3,70 % de 25 à 34 ans - 6,02 % de 35 à 44 ans - 0,93 % de 45 à 54 ans - 0,00 % au-dessus de 55 ans
Taux de charges sociales	46% pour Onxeo FR	

10.2.2. PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES

Les provisions pour risques et charges d'un montant de 6 398 milliers d'euros correspondent principalement aux versements additionnels à SpePharm liés aux futurs accords de licence du Groupe à hauteur de 6 000 milliers d'euros. Le solde est constitué de provisions pour litiges pour 127 milliers d'euros et d'une provision pour remise en état dans le cadre de l'application d'IFRS 16 pour 271 milliers d'euros.

10.3. AUTRES DETTES FINANCIERES NON COURANTES

En milliers €	31/12/2019	31/12/2018	Variation		
			Total	Impact en trésorerie	Sans impact en trésorerie
Dettes obligataire	5 156	6 267	-1 111	-1 434	323
Avances remboursables	246	326	-80	-80	
Dettes de location	2 010	0	2 010	-452	2 462
TOTAL	7 412	6 593	819	-1 966	2 785

La dette obligataire octroyée par SWK Holdings est remboursée au moyen des redevances versées par le partenaire Acrotech Biopharma sur les ventes de Beleodaq® aux États-Unis. Le montant futur de ces ventes n'étant pas communiqué par Acrotech, il n'est pas possible de fournir une répartition par échéance de cette dette.

Les avances remboursables ont été octroyées par Bpifrance et la région Ile de France (programme Innov'Up) pour le financement des programmes de R&D de la Société, respectivement AsiDNA™ et PlatON™.

Les dettes de location sont constatées en application de la norme IFRS 16, en contrepartie de la comptabilisation des droits d'utilisation des immeubles et actifs mobiliers loués par le groupe.

Le tableau ci-dessous présente une répartition par échéance des dettes non courantes, à l'exception de la dette obligataire, comme expliqué ci-dessus :

En milliers €	31/12/2019	De 1 à 5 ans	Plus de 5 ans
Avances remboursables	246	246	
Dettes de location	2 010	1 577	433
TOTAL	2 256	1 823	433

NOTE 11 - PASSIFS COURANTS

11.1. EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES A COURT TERME

En milliers €	31/12/2019	31/12/2018	Variation		
			Total	Impact en trésorerie	Sans impact en trésorerie
BSA attribués dans le cadre de la ligne de financement en actions	301	154	147		147
Intérêts courus et commissions	270	4	266		266
Avances remboursables	163	159	4	4	
Dettes de location	436	133	303		303
TOTAL	1 170	450	720	4	716

11.2. FOURNISSEURS ET COMPTES RATTACHÉS

Aucune actualisation n'a été pratiquée dans la mesure où les dettes fournisseurs ne présentent pas d'antériorité supérieure à 1 an.

En milliers €	31/12/2019	31/12/2018
Fournisseurs et comptes rattachés	3 672	4 145

La diminution du poste sur l'exercice est liée à l'évolution des activités sur l'exercice notamment en matière de R&D.

La Société mène des recherches précliniques et cliniques et contractualise avec des partenaires externes qui assistent Onxeo dans ses travaux. Dans le cadre des essais cliniques, les dépenses de recherche provisionnées à la clôture sont déterminées selon les estimations des coûts non encore facturés par patient établies par la direction. Ces estimations s'appuient sur les informations fournies par les centres investigateurs (hôpitaux) sous contrat et les analyses de coûts réalisés par la direction.

11.3. AUTRES PASSIFS

En milliers €	31/12/2019	31/12/2018
Dettes sociales	1 222	745
Dettes fiscales	120	162
Autres dettes	17	2 891
Total	1 358	3 798

L'augmentation des dettes sociales est principalement la conséquence de la comptabilisation des rémunérations variables sur objectifs qui avaient été pour l'essentiel versées sous forme d'actions gratuites et de stock-options en 2018.

La diminution des autres dettes est essentiellement liée au règlement sur l'exercice de la pénalité mise à la charge d'Onxeo dans le cadre du litige avec les sociétés SpeBio et SpePharm.

NOTE 12 - INSTRUMENTS FINANCIERS

La valeur comptable des instruments financiers par catégorie en application d'IFRS 9 se détaille de la manière suivante :

En milliers €	Catégorie en application d'IFRS 9	Net au 31/12/2018	Net au 31/12/2019	Montants du bilan selon IFRS 9			Juste valeur selon IFRS7
				Coût amorti	Juste valeur en capitaux propres	Juste valeur en résultat	
Prêts	P&C	0	0	0	0	0	0
Dérivés à la juste valeur	AJVPR	0	0	0	0	0	0
Clients et créances rattachées	P&C	1 479	991	991	0	0	991
Autres créances	P&C	7 597	4 449	4 449	0	0	4 449
Dépôts de garantie	P&C	127	127	127	0	0	127
Autres actifs disponibles à la vente	ADV	177	14	0	0	14	14
Trésorerie et équivalents	AJVPR	11 253	5 708	11 253	0	0	11 253
Total Actifs		20 633	11 290	16 820	0	14	16 834
Emprunts obligataires	DACA	6 267	5 156	5 156	0	0	5 156
Emprunts dettes / Ets de crédit	DACA	133	432	432	0	0	432
Dérivés à la juste valeur	PJVPR	154	301	0	0	301	301
Dettes fournisseurs	DACA	4 145	3 672	3 672	0	0	3 672
Autres dettes/ autres passifs	DACA	3 798	1 532	1 358	0	0	1 358
Total Passifs		14 498	11 093	10 618	0	301	10 919

Les opérations de financement conclues au cours de l'exercice ont été traitées comme suit au regard d'IFRS 9 :

- Les bons de souscription d'action émis au bénéfice de Nice & Green représentant des instruments dérivés ont été réévalués à la juste valeur par contrepartie du résultat financier

Ventilation des actifs et passifs financiers à la juste valeur :

Le tableau ci-après présente les instruments financiers à la juste valeur répartis par niveau :

- Niveau 1 : instruments financiers cotés sur un marché actif
- Niveau 2 : instruments financiers dont la juste valeur est évaluée par des comparaisons avec des transactions de marchés observables sur des instruments similaires ou basée sur une méthode d'évaluation dont les variables incluent seulement des données de marchés observables
- Niveau 3 : instruments financiers dont la juste valeur est déterminée intégralement ou en partie à l'aide d'une méthode d'évaluation basée sur une estimation non fondée sur des prix de transactions de marché sur des instruments similaires.

	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Dérivés à la juste valeur par résultat	0	0	0
Dérivés à la juste valeur par les capitaux propres	0	0	0
Actifs financiers disponibles à la vente	0	14	0
Titres monétaires disponibles à la vente	0	0	0
Total Actifs financiers	0	14	0
Dérivés à la juste valeur par le résultat	0	301	0
Dérivés à la juste valeur par les capitaux propres	0	0	0
Total Passifs financiers	0	301	0

NOTE 13 - PRODUITS ET CHARGES OPÉRATIONNELS

13.1. CHIFFRE D'AFFAIRES

En milliers €	31/12/2019	31/12/2018
Chiffre d'affaires récurrent provenant des accords de licence	3 455	2 310
Chiffre d'affaires non récurrent provenant des accords de licence	833	3 817
Total chiffre d'affaires	4 289	6 127

Le chiffre d'affaires récurrent provient des ventes de produits du programme européen de patients désignés (NPP) et de royalties sur ventes liées à l'accord de licence avec Acrotech Biopharma. La variation provient des performances commerciales en nette amélioration sur l'ensemble de ces programmes.

Le chiffre d'affaires non récurrent comprend pour l'essentiel des redevances forfaitaires contractuelles dans le cadre de l'accord de cession de fonds de commerce conclu en 2018 avec la société Vectans Pharma à hauteur de 639 milliers d'euros. Il comprend également une quote-part des montants perçus à la signature de certains accords conclus au cours de périodes antérieures en application de la norme IFRS 15 pour un montant de 69 milliers d'euros.

Conformément à la norme IFRS 8.32 et 33, le tableau ci-dessous précise l'origine du chiffre d'affaires en termes de zone géographique ainsi que par rapport aux catégories de produits de la société :

En milliers €	31/12/2019	31/12/2018
Produits d'oncologie	3 524	3 270
Autres Produits ⁽¹⁾	765	2 857
Total	4 289	6 127
France	839	26
Autres Europe	280	556
Reste du monde	3 170	5 545
Total	4 289	6 127

(1) ces produits issus de la technologie Lauriad ont été soit cédés (Loramyc et Sitavig) soit licenciés au plan mondial (Validive) au cours de l'exercice 2017

En dehors de la France, les principaux pays dans lesquels le Groupe enregistre un chiffre d'affaires sont les États-Unis, l'Italie et la Corée du Sud.

13.2. CHARGES DE PERSONNEL

Les charges de personnel se décomposent comme suit :

En milliers €	31/12/2019	31/12/2018
Salaires	3 271	3 531
Charges	1 504	1 457
Avantages au personnel (IFRS 2)	441	927
Crédit Impôt Recherche Imputé	-408	-477
Total charges de personnel	4 808	5 438
Effectif moyen (salariés et mandataire social)	30	38

La diminution des salaires et charges est liée à la réduction des effectifs, partiellement compensée par la comptabilisation de rémunérations variables sur objectifs qui avaient été pour l'essentiel versées sous forme d'actions gratuites et de stock-options en 2018. La baisse des avantages au personnel est liée à l'absence de nouvelle attribution d'actions gratuites et de stock-options sur l'exercice.

13.3. CHARGES EXTERNES

Les charges externes sont composées des postes suivants :

En milliers €	31/12/2019	31/12/2018
Frais de R&D	5 840	4 926
Crédit Impôt Recherche Imputé	-946	-1 912
Frais généraux et administratifs	2 963	5 716
Total	7 857	8 731

L'évolution des frais de R&D est cohérente avec le déploiement des programmes de R&D, notamment les dépenses liées aux essais cliniques d'AsiDNA™ et le développement d'OX401.

La baisse des frais généraux et administratifs provient de dépenses non récurrentes encourues en 2018, liées à la mise en place du contrat de monétisation de royalties avec SWK Holdings en 2018 et à la remise en état des surfaces du siège social libérées par la Société fin 2018. En outre, des économies de loyer et d'autres frais généraux ont été générées sur l'exercice.

13.4. DOTATIONS AUX AMORTISSEMENTS ET PROVISIONS

Comme expliqué à la note 5, une dotation aux amortissements d'une partie des programmes de recherche et développement acquis dans le cadre de la fusion a été comptabilisée pour un montant de 315 milliers d'euros. Ce poste comprend également une dotation nette relative aux droits d'utilisation d'actifs corporels comptabilisés en application d'IFRS 16 pour un montant de 510 milliers d'euros (voir note 6).

13.5. AUTRES PRODUITS ET CHARGES OPÉRATIONNELS

Ce poste d'un montant de 24 543 milliers d'euros au 31 décembre 2019 comprend :

- Une provision pour risque d'un montant de 6 000 milliers d'euros relative aux paiements additionnels futurs dus par Onxeo au plus tard le 31 janvier 2024 en conséquence de l'accord de règlement signé avec les sociétés SpePharm et SpeBio le 11 février 2020.
- Une provision pour dépréciation des actifs de R&D pour un montant de 12 900 milliers d'euros (voir note 5).
- Une provision pour dépréciation du goodwill pour un montant de 2 000 milliers d'euros (voir note 5).
- Une provision de 3 642 milliers d'euros pour dépréciation des titres mis en équivalence (voir note 7.1). La joint-venture SpeBio, détenue conjointement à 50/50 par Onxeo et la société SpePharm, était mise en équivalence au 31 décembre 2018. L'accord de règlement signé le 11 février 2020 entre Onxeo, SpePharm et SpeBio et mettant fin au litige entre les trois sociétés prévoit une cession des titres de SpeBio détenus par

Onxeo à leur valeur nominale de 20 milliers d'euros, expliquant ainsi la dépréciation des titres après prise en compte d'une quote-part de résultat sur l'exercice de -39 milliers d'euros.

NOTE 14 - RESULTATS DES SOCIETES MISES EN EQUIVALENCE

Se reporter à la note 13.5 en ce qui concerne la mise en équivalence de la joint-venture SpeBio.

NOTE 15 - RÉSULTAT FINANCIER

En milliers €	31/12/2019	Impact en trésorerie	Sans impact en trésorerie	31/12/2018
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	19	19	0	15
Coût de l'endettement financier brut	-1 037	-767	-270	-601
Coût de l'endettement financier net	-1 018	-748	-270	-586
Autres produits et charges financiers	-659	92	-751	-104
Résultat financier	-1 677	-656	-1 021	-691

Le coût de l'endettement financier brut comprend pour l'essentiel la charge d'intérêt lié à la dette obligataire avec SWK Holdings Corporation.

Les autres produits et charges financiers comprennent principalement des pertes de change nettes à hauteur de 222 milliers d'euros, ainsi que la charge liée à la valorisation à la juste valeur des BSA dans le cadre de la ligne de financement en actions avec Nice & Green, pour un montant de 455 milliers d'euros.

NOTE 16 - IMPÔT

Le produit d'impôt de 2 324 milliers d'euros comptabilisé sur l'exercice correspond pour l'essentiel à la diminution de l'impôt différé passif en conséquence de la dépréciation des actifs de R&D acquis dans le cadre de la fusion avec Topotarget exposée à la note 5. En effet, les plus-values de fusion constatées sur ces actifs bénéficient d'un report d'imposition, en application des règles fiscales danoises, expliquant la détermination d'un impôt différé.

Au 31 décembre 2019, Le groupe Onxeo dispose de déficits fiscaux français reportables à hauteur de 288 millions d'euros.

Aucun impôt différé actif n'a été constaté dans la mesure où la société n'est pas en mesure de pouvoir récupérer à court terme cet actif d'impôt.

La réconciliation entre charge d'impôt et résultat comptable est présentée ci-dessous :

En milliers €	31/12/2019
Résultat des entreprises intégrées	-33 728
Réintégrations des impôts sur le résultats, des amortissements et provisions sur écarts d'acquisition et du résultat des sociétés mises en équivalence	285
Résultat avant impôts sur le résultats, des amortissements et provisions sur écarts d'acquisition et du résultat des sociétés mises en équivalence	-34 013
Impôt théorique au taux de l'entité consolidante	9 524
Effets des différences de base	-9 537
Effets des différences de taux	0
Effets des dispositions fiscales particulières	-6
Écritures manuelles sur Impôt	2 343
Charge d'impôt théorique	2 324
Charge d'impôt réelle	2 324
Taux effectif d'impôt	6,8%

NOTE 17 - RÉSULTAT PAR ACTION

17.1. RÉSULTAT NET PAR ACTION

En milliers €	31/12/2019	31/12/2018
Résultat net attribuable aux porteurs de capitaux ordinaires	-33 728	-9 399
Nombre d'actions ordinaires	61 317 851	53 376 375
Nombre d'actions propres	341 069	111 095
Résultat net par action	-0,55	-0,18

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat attribuable aux porteurs d'actions ordinaires (le numérateur) par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation (le dénominateur) au cours de la période.

En milliers €	31/12/2019	31/12/2018
Résultat net attribuable aux porteurs de capitaux ordinaires	-33 728	-9 399
Nombre d'actions ordinaires	61 317 851	53 376 375
Nombre d'actions propres	341 069	111 095
Effet de la dilution (1)	-	-
Nombre d'actions ajusté pour le résultat net dilué	60 976 782	53 265 280
Résultat net dilué	-0,55	-0,18

(1) en tenant compte de la conversion en actions de la totalité des options de souscription, actions gratuites et bons de souscription d'actions attribués à la date de clôture, 9 806 570 actions supplémentaires seraient créées, dont 3 006 495 en dehors des BSA attribués à Nice & Green dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres ; l'impact de la dilution n'est pas présenté car relatif en raison d'un résultat négatif.

Pour calculer le résultat dilué par action, le nombre moyen d'actions en circulation est ajusté afin de tenir compte de la conversion de toutes les actions ordinaires potentiellement dilutives, notamment des options de souscriptions d'actions et des attributions d'actions gratuites en période d'acquisition.

L'effet dilutif est calculé selon la méthode du « rachat d'actions ». Le nombre ainsi calculé vient s'ajouter au nombre moyen d'actions en circulation et constitue le dénominateur. Pour le calcul du résultat dilué le résultat attribuable aux actionnaires ordinaires de Onxeo est ajusté de :

- tout dividende ou autre élément au titre des actions ordinaires potentielles dilutives qui a été déduit pour obtenir le résultat attribuable aux porteurs d'actions ordinaires
- des intérêts comptabilisés au cours de la période au titre des actions ordinaires potentielles dilutives
- de tout changement dans les produits et charges qui résulterait de la conversion des actions ordinaires potentielles dilutives.

NOTE 18 - ENGAGEMENTS HORS BILAN

18.1. ENGAGEMENTS HORS BILAN LIES AUX ACTIVITES OPERATIONNELLES DE LA SOCIETE

Néant.

18.2. ENGAGEMENTS HORS BILAN LIES AU FINANCEMENT DE LA SOCIETE

Néant.

18.3. AUTRES ENGAGEMENTS LIES AUX SOCIETES DU PERIMETRE DE CONSOLIDATION

Néant.

NOTE 19 - RÉMUNÉRATIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX

Le tableau ci-dessous récapitule les rémunérations comptabilisées au 31 décembre 2019 pour Judith Greciet (Directeur général), mandataire social non-salarié ainsi que pour les membres du Conseil d'administration non-salariés.

En milliers €	31/12/2019	31/12/2018
Avantages à court terme (fixe/variable/exceptionnel)	366	394
Avantages postérieurs à l'emploi	114	102
Avantages à long terme	0	0
Paiements fondés sur des actions	0	461
Avantages en nature	0	3
Indemnités de rupture de contrat de travail	0	0
Jetons de présence	166	203
Honoraires (convention règlementée)	0	0
Total	646	1 164

Onxeo a mis en place un mode de rémunération de ses administrateurs au moyen de jetons de présence.

Le montant des indemnités retraites du dirigeant mandataire social s'élève à 114 milliers d'euros.

NOTE 20 - PARTIES LIÉES

Par référence au paragraphe 9 d'IAS 24, les parties liées à Onxeo SA sont :

- Financière de la Montagne qui, en sa qualité de principal actionnaire de la société avec 13,2% du capital au 31 décembre 2019 et de membre du conseil d'administration, est considérée comme exerçant une influence notable sur la société.

Il n'existe pas de transactions effectuées sur l'année 2019 avec la société Financière de la Montagne.

- La présidente du Conseil d'administration, en tant que l'un des principaux dirigeants présentant les états financiers.

Il n'existe pas de transactions effectuées sur l'année 2019 avec la présidente du Conseil d'administration.

NOTE 21 - TRANSACTIONS INTRA GROUPE

Les transactions intervenues entre la société mère et les autres sociétés du groupe sont résumées en valeurs brutes dans le tableau suivant :

En milliers €	31/12/2019	31/12/2018
Actif	76 020	76 906
Passif	5 765	4 827
Produits	27	36
Charges	791	1 289

NOTE 22 - HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Les honoraires des Commissaires aux comptes d'Onxeo pris en charge par la société en 2019 et 2018 sont les suivants :

En milliers €	Grant Thornton				Ernst & Young			
	Montant		%		Montant		%	
	2019	2018	2019	2018	2019	2018	2019	2018
Audit, Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes en normes françaises et IFRS								
Émetteur	116	81	92%	100%	119	78	92%	84%
Filiale intégrée globalement								
Services autres que la certification des comptes	10		8%		10	15	8%	16%
Sous-total	126	81	100%	100%	129	93	100%	100%
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement								
Sous-total								
Total	126	81	100%	100%	129	93	100%	100%

18.2 RAPPORTS DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS

GRANT THORNTON

29, rue du Pont - CS 20070
92200 Neuilly-sur-Seine
S.A. au capital de € 2 297 184
632 013 843 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

ERNST & YOUNG Audit

Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Onxeo

Exercice clos le 31 décembre 2019

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

A l'Assemblée Générale de la société Onxeo,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société Onxeo relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2019, tels qu'ils sont joints au présent rapport. Ces comptes ont été arrêtés par le conseil d'administration le 17 avril 2020 sur la base des éléments disponibles à cette date dans un contexte évolutif de crise sanitaire liée au Covid-19.

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 2019 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Observation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 3.1 « Base de préparation des états financiers » de l'annexe aux comptes consolidés qui expose les impacts liés à la norme IFRS 16 « Contrats de location » d'application obligatoire au 1^{er} janvier 2019.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble, arrêtés dans les conditions rappelées précédemment, et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

Reconnaissance du revenu relatif aux accords de licence (Cf. notes, 3.9.6. et 13.1. de l'annexe aux comptes consolidés)

Risque identifié	Notre réponse
<p>Le chiffre d'affaires provient notamment des accords de licence mis en place avec des partenaires. Ces accords génèrent d'une part l'encaissement de paiements initiaux au moment de leur signature, puis des encaissements conditionnés à l'atteinte d'objectifs techniques, réglementaires ou commerciaux par le partenaire.</p> <p>Par ailleurs, votre Groupe bénéficie de redevances qui correspondent à un pourcentage des ventes nettes réalisées par les partenaires.</p> <p>Enfin, le chiffre d'affaires comprend également des ventes (directes) de produits et d'autres éléments non récurrents comme les revenus liés aux cessions d'actifs, tel que présenté en note 3.9.6 de l'annexe aux comptes consolidés.</p>	<p>Nos travaux d'audit ont porté sur l'intégralité des contrats en cours ou achevés durant l'exercice. Nos contrôles ont ainsi consisté à :</p> <ul style="list-style-type: none"> analyser les clauses contractuelles et le traitement comptable applicable aux paiements initiaux et aux versements ultérieurs conditionnés, ainsi qu'aux redevances sur ventes ; analyser les traitements comptables relatifs à ces accords au regard de la norme IFRS 15 d'application obligatoire au 1^{er} janvier 2018 ; apprécier les hypothèses utilisées dans la reconnaissance du chiffre d'affaires, notamment les dates attendues d'obtention des autorisations de Mme sur le marché et les frais de recherche restant à encourir postérieurement à la signature du contrat, par entretiens avec la direction financière et les équipes de R&D et par examen des données historiques, ainsi que des échanges du groupe avec les partenaires ; rapprocher les relevés de ventes transmis par les partenaires à la date de clôture pour le calcul des redevances sur ventes ; dans le cas de cessions d'actifs, examiner le caractère effectif du transfert de contrôle du produit au partenaire.

Comptablement, les paiements initiaux reçus à la signature d'un contrat de licence sont étalés jusqu'à la date estimée d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Dans le cas de la cession d'actifs, les paiements initiaux sont intégralement comptabilisés à la date de signature du contrat. Les paiements ultérieurs liés à la réalisation d'un objectif défini contractuellement sont comptabilisés en chiffre d'affaires à la date à laquelle la condition contractuelle est remplie. Les redevances sur ventes sont comptabilisées en fonction des chiffres d'affaires effectivement réalisés sur la période par les partenaires, en application des taux contractuels.

La comptabilisation de ces contrats s'appuie donc sur des estimations et hypothèses de la direction concernant notamment :

l'estimation des dates d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché et les frais de recherche à engager postérieurement à la signature du contrat ;

-l'estimation des ventes effectivement réalisées par le partenaire et la détermination des redevances afférentes à comptabiliser.

Dès lors, nous avons considéré que la reconnaissance du revenu relatif aux accords de licence est un point clé de l'audit.

Evaluation des actifs incorporels relatifs à la R&D et du *goodwill* (Cf. notes 3.5 et 5 de l'annexe aux comptes consolidés)

Risque identifié	Notre réponse
<p>La valeur nette comptable des actifs incorporels relatifs à la recherche et au développement (R&D) et du <i>goodwill</i>s'élèvent au 31 décembre 2019 à M€ 23,3.</p> <p>Ces actifs immobilisés sont essentiellement constitués :</p> <p>(i) d'actifs incorporels relatifs à la R&D provenant, d'une part, des travaux de recherche réalisés par la société danoise Topotarget et apportés à votre groupe dans le cadre de la fusion-absorption datant du 5 août 2014 pour M€ 68,7 et, d'autre part de l'acquisition de la société DNA Therapeutics le 29 février 2016 pour M€ 2,5 ;</p> <p>(ii) d'un <i>goodwill</i> comptabilisé à l'occasion de la fusion mentionnée ci-avant avec la société Topotarget pour un montant de M€ 20.</p> <p>Les notes 3.5.4, 5.1, 5.2 et 5.3 de l'annexe aux comptes consolidés décrivent les modalités de réalisation des tests de dépréciation des actifs incorporels relatifs à la R&D ainsi que celles relatives à l'Unité Génératrice de Trésorerie unique comprenant notamment les actifs incorporels relatifs à la R&D et le <i>goodwill</i> :</p> <p>cette UGT et les actifs de R&D relatifs à des produits en cours de développement ou non encore commercialisés (et donc non amortis) font l'objet d'un test de perte de valeur une fois par an. Votre groupe réalise ce test à la date de clôture ;</p>	<p>Notre approche d'audit concernant les actifs incorporels relatifs à la R&D et le fonds commercial repose principalement sur des contrôles (i) du business plan établi par la direction de votre groupe et incluant les différentes hypothèses opérationnelles retenues ainsi que les probabilités de réalisation de ces flux et (ii) du modèle financier contribuant à déterminer la valeur recouvrable de chacun des actifs testés par votre groupe.</p> <p>Nous avons également examiné les modalités de mise en œuvre des tests de perte de valeur et avons apprécié les principales estimations retenues par la direction pour (i) établir les prévisions de flux de trésorerie, à partir des informations dont elle dispose en interne et auprès des partenaires aux contrats de licence et (ii) la construction du modèle financier conduisant à l'établissement des flux de trésorerie actualisés et par conséquent à la valeur recouvrable de chacun des actifs.</p> <p>Nous avons focalisé notre attention sur les éléments suivants :</p> <p>Les principales hypothèses opérationnelles incluses dans le business plan : nous avons examiné les estimations et les hypothèses retenues et avons rapproché ces données avec les informations prévisionnelles communiquées par les partenaires aux contrats de licence de votre groupe. Nous avons également vérifié les calculs du business plan produit par la direction.</p>

les actifs de R&D relatifs à des produits commercialisés (et donc amortis), font l'objet d'un test de perte de valeur, lorsque des circonstances nouvelles indiquent que ces actifs pourraient avoir subi une perte de valeur.

Ces tests de dépréciation ont été réalisés en utilisant la méthode des flux de trésorerie prévisionnels afin d'établir la valeur d'utilité des actifs. Ces flux de trésorerie prévisionnels prennent en considération le risque de marché ainsi que les risques spécifiques liés à votre groupe.

Les tests de dépréciation réalisés au 31 décembre 2019 ont conduit à constater une dépréciation sur les actifs de R&D de M€ 12,9 ainsi que sur le *goodwill* de M€ 2.

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 de votre 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.

Probabilité de succès : nous avons apprécié, avec l'aide de nos experts en évaluation financière, les différentes probabilités de succès retenues par votre société et comparé celles-ci aux pratiques observées dans le secteur des biotechnologies.

Taux d'actualisation retenus : nous avons apprécié la pertinence des taux retenus, 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.

Evaluation des dépenses engagées pour la réalisation des essais cliniques (Cf. notes 3.5.2 et 5.4 de l'annexe aux comptes consolidés)

Risque identifié	Notre réponse
<p>Comme mentionné dans la note 3.5.2. de l'annexe aux comptes consolidés, votre groupe réalise dans le cadre du développement de ses produits, des essais cliniques en collaboration avec des centres de recherche.</p> <p>Les dépenses engagées à ce titre sont reconnues en charges selon l'avancement des traitements. A la clôture, une estimation des coûts, non facturés, par patient est déterminée par la direction et enregistrée en charges de l'exercice. L'estimation des coûts est déterminée par la direction sur la base de l'information communiquée par les centres investigateurs (hôpitaux) sous contrat et les analyses de coûts réalisés par votre groupe.</p> <p>Compte tenu du poids des frais de recherche et développement et de leur méthode d'estimation à la clôture de l'exercice, nous avons considéré leur évaluation comme étant un point clé de l'audit.</p>	<p>Nos procédures d'audit ont notamment consisté à prendre connaissance de l'évaluation et des éléments justifiant les hypothèses clés utilisées par la direction pour déterminer le montant des provisions dans les comptes consolidés à la clôture. Dans ce cadre, nous avons :</p> <p>pris connaissance des procédures de contrôle interne mises en place afin d'identifier et d'estimer les coûts à provisionner à la clôture de l'exercice,</p> <p>examiné les contrats significatifs conclus avec les centres d'essais cliniques, ainsi que les éléments établis par la direction permettant de justifier du coût des traitements par patient,</p> <p>analysé le déboucement des provisions de l'exercice précédent afin d'apprécier la cohérence des estimations de la direction,</p> <p>examiné la cohérence du stade d'avancement des traitements par patient et le calcul de la charge afférente, au regard des informations communiquées par les centres de recherche ou des analyses effectuées par la direction sur la base de données historiques,</p> <p>analysé les charges comptabilisées en période subséquente afin d'apprécier leur cohérence par rapport aux estimations effectuées.</p>

Continuité d'exploitation (Cf. note 3.1 Base de préparation des états financiers)

Risque identifié	Notre réponse
<p>Au 31 décembre 2019, les trésoreries et équivalents de trésorerie de votre groupe s'élèvent à M€ 5.7.</p> <p>Le financement des opérations de votre groupe est réalisé essentiellement par des apports en capitaux - augmentation de capital - émissions de dette ou emprunt. La capacité de votre groupe à se financer est déterminante pour mener à terme son plan de développement.</p> <p>L'évaluation des besoins de financement estimés pour les douze mois à venir et la capacité de votre groupe à trouver des financements appropriés sont des éléments clés de notre audit afin de déterminer si le principe de continuité d'exploitation peut être appliqué pour la préparation des comptes consolidés.</p>	<p>Nous avons examiné les financements disponibles ou à venir permettant à votre groupe de faire face à ses besoins de trésorerie. Nos travaux ont notamment constitué à :</p> <p>analyser les prévisions de dépenses à horizon douze mois et leur cohérence par rapport à l'activité et à la stratégie de votre groupe ;</p> <p>évaluer le montant des financements nécessaires pour faire face aux dépenses attendues ;</p> <p>analyser les contrats relatifs aux lignes de financement disponibles, notamment les éventuelles clauses interdisant leur utilisation ;</p> <p>analyser le contrat relatif à la concession des droits mondiaux de Beleodaq à la société Acrotech Biopharma .</p> <p>Nous avons par ailleurs procédé à un examen critique :</p> <p>du caractère approprié, par entretiens avec la direction financière, des principales données et des hypothèses sur lesquelles se fondent les prévisions de flux de trésorerie futurs à l'horizon douze mois ;</p> <p>de ces prévisions par rapport aux données réelles du 31 décembre 2019 ;</p> <p>de la méthodologie appliquée et des données utilisées dans la mise en place des différentes options ;</p> <p>de la sensibilité de chacune des hypothèses clés mises en œuvre par la direction sur l'évolution de ce plan ;</p> <p>Nous avons également examiné que la note « Jugements et estimations de la Direction du Groupe » de l'annexe aux comptes consolidés donnait une information appropriée.</p>

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion du conseil d'administration arrêté le 17 avril 2020. S'agissant des événements survenus et des éléments connus postérieurement à la date d'arrêté des comptes relatifs aux effets de la crise liée au Covid-19, la direction nous a indiqué qu'ils feront l'objet d'une communication à l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Nous attestons que la déclaration consolidée de performance extra-financière prévue par l'article L. 225-102-1 du Code de commerce figure dans les informations relatives au groupe données dans le rapport de gestion, étant précisé que, conformément aux dispositions de l'article L. 823-10 de ce code, les informations contenues dans cette déclaration n'ont pas fait l'objet de notre part de vérifications de sincérité ou de concordance avec les comptes consolidés.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Onxeo par votre assemblée générale du 25 février 1997 pour le cabinet GRANT THORNTON et du 7 novembre 2005 pour le cabinet ERNST & YOUNG Audit.

Au 31 décembre 2019, le cabinet GRANT THORNTON était dans la vingt-troisième année de sa mission sans interruption (dont quinze années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé) et le cabinet ERNST & YOUNG Audit dans la quinzième année.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;
- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Neuilly-sur-Seine et Paris-La Défense, le 24 avril 2020

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON

ERNST & YOUNG Audit

Samuel Clochard

Franck Sebag

18.3 INFORMATIONS AUTRES QUE LES INFORMATIONS ANNUELLES HISTORIQUES AUDITEES PAR LES CONTROLEURS LEGAUX

Néant

18.4 INFORMATIONS FINANCIERES FIGURANT DANS LE DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL N'ETANT PAS TIREES DES ETATS FINANCIERS

Néant

18.5 POLITIQUE EN MATIERE DE DIVIDENDES

18.5.1 DESCRIPTION DE LA POLITIQUE EN MATIERE DE DIVIDENDES

Depuis sa création, la Société n'a pas distribué de dividende.

Compte tenu du stade de développement de la Société, il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court terme.

18.5.2 MONTANT DU DIVIDENDE PAR ACTION POUR LES EXERCICES CLOS LE 31 DECEMBRE 2016, 2017 ET 2018

Aucun dividende n'a été distribué au cours des 3 derniers exercices clos.

18.6 PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

Les informations concernant les litiges sont exposées en section 3.6 du présent Document d'enregistrement universel. Le principal litige en cours durant l'exercice 2019 a été résolu à l'amiable en date du 11 février 2020.

À la date du présent Document d'enregistrement universel, la Société estime ne pas avoir de procédures significatives, judiciaires ou d'arbitrage, en cours (se référer à la section 3.3.1 du présent Document d'enregistrement universel).

18.7 CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE

À l'exception de ce qui est décrit dans le présent Document d'enregistrement universel, (voir section 3.6.6) notamment concernant le règlement amiable du litige avec SpePharm et SpeBio, l'impact potentiel de l'épidémie de Covid-19 et l'accord avec la société Acrotech Biopharma, 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 2019.

19. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

19.1 CAPITAL SOCIAL

19.1.1 MONTANT DU CAPITAL SOCIAL

À la date du présent Document d'enregistrement universel, le capital social de la Société s'élève à 16 465 558,50 euros divisé en 65 862 234 actions de 0,25 euros de valeur nominale chacune, toutes entièrement libérées.

Le nombre d'actions de la Société en circulation à la date d'ouverture et de clôture de l'exercice clos le 31 décembre 2019 est précisé en section 19.1.7 ci-dessous.

19.1.2 INFORMATIONS RELATIVES AUX ACTIONS NON REPRESENTATIVES DU CAPITAL

Néant.

19.1.3 INFORMATIONS RELATIVES AUX ACTIONS DE LA SOCIETE DETENUES PAR CETTE DERNIERE

Au 31 décembre 2019, la Société ne détenait aucune action en propre. Tous les achats et ventes réalisés par la Société sur ses titres, depuis leur admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, l'ont été dans le cadre d'un contrat de liquidité.

Programme de rachat d'actions

L'assemblée générale à caractère mixte des actionnaires de la Société du 16 mai 2018 aux termes de sa douzième résolution a autorisé le conseil d'administration à mettre en œuvre, pour une durée de dix-huit (18) mois à compter de l'assemblée, puis renouvelée pour une durée de dix-huit (18) mois par l'assemblée générale à caractère mixte des actionnaires de la Société du 22 mai 2019 aux termes de sa treizième résolution, un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions des articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce et du Règlement européen n° 596/2014 sur les abus de marché 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 nombre total d'actions composant le capital social à quelque moment que ce soit, étant précisé que (i) lorsque les actions seront acquises dans le but de favoriser la liquidité des actions de la Société dans les conditions définies par le règlement général de l'Autorité des marchés financiers, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de cette limite correspondra au nombre d'actions achetées déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation et (ii) lorsqu'elles le seront 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, le nombre d'actions acquises ne pourra excéder 5% du nombre total d'actions.

Prix d'achat maximum (hors frais et commission) : 10 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) qui interviendraient pendant la durée de validité de la présente autorisation.

Montant maximum des fonds pouvant être consacrés au rachat d'actions : 1.000.000 euros

Objectifs des rachats d'actions :

- assurer la liquidité des actions de la Société dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu avec un prestataire de services d'investissement, conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;
- honorer des obligations liées à des programmes d'options d'achat d'actions, d'attributions gratuites d'actions, 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, dans le respect notamment de la réglementation boursière ;
- attribuer gratuitement des actions à des salariés et à des mandataires sociaux dans le cadre des dispositions des articles L. 225-197.1 et suivants du Code de commerce ; ou
- plus, généralement, d'opérer dans tout but qui viendrait à être autorisé par la loi ou toute pratique de marché qui viendrait à être admise par les autorités de marché, étant précisé que, dans une telle hypothèse, la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué.

Le descriptif de ce programme de rachat d'actions est disponible au siège social de la Société ainsi que sur son site internet.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019, le conseil d'administration a successivement mis en œuvre le programme autorisé par l'Assemblée du 16 mai 2018 puis, à compter du 23 mai 2019, le programme autorisé par l'Assemblée du 22 mai 2019, identique au précédent.

Mise en œuvre du programme de rachat – Contrat de liquidité

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-211 du Code de commerce, nous vous indiquons les modalités de mise en œuvre du programme de rachat d'actions au cours de l'exercice écoulé.

Au cours de l'exercice 2019, le programme de rachat d'actions a été utilisé exclusivement dans le cadre d'un contrat de liquidité répondant à l'objectif d'animation du marché secondaire ou de la liquidité de l'action de la Société, par un prestataire de services d'investissement.

Onxeo a confié à Kepler Cheuvreux la mise en œuvre d'un contrat de liquidité portant sur ses actions ordinaires, avec effet à compter du 3 décembre 2018 pour une durée de douze mois, renouvelable par tacite reconduction. Ce contrat est conforme à la charte de déontologie de l'Association Française des Marchés Financiers (« AMAFI »).

Pour la mise en œuvre de ce contrat, ont été affectés au compte de liquidité 87 612 titres et 196 423 euros en espèces. Les frais de négociation de ce contrat s'élèvent à 25 000 euros par an.

Au titre du contrat de liquidité confié par la société Onxeo à Kepler Cheuvreux, à la date du 31 décembre 2019, les moyens suivants figuraient au compte de liquidité :

- 341 069 titres
- 13 897,05 € en espèces

Au cours du 1er semestre 2019, il a été négocié un total de :

ACHAT	551 475 titres	486 463,73 €	866 transactions
VENTE	451 712 titres	404 963,46 €	711 transactions

Au cours du 2^{ème} semestre 2019, il a été négocié un total de :

ACHAT	510 522 titres	327 615,49 €	656 transactions
VENTE	380 311 titres	246 522,48 €	525 transactions

Il est rappelé que lors du dernier bilan semestriel au 30 juin 2019, les moyens suivants figuraient au compte de liquidité :

- 210 858 titres
- 95 092,53 € en espèces

Conformément aux exigences de l'article 2 de la décision AMF n°2018-01, les bilans semestriels et annuels du contrat de liquidité comportent en annexe le détail des transactions quotidiennes et sont disponibles sur le site internet de la Société: <https://www.onxeo.com/fr/investisseurs/information-reglementee/rachat-dactions-contrat-de-liquidite/>

19.1.4 INFORMATIONS RELATIVES AUX VALEURS MOBILIERES CONVERTIBLES, ECHANGEABLES OU ASSORTIES DE BONS DE SOUSCRIPTION

À la date du présent Document d'enregistrement universel, le nombre total d'actions ordinaires susceptibles d'être créées par exercice intégral de l'ensemble des droits donnant accès au capital de la Société, s'élève à 3 725 620 actions, soit une dilution maximale d'environ 5,52% sur la base du capital existant à la date du Document d'enregistrement universel et d'environ 5,23 % sur la base du capital dilué. La dilution en droit de vote serait identique.

19.1.4.1 Bons de souscription d'actions

Type	Date d'autorisation	BSA autorisés	Date d'attribution	BSA attribués	Bénéficiaires	BSA en circulation au 31/12/2019 ajustés (1)	BSA exerçables au 31/12/2019 ajustés (1)	Prix de souscription par action en euros ajusté (1)	Date d'expiration
BSA 2013	26/06/2013 Résolution 17	100 000	19/09/2013	85 000	Membres du CA non-salariés et non dirigeants (3)	88 490	88 490	3,85	19/09/2023
BSA 2014	30/06/2014 Résolution 19	314 800	22/09/2014	107 500		85 886	85 886	6,17	22/09/2024
BSA 2014-2			04/03/2015	35 500		19 000	19 000	6,26	04/03/2025
BSA 2015	20/05/2015 Résolution 18	405 000	27/10/2015	80 000		65 000	65 000	3,61	27/10/2025
BSA 2015-2			23/01/2016	90 000		90 000	90 000	3,33	23/01/2026
BSA 2016	06/04/2016 Résolution 23	405 520	28/07/2016	260 000		160 000	160 000	3,16	28/07/2026
BSA 2016-2			25/10/2016	30 000	30 000	30 000	2,61	25/10/2026	
BSA 2016-3			21/12/2016	70 000	52 500	52 500	2,43	21/12/2026	
BSA 2017	24/05/2017 Résolution 29	470 440	28/07/2017	340 000	Membres du CA non-salariés et non dirigeants (3)	300 000	300 000	4,00	28/07/2027
BSA 2018	19/06/2018 Résolution 28	360 000	27/07/2018	359 500	Membres du CA non-salariés et non dirigeants (3)	274 500	274 500	1,187	27/07/2028
BSA 2018-2			25/10/2018	85 000		85 000	85 000	1,017	25/10/2028
BSA N&G 2019 (2)	24/05/2018 Résolution 20	12 000 000	12/03/2019	12 000 000	Nice & Green S.A.	6 800 075	6 800 075	Variable	

(1) Ajustement du nombre et du prix de souscription des bons suite aux augmentations de capital de juillet 2011, juillet 2013 et décembre 2014, conformément à l'article L.228-99 du Code de commerce (CA du 28 juillet 2011, du 14 novembre 2013 et du 22 janvier 2015)

(2) Ligne de financement en fonds propres conclue avec Nice & Green le 7 juin 2019.

(3) Incluant le président du conseil d'administration, à l'exclusion du directeur général.

19.1.4.2 Options de souscription d'actions

Désignation du Plan	Date d'autorisation	Nombre d'options autorisées	Date d'attribution	Nombre d'options attribuées	Bénéficiaires	Options en circulation au 31/12/2019 ajustées (1)	Options exerçables au 31/12/2019 ajustées (1)	Prix de souscription par action en euros ajusté (1)	Date d'expiration
SO Salariés 2010 (1)	22/04/2010 Résolutions 20 et 21	150 500	25/08/2010	120 800	salariés	13 207	13 207	5,28	25/08/2020
SO Salariés 2010 (2)			16/12/2010	16 000	salariés	4 319	4 319	5,23	16/12/2020
SO Dirigeants 2010		25 000	25/08/2010	25 000	dirigeants	10 791	10 791	5,28	25/08/2020
TOTAL SO 2010		175 500		161 800		28 317	28 317		
SO Salariés 2011 (1)	29/06/2011 Résolutions 16 et 17	300 000	21/09/2011	218 500	salariés	37 158	37 158	3,63	21/09/2021
SO Dirigeants 2011					dirigeants	219 782	219 782	3,63	21/09/2021
TOTAL SO 2011		510 000		428 500		256 940	256 940		
SO Salariés 2012	31/05/2012 Résolutions 13 et 14	333 000	13/09/2012	268 000	salariés	89 474	89 474	3,75	13/09/2022
SO Dirigeants 2012					dirigeants	103 597	103 597	3,75	13/09/2022
TOTAL SO 2012		443 000		378 000		193 071	193 071		
SO Salariés 2013	26/06/2013 Résolution 15	283 000	19/09/2013	195 500	salariés	68 193	68 193	3,85	19/09/2023
TOTAL SO 2013		283 000		195 500		68 193	68 193		
SO Salariés 2014	30/06/2014 Résolution 17	314 800	22/09/2014	138 700	salariés	22 198	22 198	6,17	22/09/2024
SO Dirigeants 2014					dirigeants	34 487	34 487	6,17	22/09/2024
TOTAL SO 2014		314 800		178 700		56 685	56 685		
SO Salariés 2015	20/05/2015 Résolution 16	405 000	27/10/2015	290 000	salariés	68 000	68 000	3,61	27/10/2025
SO Dirigeants 2015					dirigeants	60 000	60 000	3,61	27/10/2025
TOTAL SO 2015		405 000		350 000		128 000	128 000		
SO Salariés 2016	4/06/2016 Résolution 22	405 520	28/07/2016	333 500	salariés	112 200	84 150	3,16	28/07/2026
SO Dirigeants 2016					dirigeants	56 000	42 000	3,16	28/07/2026
TOTAL SO 2016		405 520		403 500		168 200	126 150		
SO Salariés 2017	24/05/2017 Résolution 26	470 440	28/07/2017	347 800	salariés	161 100	80 550	4,00	28/07/2027
SO Dirigeants 2017					dirigeants	63 000	31 500	4,00	28/07/2027
SO Dirigeants 2017			29/03/2018	25 000	salariés	25 000	25 000	1,48	29/03/2028
TOTAL SO 2017		470 440		417 800		249 100	137 050		
SO Salariés 2018	19/06/2018 Résolution 27	970 000	27/07/2018	758 604	salariés	498 890	165 960	1,187	27/07/2028
SO Dirigeants 2018					dirigeants	108 723	43 862	1,187	27/07/2028
TOTAL SO 2017		970 000		909 327		607 613	209 822		

(1) Ajustement du nombre et du prix de souscription des bons suite aux augmentations de capital de juillet 2011, juillet 2013 et décembre 2014, conformément à l'article L.228-99 du Code de commerce (CA du 28 juillet 2011, du 14 novembre 2013 et du 22 janvier 2015)

19.1.5 INFORMATIONS SUR LES CONDITIONS REGISSANT TOUT DROIT D'ACQUISITION ET/OU TOUTE OBLIGATION ATTACHE(E) AU CAPITAL SOUSCRIT, MAIS NON LIBERE, OU SUR TOUTE ENTREPRISE VISANT A AUGMENTER LE CAPITAL

Le tableau ci-après synthétise les différentes délégations en cours de validité accordées par l'assemblée générale des actionnaires au conseil d'administration, en matière d'augmentation de capital, et l'utilisation faite de ces délégations au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

	Durée de validité / date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Utilisation faite de la délégation
Délégations consenties par l'assemblée générale du 24 mai 2017			
Autorisation à conférer au conseil d'administration en vue de consentir des options de souscriptions d'actions ou des options d'achat d'actions (26 ^{ème} résolution)	19 juin 2018 Cette délégation a été remplacée par la délégation consentie par l'assemblée générale du 19 juin 2018 aux termes de sa 27 ^{ème} résolution	470 440 actions représentant un montant nominal maximum de 117 610 euros	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Autorisation à donner au conseil d'administration de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre (27 ^{ème} résolution)	19 juin 2018 Cette délégation a été remplacée par la délégation consentie par l'assemblée générale du 19 juin 2018 aux termes de sa 26 ^{ème} résolution	470 440 actions représentant un montant nominal maximum de 117 610 euros	Le conseil n'a pas fait usage de cette autorisation.
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration à l'effet d'émettre un nombre maximum de 470 440 bons de souscription d'actions (BSA) au profit des membres du conseil d'administration en fonction à la date d'attribution des BSA non-salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales et personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société ou l'une de ses filiales (29 ^{ème} résolution)	19 juin 2018 Cette délégation a été remplacée par la délégation consentie par l'assemblée générale du 19 juin 2018 aux termes de sa 28 ^{ème} résolution	470 440 actions représentant un montant nominal maximum de 117 610 euros	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Délégations consenties par l'assemblée générale du 19 juin 2018			
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec maintien du	26 mois / 19 août 2020	6.336.750 € (25.347.000 actions)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.

	Durée de validité / date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Utilisation faite de la délégation
droit préférentiel de souscription (13 ^{ème} résolution)			
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et offre au public (14 ^{ème} résolution)	26 mois / 19 août 2020	6.336.750 € (25.347.000 actions)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'émettre des actions ou toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par offre à des investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L 411-2 du Code monétaire et financier (15 ^{ème} résolution)	26 mois / 19 août 2020	2.534.750 € (10.139.000 actions)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le montant des émissions avec ou sans maintien du droit préférentiel de souscription qui seraient décidées en vertu des 14 ^{ème} à 15 ^{ème} résolutions ci-dessus (16 ^{ème} résolution)	26 mois / 19 août 2020	15 % de l'émission initiale	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Autorisation consentie au conseil d'administration, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de fixer le prix d'émission dans la limite de 10% du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale en vertu des délégations décidées aux termes des 14 ^{ème} et 15 ^{ème} résolutions ci-dessus (17 ^{ème} résolution)	26 mois / 19 août 2020	Dans la limite de 10% du capital social	Le conseil n'a pas fait usage de cette autorisation.

	Durée de validité / date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Utilisation faite de la délégation
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une première catégorie de personnes (18 ^{ème} résolution)	18 mois /19 décembre 2019	2.534.750 € (10.139.000 actions) Montants non cumulatifs avec ceux visés ci-dessus	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une seconde catégorie de personnes (19 ^{ème} résolution)	18 mois /19 décembre 2019	2.534.750 € (10.139.000 actions) Montants non cumulatifs avec ceux visés ci-dessus	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personne dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres ou obligataire (20 ^{ème} résolution)	18 mois /19 décembre 2019	3.000.000 € (12.000.000 actions)	Par décision du 12 mars 2019, le directeur général, sur délégation du conseil d'administration du même jour a décidé l'émission de 12.000.000 BSA au profit de Nice & Green pour un prix global de 100 euros donnant droit à la souscription d'un nombre maximum de 12.000.000 actions à un prix d'émission égal à 95% de la moyenne des cours moyens pondérés par les volumes de 3 séances de bourse précédant la date de réception par la Société d'un avis d'exercice, sans que le prix d'exercice d'un BSA ne puisse être inférieur ni à la valeur nominale d'une action de la Société.
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières avec suppression du droit préférentiel de	18 mois /19 décembre 2019	1.267.250 € (5.069.000 actions) Montants non cumulatifs avec ceux visés ci-dessus	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.

	Durée de validité / date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Utilisation faite de la délégation
souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personne dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres ou obligataire (21 ^{ème} résolution)			
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social, dans les limites de 10 % du capital pour rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de société tierces en dehors d'une offre publique d'échange (22 ^{ème} résolution)	26 mois / 19 août 2020	10% du capital social	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Autorisation à donner au conseil d'administration de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre en substitution du paiement en numéraire d'une partie de la rémunération variable des intéressés au titre de l'exercice 2017 (25 ^{ème} résolution)	38 mois / 19 août 2021	300.000 actions représentant un montant nominal maximum de 75.000 euros	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Autorisation à donner au conseil d'administration de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre (26 ^{ème} résolution)	38 mois / 19 août 2021	435.000 actions représentant un montant nominal maximum de 108.750 euros	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Autorisation à conférer au conseil d'administration en vue de consentir des options de souscriptions d'actions ou des options d'achat d'actions (27 ^{ème} résolution)	38 mois / 19 août 2021	970.000 options représentant un montant nominal maximum de 227.500 euros	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration à l'effet d'émettre un nombre maximum de 360.000 bons de souscription d'actions (BSA) au profit des membres du conseil d'administration en fonction à la date d'attribution des BSA non-salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales et personnes liées par un contrat de	18 mois / 19 décembre 2019	360.000 BSA représentant un montant nominal maximum de 90.000 euros	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.

	Durée de validité / date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Utilisation faite de la délégation
services ou de consultant à la Société ou l'une de ses filiales (28 ^{ème} résolution)			

19.1.6 INFORMATIONS SUR LE CAPITAL DE TOUT MEMBRE DU GROUPE AUQUEL LA SOCIETE SERAIT PARTIE FAISANT L'OBJET D'UNE OPTION OU D'UN ACCORD CONDITIONNEL OU INCONDITIONNEL PREVOYANT DE LE PLACER SOUS OPTION

Néant.

19.1.7 HISTORIQUE DU CAPITAL SOCIAL

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 (€)
22/06/2017	Placement privé	3 529 411	882 352,75	14 117 644	12 643 203,75	50 572 815	0,25
28/07/2017	Acquisition d'actions gratuites	117 150	29 287,50	-	12 672 491,25	50 689 965	0,25
20/12/2017	Exercice d'options de souscription d'actions	5 688	1 422	18 996,72	12 673 913,25	50 695 653	0,25
27/07/2018	Acquisition d'actions gratuites	196 856	49 214	-	12 723 127,25	50 892 509	0,25
25/10/2018	Exercice de bons de souscription d'actions émis dans le cadre d'une ligne de financement en actions	2 283 866	570 966,50	2 329 033,50	13 294 093,75	53 176 375	0,25
12/03/2019	Exercice de bons de souscription d'actions émis dans le cadre d'une ligne de financement en actions et acquisition d'actions gratuites	1 640 013	410 003,25	1 030 133	13 704 097	54 816 388	0,25
25/07/2019	Exercice de bons de souscription d'actions émis dans le cadre d'une ligne de financement en actions et acquisition d'actions gratuites	1 739 038	434 759,50	735 722,52	14 138 859,50	56 555 426	0,25
9/10/2019	Exercice de bons de souscription d'actions émis dans le cadre d'une ligne de financement en	1 962 425	490 606,25	684 093,63	14 629 462,75	58 517 851	0,25

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 (€)
	actions et acquisition d'actions gratuites						
17/12/2019	Exercice de bons de souscription d'actions émis dans le cadre d'une ligne de financement en actions	2 600 000	650 000	687 345	15 279 462,75	61 117 851	0,25
17/04/2020	Exercice de bons de souscription d'actions émis dans le cadre d'une ligne de financement en actions et acquisition d'actions gratuites	6 344 383	1 586 095,75	1 356 451,25	16 865 558,50	67 462 234	0,25

Le tableau ci-après détaille les émissions d'actions nouvelles au cours de l'exercice 2019 dans le cadre des lignes de financement en fonds propres (i) mise en place le 15 juin 2018 jusqu'en mai 2019 inclus, puis (ii) mise en place le 7 juin 2019 ensuite.

Date d'émission	Nombre d'actions	Prix d'exercice (€)
04/01/2019 (i)	120 000	0,8447
07/01/2019	380 000	0,8848
16/01/2019	50 000	0,9611
28/01/2019	100 000	0,882
31/01/2019	50 000	0,8686
05/02/2019	100 000	0,8604
11/02/2019	100 000	0,8525
14/02/2019	100 000	0,8484
18/02/2019	100 000	0,8557
25/02/2019	100 000	0,8521
27/02/2019	100 000	0,8526
05/03/2019	117 800	0,8489
13/03/2019	117 870	0,8484
19/03/2019	118 638	0,8429
27/03/2019	123 275	0,8112
01/04/2019	125 035	0,7998
04/04/2019	128 387	0,7789
09/04/2019	129 871	0,77
21/05/2019	55 258	0,7836
20/06/2019 (ii)	100 000	0,7423
24/06/2019	100 000	0,7441
01/07/2019	100 000	0,7253
01/07/2019	100 000	0,7223

Date d'émission	Nombre d'actions	Prix d'exercice (€)
05/07/2019	100 000	0,7558
17/07/2019	100 000	0,7302
25/07/2019	150 000	0,6951
09/08/2019	150 000	0,6678
12/08/2019	99 925	0,6683
20/08/2019	150 000	0,6344
21/08/2019	64 786	0,6425
21/08/2019	85 214	0,6425
28/08/2019	150 000	0,6394
02/09/2019	150 000	0,6298
10/09/2019	200 000	0,6151
13/09/2019	100 000	0,6075
17/09/2019	150 000	0,5999
19/09/2019	200 000	0,5978
27/09/2019	150 000	0,5842
09/10/2019	150 000	0,5308
15/10/2019	89 306	0,4961
15/10/2019	110 694	0,4961
16/10/2019	200 000	0,5073
23/10/2019	150 000	0,5297
31/10/2019	200 000	0,5068
04/11/2019	200 000	0,4995
12/11/2019	200 000	0,5245
14/11/2019	300 000	0,526
25/11/2019	200 000	0,5283
26/11/2019	84 613	0,5265
26/11/2019	115 387	0,5265
05/12/2019	100 000	0,5055
06/12/2019	100 000	0,5018
11/12/2019	200 000	0,5061
12/12/2019	200 000	0,5036
31/12/2019	200 000	0,4922
Total 2019	7 416 059	0,6587⁽¹⁾

⁽¹⁾ Moyenne pondérée

19.2 ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

19.2.1 OBJET SOCIAL (ARTICLE 2 DES STATUTS)

La Société a pour objet en France et à l'étranger :

- La conception, la recherche et le développement de produits destinés à la santé depuis la création jusqu'à l'obtention des autorisations de mise sur le marché, et toutes opérations s'y rattachant ;
- L'acquisition, le dépôt, l'obtention, la cession et la concession de tous brevets, de toutes marques, de toutes licences, de tous procédés d'utilisation ;
- La prise de participation ou d'intérêts dans toutes sociétés ou entreprises créées ou à créer, françaises ou étrangères, ayant ou non un objet similaire à celui de la Société ;

- La prestation de services, le Conseil, la recherche, le développement et le marketing dans le domaine de la santé ; et,
- plus généralement, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, civiles, mobilières ou immobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'un des objets visés ci-dessus ou à tous objets similaires ou connexes et pouvant être utiles à la réalisation et au développement des affaires de la Société.

19.2.2 DROITS, PRIVILEGES ET RESTRICTIONS ATTACHES A CHAQUE CATEGORIE D' ACTIONS

Néant.

19.2.3 DISPOSITIONS AYANT POUR EFFET DE RETARDER, DE DIFFERER OU D'EMPECHER UN CHANGEMENT DE CONTROLE.

Les statuts de la Société ne contiennent pas de dispositifs permettant de retarder, différer ou empêcher un changement de contrôle.

20. CONTRATS IMPORTANTS

20.1 ENGAGEMENTS RESULTANT DE L'ACQUISITION DE DNA THERAPEUTICS

Le 25 mars 2016, Onxeo a annoncé la réalisation définitive de l'acquisition de la société DNA Therapeutics avec transmission universelle de patrimoine. Onxeo a acquis DNA Therapeutics pour un montant initial de 1,7 million d'euros, payé en actions, se traduisant par l'émission de 553 819 actions nouvelles Onxeo à un prix égal à la moyenne pondérée du cours de bourse ONXEO sur le marché Euronext Paris sur les trente séances précédant le 29 février 2016. Une rémunération additionnelle d'un million d'euros sera versée en actions Onxeo ou en numéraire, à la discrétion d'Onxeo, lorsque le produit entrera en phase 2 dans une des indications sélectionnées. Il est également prévu le versement de royalties sur ventes en cas de commercialisation du produit, pour une valeur pouvant atteindre 25 millions d'euros par indication.

Contrats entre Onxeo et l'Institut Curie sur la technologie Dbait (AsiDNA™)

La société DNA Therapeutics, un spin-out de l'Institut Curie, du CNRS, Inserm Transfert et de l'Université Paris Sud a conclu avec ces derniers les contrats suivants :

- Un contrat de collaboration de recherche entré en vigueur le 1^{er} janvier 2014 ;
- Un règlement de copropriété et d'exploitation entré en vigueur le 22 juin 2010 ;
- Un contrat de licence entré en vigueur le 4 avril 2008.

Onxeo est également devenue partie aux différents contrats précités en lieu et place de DNA Therapeutics. La technologie nommée Dbait qui a été développée est ainsi acquise par Onxeo par l'absorption de DNA Therapeutics.

- Le contrat de collaboration de recherche

Le contrat de collaboration de recherche entré en vigueur le 1er janvier 2014 encadre la réalisation d'un programme de recherche mené au sein de l'Institut Curie et d'Onxeo ((DNA Therapeutics) sur l'identification et développement des biomarqueurs d'une part, et sur l'étude d'association avec d'autres molécules anticancéreuse.

Le contrat de collaboration de recherche prévoit une copropriété entre les parties sur les résultats issus du programme de ce recherche. Les parts de copropriété sont réparties à hauteur de 50 % pour Onxeo et 50 % pour les organismes de recherche qui se répartissent entre eux cette quote-part.

- Le règlement de copropriété et d'exploitation

Un règlement de copropriété et d'exploitation entré en vigueur le 22 juin 2010 encadre les règles de la copropriété ainsi que les modalités de l'exploitation des brevets portant sur la technologie Dbait. Ce règlement de copropriété et d'exploitation des brevets sur la technologie Dbait prévoit au profit de la société Onxeo (DNA Therapeutics) un droit d'exploitation exclusif et mondial dans tout domaine thérapeutique. Ce droit d'exploitation comprend également un droit de concéder des licences. Ce contrat prévoit des paiements d'étapes et des royalties sur les ventes.

- Le contrat de licence

Un contrat de licence entré en vigueur le 4 avril 2008 prévoit l'octroi d'une licence exclusive des brevets de la technologies Dbait à Onxeo (DNA Therapeutics) pour faire de la recherche, fabriquer, faire fabriquer, utiliser et commercialiser les produits issues de cette technologie.

20.2 CONTRAT DE FABRICATION ET D'APPROVISIONNEMENT ENTRE ONXEO ET AVECIA

Onxeo a signé le 7 décembre 2016 un contrat-cadre de fabrication et approvisionnement avec la société Avecia pour la fabrication d'AsiDNA™ et OX401 pour ses lots cliniques. Il s'agit d'un fabricant spécialisé qui dispose d'une forte expertise dans la fabrication d'oligonucléotides.

Ce contrat-cadre prévoit la fabrication et la fourniture de produits à des fins d'essais cliniques conformément aux règles de Bonnes Pratiques de Fabrication ou « *Good Manufacturing Practices* » (ci-après « GMP ») et est conclu pour une période de trois (3) ans renouvelable par tacite reconduction chaque année.

Avecia s'engage à détenir et maintenir pendant la durée du contrat-cadre l'ensemble des autorisations requises en application de la législation sur la fabrication, et notamment le certificat GMP. Avecia s'engage également à procéder aux investissements nécessaires pour produire la quantité de Produits demandés par Onxeo pour répondre à ses besoins.

Chacune des parties reste propriétaire de sa propriété intellectuelle et/ou de son savoir-faire utilisés dans le cadre de la fabrication des Produits.

20.3 CONTRAT DE LICENCE ET DE COLLABORATION ENTRE ONXEO ET ACROTECH BIOPHARMA LLC SUR BELEODAQ®

Onxeo (TopoTarget) a signé le 2 février 2010 un contrat de licence et de collaboration avec la société Spectrum Pharmaceuticals pour l'exploitation du produit Beleodaq®. Ce contrat de licence prévoit différents paiements d'étape ainsi que des royalties sur les vente et octroie un droit d'exploitation exclusif dans les territoires suivants : USA, Canada, Mexique et Inde.

Début 2019, la société Spectrum Pharmaceuticals a annoncé la vente de son portefeuille de sept produits d'hématologie/oncologie approuvés par la FDA, y compris Beleodaq®, à la société Acrotech Biopharma LLC. Fin mars 2019, ce transfert d'activités a été enregistré auprès des autorités réglementaires et le contrat de licence et de collaboration signé le 2 février 2010 avec Spectrum a été cédé à la société Acrotech Biopharma LLC.

Le 6 avril 2020, Onxeo a conclu des accords (ci-après « les Accords ») avec Acrotech Biopharma LLC, (ci-après « Acrotech »), une filiale détenue à 100 % par Aurobindo Pharma, qui étendent les droits d'Acrotech sur belinostat à tous les territoires qui n'étaient pas déjà sous licence, et lui transfèrent la propriété intellectuelle et le savoir-faire concernant belinostat sous toutes ses formes.

Onxeo a reçu un paiement unique de 6,6 M\$ d'Acrotech en échange de ces droits.

Ce nouveau contrat accorde à Acrotech une licence libre de redevance pour la forme IV de belinostat dans tous les autres territoires. Dans le cadre de cette transaction, l'accord de licence actuel d'Onxeo avec Pint Pharma pour l'Amérique du Sud, ainsi que les contrats avec Clinigen plc et iQone pour le programme d'accès contrôlé dit « *Named Patient Program* » dans certains pays européens, et les accords connexes, ont également été transférés à Acrotech.

20.4 CONTRAT FINANCIER ENTRE ONXEO ET SWK HOLDINGS

Le 6 juin 2018, Onxeo, SWK Holdings et la SELARL Robin de Malet Fiduciaire ont conclu un contrat de fiducie-sureté et de fiducie-gestion. Aux termes de ce contrat, un patrimoine d'affection sous forme de fiducie-sureté a été créé afin de transférer la pleine propriété des créances mise en fiducie sur le produit Beleodaq® au bénéfice de SWK Holdings.

Le contrat prévoit qu'Onxeo émet des obligations pour un montant de 7,5 millions de dollars, intégralement souscrite par SWK Holdings, qui percevra directement les paiements sur les redevances et les ventes futures issues de la commercialisation de Beleodaq® dues par Spectrum Pharmaceuticals (dorénavant par Acrotech Biopharma LLC) à Onxeo, à concurrence d'un montant total de 13,5 millions de dollars, incluant une prime de remboursement de 6 millions de dollars.

20.5 CONTRAT DE RECHERCHE CLINIQUE AVEC GUSTAVE ROUSSY

Le 27 janvier 2020, Onxeo a signé un contrat de recherche clinique avec Gustave Roussy pour mener un essai clinique de phase 1b/2 appelé « REVocan ». Cette étude dont l'IGR est promoteur porte sur l'évaluation de l'effet d'AsiDNA™ sur la résistance acquise au niraparib, un inhibiteur de PARP, dans le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire en récidive.

Aux termes de ce contrat, Gustave Roussy, en tant que promoteur est propriétaire de la base de données, des données cliniques et des résultats générés dans le cadre de cette étude. En considération de la fourniture du produit et du financement apporté dans cette étude, Gustave Roussy octroie à Onxeo un droit exclusif et mondial d'utiliser et d'exploiter les résultats issus de cette étude dans l'objectif :

- de développer et procéder aux enregistrements nécessaires du produit auprès des autorités réglementaires ;
- de réaliser des due diligence dans des discussions business et de fusions et acquisitions.

De plus, Onxeo dispose d'une option de licence pour l'utilisation de la base de données, après pseudonymisation de cette dernière.

20.6 ACCORD DE REGLEMENT AMIABLE AVEC LES SOCIETES SPEPHARM ET SPEBIO

Le 11 février Onxeo a conclu un accord en vue du règlement amiable (ci-après l'« Accord de règlement ») des procédures résiduelles dans le litige opposant depuis 2009 Onxeo, d'une part, à SpePharm et SpeBio B.V., d'autre part. SpeBio B.V. est une joint-venture dirigée par SpePharm qui était dédiée à l'exploitation en Europe de Loramyc®, un produit cédé par Onxeo à Vectans Pharma en juillet 2017.

Deux procédures résiduelles restaient en suspens depuis la décision de la Cour d'appel de Paris en décembre 2018. D'une part, Onxeo avait formé un pourvoi de cette décision devant la Cour de cassation. D'autre part, la procédure engagée auprès de la Cour internationale d'arbitrage de la Chambre de commerce internationale (CCI), qui avait été suspendue dans l'attente des décisions des juridictions françaises, avait repris.

L'Accord de règlement comprend le renoncement immédiat, complet et final à ces deux dernières actions en cours, ainsi qu'à toutes revendications ou causes d'action futures entre les parties en lien avec leurs désaccords passés.

En contrepartie, Onxeo cède immédiatement à SpePharm à leur valeur nominale les parts qu'elle détient dans SpeBio, lui transférant ainsi sa part des liquidités de la joint-venture d'un montant d'environ 3,5 millions d'euros, et versera 15 à 20% des montants nets à percevoir dans le cadre d'accords commerciaux futurs relatifs aux actifs de R&D d'Onxeo, pour un montant total cumulé de 6 millions d'euros dans un délai de 4 ans.

La signature de cet accord a les impacts suivants dans les comptes consolidés au titre de l'exercice 2019 :

- La comptabilisation d'une provision pour dépréciation des titres mis en équivalence d'un montant de 3,6 millions d'euros, en conséquence de la cession des actions SpeBio à leur valeur nominale.
- La comptabilisation d'une provision pour risques de 6 millions d'euros, correspondant aux versements additionnels liés aux futurs accords de licence du Groupe.

La charge totale sera inscrite au poste « autres produits et charges opérationnels ».

21. DOCUMENTS DISPONIBLES

Des exemplaires du présent Document d'enregistrement universel sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 49 boulevard du général Martial Valin – 75015 Paris – France.

Consultation des documents

Les documents sociaux suivants peuvent être consultés au siège social de la Société (une copie peut être obtenue) :

- l'acte constitutif, les statuts, les procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société ;
- tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la Société, dont une partie est incluse ou visée dans le Document d'enregistrement universel ; et
- les informations financières historiques de la Société pour chacun des deux exercices précédant la publication du Document d'enregistrement universel.

L'information réglementée et les derniers statuts à jour de la Société sont disponibles sur le site Internet d'Onxeo à l'adresse suivante : www.onxeo.com.

22. GLOSSAIRE

MOTS	DÉFINITIONS
ALK	<i>Anaplastic lymphoma kinase</i> : Enzyme kinase du lymphome anaplasique, dont le gène est responsable d'environ 3 à 5 % des cancers du poumon non à petites cellules
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché.
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques : Ensemble des mesures assurant la qualité des essais cliniques.
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication : Partie de l'assurance de la qualité pharmaceutique qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à l'usage prévu et en conformité avec les spécifications de ces médicaments.
BSA	Bons de Souscription d'Actions.
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique.
CRO	<i>Contract Research Organization</i> – Organisation de recherche sous contrat.
CMO	<i>Contract Manufacturing Organization</i> – Organisation de fabrication sous contrat
DDR (DNA Damage Response)	Réponse aux dommages de l'ADN : terme général désignant les nombreuses réponses cellulaires aux dommages causés à l'ADN.
DLT	<i>Dose-limiting toxicity</i> : Toxicité limitant la dose
DSMB	<i>Data Safety and Monitoring Board</i> . comité d'experts internationaux se réunissant tous les 6 mois et/ou après le recrutement des 25 premiers patients pour l'étude ReLive, afin d'évaluer les données de tolérance des patients inclus dans l'étude et de recommander d'éventuelles modifications du protocole.
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i> : récepteur du facteur de croissance épidermique, enzyme impliquée dans la division cellulaire. Sa surexpression est associée au développement d'une grande variété de tumeurs.
EMA	<i>European Medicines Agency</i> – Agence Européenne du Médicament.
Essai clinique	Tout essai systématique d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires malades ou sains, afin de mettre en évidence ou à vérifier les effets, d'identifier tout effet indésirable, d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'extraction pour établir l'efficacité et la sécurité d'emploi du médicament en question.
Étude pharmacocinétique	Paramètres de cinétique du médicament étudiés dans différents compartiments (le sang, les tissus). Abréviation courante : PK
Étude pharmacodynamique	Étude des doses efficaces et de la durée d'efficacité thérapeutique. Abréviation courante : PD
Étude randomisée	Étude dans laquelle les patients sélectionnés sont répartis de façon aléatoire entre les différents groupes étudiés.
Étude pivotale	Étude clinique servant à l'enregistrement d'un médicament.
Événement indésirable	Toute manifestation nocive et non voulue subie par une personne participant à un essai clinique, qu'elle soit considérée ou non comme liée au(x) médicament(s) de l'essai et quelle que soit la cause de cette manifestation.
Événement indésirable grave	Un événement indésirable grave est un événement indésirable ayant pu contribuer à la survenue d'un décès, susceptible de mettre la vie de la personne en danger qui entraîne une invalidité ou une incapacité, ou qui provoque ou prolonge une hospitalisation.
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> - Agence américaine d'enregistrement des médicaments.
ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> – Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain.
IFRS	<i>International Financial Reporting Standards</i> – Normes de comptabilité internationale telles qu'adoptées par la communauté européenne.
IND	<i>Investigational New Drug</i> – Demande d'autorisation de démarrage d'essai clinique auprès de la FDA pour les nouveaux médicaments innovants.
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

MOTS	DÉFINITIONS
Investigateur	Personne physique qui dirige et surveille la réalisation de l'essai ; elle est responsable de la protection, de la santé et du bien-être des personnes qui se prêtent à l'essai. L'investigateur est un médecin justifiant d'une expérience appropriée. Lorsqu'un essai est confié à plusieurs investigateurs, un investigateur coordonnateur est désigné par le promoteur (investigateur principal).
In vivo	Manipulation effectuée dans le corps du patient ou de l'animal (par opposition à in vitro , réalisé sur des cellules en laboratoire)
Médicament	Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions organiques.
MTD	<i>Maximum Tolerated Dose</i> : Dose maximum tolérée
Observance	Adhésion du patient à son traitement (bon suivi thérapeutique).
PARP - PARPi	PARP (poly(ADP-ribose) polymérase) est une enzyme impliquée dans la réparation de l'ADN, en particulier au stade du signalisation d'un dommage. Les inhibiteurs de PARP (PARPi) sont des thérapies ciblées visant spécifiquement cette enzyme.
PCT	<i>Patent Cooperation Treaty</i> – Traité de coopération en matière de brevets. Le PCT est un traité international qui prévoit une procédure de dépôt normalisée pour l'obtention de brevets étrangers dans les pays signataires.
Phase 1	Cette phase correspond aux premiers essais cliniques. Elle doit évaluer la tolérance du médicament sur un petit nombre de sujets volontaires et permettre de réaliser les premières études sur le devenir du médicament dans l'organisme.
Phase 2	Cette phase est souvent divisée en deux sous-phases. La phase 2a qui a comme objectif d'étudier les effets du médicament sur un petit nombre de sujets volontaires et de compléter les études de pharmacocinétique. La phase 2b doit évaluer la tolérance (effets indésirables) et l'efficacité du médicament sur un nombre limité de malades et déterminer la posologie.
Phase 3	Cette phase a pour objectif de confirmer et compléter les résultats relatifs à l'efficacité et à la tolérance du médicament sur un nombre suffisant de malades. Elle doit aussi permettre d'étudier les effets indésirables et d'évaluer le bilan efficacité/sécurité, vis-à-vis d'un traitement de référence.
Promoteur	Personne physique ou morale qui prend l'initiative d'un essai clinique et qui assume la responsabilité du lancement et de la gestion.
Protocole	Document décrivant la justification, les objectifs, la méthodologie et les méthodes statistiques d'un essai, et qui précise les conditions dans lesquelles cet essai doit être réalisé et géré.
Recombinaison homologue	Au sens large, la recombinaison homologue est le mécanisme qui cause l'échange entre molécules d'ADN. La recombinaison homologue est initiée par une cassure double-brin de l'ADN
Recherche biomédicale	Essai ou expérimentation organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.
STING	Stimulateur de gènes d'interféron. La voie STING a le potentiel de susciter ou de stimuler les réponses immunitaires innées et adaptatives, qui sont toutes deux essentielles dans l'immunothérapie du cancer.
Suivi de la réponse immune	Ensemble des techniques permettant de suivre l'induction et la cinétique de la réponse immune. Dans le cas de l'immunothérapie, le suivi des réponses T (médiées par les lymphocytes T) est particulièrement pertinent.
SO	<i>Stock option</i> – Options de souscription ou d'achat d'actions.
Tyrosine kinase, TK, TKI	Les tyrosine kinases (TK) sont des enzymes qui jouent un rôle dans la communication, le développement, la division et la croissance des cellules. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) sont ses thérapies ciblées qui, soit inhibent directement la protéine, soit se fixent sur son récepteur pour empêcher l'activation par la tyrosine kinase.

23. TABLE DE CONCORDANCE DU RAPPORT FINANCIER ANNUEL

Sont annexés et font partie intégrante du présent Document d'enregistrement universel le rapport de gestion de l'exercice 2019 incluant le rapport sur le gouvernement d'entreprise (section 24.1), les comptes sociaux établis en normes françaises pour l'exercice clos le 31 décembre 2019 (section 24.1) et le rapport afférent des commissaires aux comptes (section 24.3). Les comptes consolidés établis selon les normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2019 se trouvent en section 18.1 du présent Document d'enregistrement universel, conformément à l'annexe I du règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission du 14 mars 2019.

Afin de faciliter la lecture du Document d'enregistrement universel, la table de concordance ci-après permet d'identifier, dans le Document d'enregistrement universel, les informations qui constituent le rapport financier annuel devant être publié par les sociétés cotées conformément aux articles L. 451-1-2 du Code monétaire et financier et 222-3 du Règlement général de l'AMF.

RAPPORT FINANCIER ANNUEL	SECTIONS (PAGES)
1. Attestation de la personne responsable	1.1 (p. 9)
2. Comptes sociaux - normes françaises	24.2 (p. 251)
3. Comptes consolidés - normes IFRS	18.1 (p. 120)
4. Rapport de gestion annuel	Voir ci-dessous
5. Rapport sur le gouvernement d'entreprise	Voir ci-dessous
6. Communication relative aux honoraires des commissaires aux comptes	18.1 – note 22 (p. 157)
7. Rapports des commissaires aux comptes sur les comptes annuels :	
• aux normes IFRS	18.2 (p. 158)
• aux normes françaises	24.2 (p. 277)
RAPPORT DE GESTION ANNUEL	SECTIONS (PAGES)
Le rapport de gestion incluant le rapport sur le gouvernement d'entreprise figure dans son intégralité en annexe du présent Document d'enregistrement universel	24.1 (p.186)

24. ANNEXES

24.1 RAPPORT DE GESTION INCLUANT LE RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2019

I - RAPPORT DE GESTION

1.	SITUATION ET EVOLUTION DE L'ACTIVITE DE LA SOCIETE ET DU GROUPE AU COURS DE L'EXERCICE	189
1.1.	Périmètre du Groupe	189
1.2.	Évolution de l'activité et faits significatifs au cours de l'exercice	190
1.3.	Programmes en développement	190
1.4.	Financement	193
1.5.	Gouvernance	194
1.6.	Événements importants postérieurs au 31 décembre 2019	194
2.	PRESENTATION DES COMPTES SOCIAUX ET AFFECTATION DU RESULTAT D'ONXEO	197
2.1.	Examen des comptes et résultats	197
2.2.	Affectation du résultat	197
2.3.	Dépenses non déductibles fiscalement	198
2.4.	Tableau des résultats financiers	198
2.5.	Prises de participations et prises de contrôle à la clôture de l'exercice	198
2.6.	Mention relative aux délais de paiement	199
2.7.	Montant des prêts à moins de deux ans consentis par la Société	200
3.	PRESENTATION DES COMPTES CONSOLIDES DU GROUPE	200
4.	SITUATION FINANCIERE ET PRINCIPAUX RISQUES AUXQUELS LA SOCIETE EST CONFRONTEE	201
4.1.	Situation financière au regard du volume et de la complexité des affaires	201
4.2.	Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée	201
4.3.	Principaux litiges en cours	202
5.	ÉVOLUTION PREVISIBLE ET PERSPECTIVES D'AVENIR	202
5.1.	Principaux investissements pour l'avenir, politique de financement à venir	203
5.2.	Événements importants survenus depuis la clôture de l'exercice	203
6.	AUTRES INFORMATIONS CONCERNANT LE CAPITAL	204
6.1.	Participations croisées et actions d'autocontrôle	204
6.2.	Acquisition par la Société de ses propres actions au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019	204
7.	PARTICIPATION DES SALARIES AU CAPITAL SOCIAL	205

8.	OPERATIONS EFFECTUEES PAR LES DIRIGEANTS OU MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION SUR LES TITRES DE LA SOCIETE _____	206
9.	PROCEDURES DE GESTION DES RISQUES ET DE CONTROLE INTERNE MISES EN PLACE PAR ONXEO _____	206
9.1.	Composantes du dispositif de gestion des risques	206
9.2.	Principes généraux de contrôle interne	208
9.3.	Principales évolutions.....	211

II - RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

1.	COMPOSITION ET CONDITIONS DE PREPARATION ET ORGANISATION DES TRAVAUX DU CONSEIL _____	212
1.1.	Composition du conseil d'administration.....	212
1.2.	Missions du conseil d'administration	213
1.3.	Organisation et compte-rendu de l'activité du conseil au cours de l'exercice 2019	213
1.4.	Compte-rendu de l'activité du conseil	213
2.	MANDATS SOCIAUX ET REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX _____	218
2.1.	Mandats sociaux	218
2.2.	Rémunération des mandataires sociaux au cours de l'exercice 2019	224
2.3.	Politique de rémunération des mandataires sociaux au titre de l'exercice 2020	233
2.4.	Conventions visées à l'article L. 225-37-4, 2° du Code de commerce.....	233
3.	STRUCTURE DU CAPITAL DE LA SOCIETE _____	233
3.1.	Évolution du titre et autres informations concernant le capital	233
3.2.	Évolution du cours et volume de transaction	233
3.3.	Opérations réalisées sur le capital social au cours de l'année 2019 et capital social au 31 décembre 2019	234
3.4.	Répartition du capital social au 31 décembre 2019 et modifications intervenues au cours de l'exercice	238
4.	BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS, OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS ET ACTIONS GRATUITES RESERVEES AU PERSONNEL SALARIE ET AUX DIRIGEANTS DE LA SOCIETE _	239
4.1.	Bons de souscription d'actions	239
4.2.	Options de souscription d'actions	239
4.3.	Actions gratuites	239
5.	CAPITAL SUSCEPTIBLE D'ETRE SOUSCRIT PAR LES SALARIES ET LES DIRIGEANTS ET CAPITAL DILUE _____	239
6.	EXPOSE ET EXPLICATION DES ELEMENTS POUVANT AVOIR UNE INCIDENCE EN CAS D'OFFRE PUBLIQUE _____	241
	Annexe I – Résultats des cinq derniers exercices (comptes statutaires) _____	242

Annexe II – Tableau récapitulatif des délégations en matière d’augmentation de capital en cours de validité accordées par l’assemblée générale au conseil d’administration ____ 243

Annexe III – Politique de rémunération des mandataires sociaux au titre de l’exercice 2020 ____ 248

Ce rapport est établi en application des articles L. 225-100, L. 233-26 et L. 232-1 du Code de commerce et mis à la disposition des actionnaires. Il a notamment pour objet de présenter l'évolution de la situation financière d'Onxeo (dénommée ci-après la « Société ») et celle du groupe (dénommé ci-après le « Groupe »).

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 alinéa 6 du Code de commerce, est inclus dans le présent rapport de gestion le rapport sur le gouvernement d'entreprise (section II).

I - RAPPORT DE GESTION

1. SITUATION ET EVOLUTION DE L'ACTIVITE DE LA SOCIETE ET DU GROUPE AU COURS DE L'EXERCICE

Onxeo est une société de biotechnologie française au stade clinique qui développe de nouveaux médicaments contre le cancer en ciblant les fonctions de l'ADN tumoral par des mécanismes d'action uniques dans le domaine très recherché de la réponse aux dommages de l'ADN (*DDR – DNA Damage Response*).

La Société se concentre sur le développement de composés novateurs ou disruptifs depuis la recherche préclinique (dite translationnelle) jusqu'aux preuves de concept cliniques chez l'homme, ce qui représente son savoir-faire et son domaine d'expertise. Elle mène ainsi ses programmes jusqu'aux points d'inflexion les plus créateurs de valeur et attractifs pour de potentiels partenaires.

Onxeo est cotée sur les marchés Euronext Paris et Nasdaq Copenhagen.

Le portefeuille de la Société comprend :

- AsiDNA™, un inhibiteur first-in-class de la réparation des cassures de l'ADN tumoral, basé sur un mécanisme de leurre agoniste, sans équivalent dans le domaine du DDR, qui pourrait notamment permettre de lutter contre la résistance des tumeurs. AsiDNA™ a déjà été évalué avec succès dans un essai de phase 1 dans le mélanome métastatique par administration locale, puis a fait la preuve de sa tolérance et de son activité par voie systémique (IV) dans les tumeurs solides dans l'essai de phase 1 DR11V. Il est actuellement en cours de développement clinique, notamment en association avec la chimiothérapie ou avec des thérapies ciblées comme les inhibiteurs de PARP.
- platON™, la plate-forme d'oligonucléotides leurres d'Onxeo. PlatON™ a vocation à élargir le portefeuille de produits de la Société en générant de nouveaux composés basés sur ce même mécanisme de leurre et en capitalisant sur l'expertise que la Société a développée sur ce type d'oligonucléotides.
- Un nouveau composé, OX401, est entré en phase préclinique au 1er semestre 2019. Il se positionne comme un inhibiteur de PARP de nouvelle génération, conçu pour ne pas induire de résistance et pour activer la réponse immunitaire.
- belinostat, un inhibiteur d'HDAC (épigénétique) qui dispose déjà d'une approbation conditionnelle de la FDA pour le traitement de 2ème ligne des patients atteints de lymphome à cellules T périphériques et est commercialisé aux États-Unis par Acrotech Biopharma LLC dans cette indication sous le nom de Beleodaq®.

Ce portefeuille, au travers d'approches thérapeutiques innovantes et à forte valeur scientifique, positionne Onxeo comme un acteur clé dans un des domaines les plus recherchés en oncologie.

1.1. PERIMETRE DU GROUPE

Le Groupe comprend la Société qui concentre l'essentiel de l'activité, et ses filiales dont la plupart ont une activité limitée:

- Onxeo US

- Topotarget UK
- BioAlliance Pharma Switzerland
- Topotarget Switzerland
- SpeBio B.V. (filiale détenue à 50% avec SpePharm)

1.2. ÉVOLUTION DE L'ACTIVITE ET FAITS SIGNIFICATIFS AU COURS DE L'EXERCICE

En 2019, les programmes de développement du Groupe, ont avancé de manière significative et conformément aux prévisions, avec notamment la finalisation de l'étude de Phase 1 d'AsiDNA™ administré par voie systémique (DRIIV-1), l'initiation de l'étude DRIIV-1b d'AsiDNA™ en association avec la chimiothérapie, dont la première cohorte a déjà montré des signes encourageants, notamment en termes de durée de stabilisation de la maladie, et l'entrée dans le portefeuille d'OX401, composé innovant à l'intersection des domaines de la réponse aux dommages de l'ADN et de l'immunothérapie.

Les principales avancées opérationnelles et les changements organisationnels du Groupe au cours de l'exercice 2019 sont détaillés ci-après.

1.3. PROGRAMMES EN DEVELOPPEMENT

1.3.1 ASIDNA™

AsiDNA™ positionne le Groupe sur un nouveau domaine à l'avant-garde de la recherche scientifique et clinique en oncologie, celui de la réponse aux dommages de l'ADN tumoral (DDR : DNA Damage Response).

La réponse aux dommages de l'ADN est constituée d'un réseau de voies cellulaires qui détectent, signalent et réparent les lésions de l'ADN. Des protéines surveillent l'intégrité de l'ADN et peuvent activer des points de contrôle du cycle cellulaire et des voies de réparation en réponse aux lésions, afin de prévenir la génération de mutations potentiellement délétères.

Appliqué à l'oncologie, ce nouveau domaine de recherche vise à affaiblir ou bloquer la capacité des cellules tumorales à réparer les dommages subis par leur ADN, soit naturellement, soit sous l'effet de traitements cytotoxiques. Les cellules tumorales sont en effet beaucoup plus dépendantes des mécanismes de réparation de leur ADN que les cellules saines, du fait de leur prolifération incontrôlée.

AsiDNA™ est un produit first-in class du domaine du DDR. Il interfère avec la réparation de l'ADN tumoral par un mécanisme de leurre très original, issu des travaux de recherche de l'Institut Curie.

Le produit est composé d'un fragment d'ADN double brin qui se comporte comme un fragment d'ADN tumoral endommagé et provoque une hyper-activation des voies de réparation (mécanisme d'agoniste) et un détournement puis une séquestration des protéines de réparation (mécanisme de leurre). AsiDNA™ induit ainsi une inhibition de la réparation de l'ADN et un épuisement des voies de réparation de la cellule tumorale qui poursuit néanmoins son cycle de réplication, mais avec un ADN endommagé, ce qui conduit à la mort cellulaire. AsiDNA™ vise spécifiquement les cellules tumorales : les études précliniques et cliniques conduites à ce jour ont montré qu'il n'avait pas d'effet sur les cellules saines, ce qui suggère un profil de sécurité favorable, confirmé chez l'homme après administration par voie systémique dans l'étude multicentrique DRIIV-1.

Il est particulièrement intéressant de noter que, contrairement aux produits ciblés qui inhibent une protéine ou une voie spécifique, comme les inhibiteurs de PARP (PARPi), AsiDNA™ interfère avec l'ensemble des voies de réparation. Agissant en amont de multiples voies, il n'inhibe pas une ou plusieurs protéines de réparation mais au contraire les capture et les hyperactive, désorganisant de ce fait la cascade de réparation dans son ensemble. Ainsi, il ne provoque pas de mécanismes de résistance au traitement anticancéreux, auxquels sont confrontés l'ensemble des thérapies ciblées utilisées aujourd'hui en oncologie. Cette résistance conduit à des échecs thérapeutiques après plusieurs cycles de traitement.

Il s'agit d'un facteur de différenciation important qui permet d'envisager son utilisation en combinaison avec d'autres agents endommageant l'ADN tumoral comme la radiothérapie et la chimiothérapie, ou encore en

association avec des inhibiteurs d'une voie de réparation spécifique comme les inhibiteurs de PARP (PARPi), pour accroître de manière significative leur efficacité, notamment en abrogeant la résistance à ces traitements.

Le Groupe a activement poursuivi en 2019 le développement préclinique et clinique de ce candidat phare par voie systémique, en monothérapie comme en combinaison avec d'autres traitements dans divers types de tumeurs solides, et a franchi plusieurs étapes majeures :

Dans le développement clinique d'AsiDNA™

- OnxeO a annoncé le 28 mai 2019 des résultats finaux positifs de l'étude de phase 1 DRIIV-1 (DNA Repair Inhibitor administered IntraVenously) d'AsiDNA™ dans les tumeurs solides avancées avec l'atteinte des principaux critères de tolérance et d'activité, et la confirmation des résultats préliminaires annoncés en novembre 2018 : profil de tolérance favorable, dose maximale tolérée non atteinte, dose optimale active de 600 mg déterminée. Dans cette étude de phase 1 en monothérapie, AsiDNA™ a induit une forte activation intratumorale de sa cible DNA-PK confirmant ainsi son mécanisme d'action chez l'homme par voie systémique.
 - > Ces résultats ont été présentés le 27 octobre 2019 par l'investigateur principal de l'étude, le Pr C. Le Tourneau de l'Institut Curie, au Congrès international sur les cibles moléculaires et les thérapeutiques anticancéreuses de l'AACR-NCI-EORTC, à Boston (États-Unis), lors d'une session de posters⁴¹.
- Le 6 mai 2019, la Société a annoncé le traitement du premier patient de **DRIIV-1b**, étude de phase 1b d'AsiDNA™ en association avec des chimiothérapies. DRIIV-1b est une extension de la phase 1 DRIIV-1. Cette nouvelle étude vise à évaluer la tolérance et l'efficacité d'AsiDNA™ à la dose active de 600 mg en association avec le carboplatine seul et avec le carboplatine plus le paclitaxel sur un nombre maximum de 18 patients atteints de tumeurs solides éligibles à ces traitements (cancer du poumon, du sein, de l'ovaire, de la tête et cou ...).
 - > Le 18 septembre 2019, OnxeO a annoncé des résultats positifs de la première partie de l'étude DRIIV 1b, évaluant AsiDNA™ en association avec le carboplatine seul, et le démarrage de la seconde partie de l'étude évaluant l'association d'AsiDNA™ avec carboplatine et paclitaxel chez des patients multi-traités, atteints de tumeurs solides métastasées, et dont la maladie progressait à l'inclusion. Deux patients sur les trois traités présentaient une maladie stabilisée sans progression tumorale. La durée de cette stabilisation a été supérieure à celles observées lors des lignes de traitement antérieures, ce qui constitue un signal positif de synergie d'AsiDNA™ avec cette chimiothérapie. La tolérance satisfaisante de l'association a permis la poursuite de l'étude avec le démarrage d'une seconde partie évaluant AsiDNA™ en association avec carboplatine et paclitaxel, un protocole de référence dans le traitement de nombreux cancers. Des résultats préliminaires de cette deuxième cohorte de six patients sont attendus en 2020.

En R&D

- Le 3 janvier 2019, la Société a annoncé l'identification de biomarqueurs prédictifs pour AsiDNA™, son inhibiteur first-in-class de la réponse aux dommages de l'ADN (DDR), ce qui permet d'envisager des approches de médecine personnalisée, en monothérapie comme en association.
- Lors du Congrès annuel de l'AACR (American Association for Cancer Research), qui s'est tenu du 29 mars au 3 avril 2019 à Atlanta, États-Unis, la Société a présenté les résultats de cinq études précliniques démontrant le profil différencié d'AsiDNA™, inhibiteur first-in-class de la réponse aux dommages de l'ADN, renforçant son potentiel en clinique et mettant en évidence son mécanisme d'action unique :
 - AsiDNA™, un traitement ciblé sans résistance acquise
 - AsiDNA™ abroge la résistance acquise aux inhibiteurs de PARP
 - L'analyse moléculaire du mécanisme d'action d'AsiDNA™ apporte de nouveaux indices sur la régulation de la réponse aux dommages de l'ADN

⁴¹ <https://www.onxeo.com/wp-content/uploads/2019/10/2019-eortc-poster-driiv-clt.pdf>

- Développement d'une stratégie de sélection des patients basée sur les biomarqueurs pour le traitement par AsiDNA™ (en collaboration avec l'Institut Curie)
- AsiDNA™, un nouvel inhibiteur de la réparation de l'ADN pour sensibiliser des sous-types agressifs de médulloblastome (Institut Curie)
- Un article de recherche original, intitulé « Études précliniques comparant l'efficacité et la toxicité des inhibiteurs de réparation de l'ADN olaparib et AsiDNA dans le traitement de tumeurs résistantes au carboplatine » a été publié dans le journal scientifique *Frontiers in Oncology* en novembre 2019, montrant que les deux traitements sont efficaces mais que seul AsiDNA™ retarde la résistance au carboplatine sans en augmenter la toxicité, sur la base d'études précliniques in-vivo.

Dans l'obtention de nouveaux brevets

La Société poursuit une politique active de protection industrielle d'AsiDNA™, notamment pour ses associations potentielles les plus prometteuses, et a obtenu le 4 novembre 2019 une notification de délivrance de l'office américain des brevets et des marques pour un nouveau brevet protégeant l'association d'AsiDNA™ avec tout inhibiteur de PARP dans le traitement du cancer. Les données précliniques ont en effet constamment démontré la capacité d'AsiDNA™ à prévenir et abroger la résistance à ces agents, qui limite leur efficacité. L'étude de l'association d'AsiDNA™ à un inhibiteur de PARP fait ainsi partie des priorités de développement clinique pour 2020.

Le 14 octobre 2019, Onxeo a aussi reçu une notification d'intention de délivrance pour l'Europe d'un nouveau brevet qui protège en particulier AsiDNA™ et des composés apparentés ainsi que leur application dans le traitement du cancer seuls ou en association avec d'autres traitements endommageant l'ADN tumoral.

AsiDNA™ possède le potentiel d'être utilisé dans un large spectre d'associations et de multiples indications, que le Groupe souhaite valoriser au travers de partenariats pour générer, à court comme à long terme, de nombreux catalyseurs de croissance et de valeur pour le Groupe et ses actionnaires.

1.3.2 OX401

AsiDNA™ est le premier composé issu de platON™, la plateforme d'oligonucléotides leurres d'Onxeo.

PlatON™ est une plateforme de chimie permettant de construire de nouvelles molécules au moyen de trois composants : l'oligonucléotide (un fragment double brin d'ADN), un lien entre les deux brins pour assurer la stabilité du fragment, et un vecteur visant à favoriser la pénétration cellulaire (une molécule de cholestérol dans le cas d'AsiDNA™).

Onxeo dispose avec platON™ des moyens d'enrichir son portefeuille de candidats médicaments très innovants tout en capitalisant sur son expertise et la connaissance accumulée dans le domaine des oligonucléotides et des mécanismes de réparation de l'ADN depuis plusieurs années.

Le 20 juin 2019, Onxeo a ainsi annoncé l'entrée en préclinique d'OX401, un nouveau candidat optimisé issu de sa plateforme platON™. Basé sur la technologie exclusive de leurre agoniste d'Onxeo, OX401 se positionne à la fois sur le domaine de l'inhibition de la réponse aux dommages de l'ADN (DDR), en agissant sur les PARP, et sur celui de l'immuno-oncologie, en activant la voie STING.

OX401 a été optimisé pour être un inhibiteur de PARP de nouvelle génération, avec une absence de résistance acquise et une spécificité plus importante pour les cellules cancéreuses. Par ailleurs, OX401 est conçu pour induire une réponse immunitaire forte par activation de la voie STING. Les études précliniques d'OX401 in-vitro et in-vivo viseront notamment à valider son efficacité, seul et associé à un traitement par immunothérapie. Les résultats de ces études, attendus courant 2020, constitueront la preuve de concept préclinique de ce nouveau candidat.

Le Groupe est convaincu de l'important potentiel thérapeutique de sa technologie d'oligonucléotides leurres, notamment par interférence avec les signaux de réparation de l'ADN tumoral, et de l'innovation disruptive qu'elle représente, qui pourrait ouvrir la voie à un nouveau paradigme de traitement du cancer.

1.3.3 BELEODAQ® (BELINOSTAT)

Belinostat est un inhibiteur d'histones déacétylases (HDACi). Sous sa forme injectable, belinostat était commercialisé aux États-Unis par Spectrum Pharmaceuticals (SPPI) sous le nom de Beleodaq® depuis 2014 dans le cadre d'une approbation conditionnelle de la FDA pour le traitement de 2^{ème} ligne des patients atteints de lymphome à cellules T périphériques.

Le 1er mars 2019, Spectrum Pharmaceuticals (SPPI) a annoncé la conclusion de la vente de son portefeuille de sept produits d'hématologie/oncologie approuvés par la FDA, y compris Beleodaq®, à Acrotech Biopharma LLC, une filiale d'Aurobindo Pharma. Cette transaction n'a pas eu d'impact sur les activités et les résultats de Beleodaq® pour Onxeo en 2019.

Des informations détaillées sur les produits se trouvent en section 5 du Document d'enregistrement universel 2019 auquel est annexé le présent rapport de gestion.

1.4. FINANCEMENT

Utilisation de la ligne de financement en fonds propres mise en place le 15 juin 2018

La Société a mis en place le 15 juin 2018 une ligne de financement en fonds propres avec la société Nice & Green, au bénéfice de laquelle elle a émis 4,7 millions de bons de souscriptions d'action, conformément à l'autorisation donnée par l'assemblée générale du 24 mai 2017. À fin mai 2019, la totalité des bons avaient été exercés, procurant à la Société un produit net total de 4,6 millions d'euros, dont 1,9 millions d'euros sur le premier semestre 2019.

Nouvelle ligne de financements en fonds propres mise en place le 7 juin 2019

Afin de poursuivre activement les programmes de R&D selon le calendrier prévu, et agissant sur délégation du Conseil d'Administration et conformément à la 20^{ème} résolution de l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires du 19 juin 2018⁴², la Société a mis en place avec la Société Nice & Green le 7 juin 2019, une nouvelle ligne de financement en fonds propres par émission d'actions nouvelles sur une période de 12 mois. Un total de 12 millions de bons de souscriptions d'action a été émis au bénéfice de l'investisseur, correspondant à un maximum de 12 millions d'actions. Sur la base d'un cours théorique de l'action Onxeo de 0,5 euros, ce financement devrait étendre l'horizon de trésorerie de la société jusqu'au 3^{ème} trimestre 2020.

Les principales caractéristiques de cette ligne de financement en fonds propres sont décrites dans la note d'opération faisant partie du Prospectus sur lequel l'Autorité des marchés financiers (l'« AMF ») a apposé le visa n° 19-247 en date du 7 juin 2019. Le Prospectus est composé du document de référence 2018 d'Onxeo, enregistré auprès de l'AMF le 5 avril 2019 sous le numéro D.19-0282 et d'une note d'opération incluant le résumé du Prospectus.

Conformément aux termes de l'accord, Nice & Green, agissant en tant qu'investisseur spécialisé qui n'a pas vocation à demeurer au capital de la Société, s'est engagé, pour une période de 12 mois, à souscrire et exercer chaque mois à l'initiative d'Onxeo, un nombre de bons de souscription d'action correspondant à un financement mensuel de 850 milliers d'euros, dans la limite de 12 millions de bons attribués. Les actions seront émises sur la base de la moyenne des cours de bourse pondérée par les volumes sur les trois jours de bourse précédant chaque émission, diminuée d'une décote maximale de 5,0%.

Dans l'hypothèse d'une utilisation en totalité de cette ligne de financement⁴³, un actionnaire détenant 1,00% du capital d'Onxeo avant sa mise en place verrait sa participation passer à 0,82% du capital⁴⁴. Onxeo conserve la possibilité de suspendre les tirages ou de mettre fin à cet accord à tout moment. Les actions nouvelles émises dans le cadre de cet accord seront admises aux négociations sur Euronext Paris et Nasdaq Copenhagen.

⁴² Augmentation de capital réalisée avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres ou obligataire.

⁴³ Dans ce cas, 12 000 000 nouveaux titres seraient émis.

⁴⁴ Sur la base des 55 537 251 actions composant le capital social d'Onxeo à la date du Prospectus

Par ailleurs, Nice & Green et Onxeo ont convenu de la poursuite du programme d'intéressement qui consiste en l'attribution en numéraire au profit de la Société d'une quote-part de la plus-value éventuelle que Nice & Green viendrait à réaliser lors de la cession des actions résultant de l'exercice des BSA.

Les montants perçus et à percevoir dans le cadre de ces deux opérations de financement sont affectés principalement à la poursuite des programmes de R&D de la Société et plus particulièrement au financement du développement clinique d'AsiDNA™ en combinaison avec d'autres agents anti-cancéreux et aux premières phases du développement préclinique et pharmaceutique d'OX401, ainsi que plus généralement au financement de l'activité de la Société.

Au 31 décembre 2019, 5 199 925 bons avaient été exercés, procurant à la Société un produit net total de 3 millions d'euros.

Obtention d'un financement de l'État français et de la Région Île-de-France dans le cadre d'un appel à projet

Le 17 octobre 2019, Onxeo a annoncé avoir signé un contrat de collaboration avec l'État français et la Région Île-de-France dans le cadre du programme Innov'up Leader PIA (Programme d'investissement d'avenir) doté d'un financement de 495 milliers d'euros.

Le programme, financé à parité entre l'État et la Région, vise à accélérer l'émergence de futurs leaders sur leur marché, pouvant prétendre à une envergure internationale et porteurs de projets d'innovation de rupture.

Ce financement sera dédié au développement d'un candidat médicament issu de la plateforme platON™ visant de nouvelles cibles thérapeutiques d'immuno-oncologie. La somme de 495 milliers d'euros, accordée par les partenaires publics pour le co-financement, représente 50% du montant total du projet et est composée d'une subvention de 330 milliers d'euros et d'une avance remboursable de 165 milliers d'euros. Elle est versée en deux tranches dont un premier versement à la signature de 247,5 milliers d'euros, encaissé sur l'exercice 2019.

1.5. GOUVERNANCE

Le 22 mai 2019, l'assemblée générale ordinaire des actionnaires a renouvelé pour trois ans les mandats de Mme Danièle Guyot-Caparros, et de MM. Jean-Pierre Bizzari et Jean-Pierre Kinet.

Le mandat de M. Joseph Zakrzewski, président du conseil d'administration, venait à échéance lors de cette assemblée générale et n'a pas été renouvelé.

Mme Danièle Guyot-Caparros a été nommée présidente du conseil d'administration à l'issue de cette assemblée qui a renouvelé son mandat. Elle est administrateur indépendant d'Onxeo et présidente du comité d'audit depuis juin 2013 et assure, depuis octobre 2015, la fonction d'administrateur référent, en charge des bonnes pratiques de gouvernance.

À la date du présent document, le conseil d'administration est composé de 8 membres, 4 hommes et 4 femmes, dont 6 membres indépendants.

Les informations détaillées sur la gouvernance se trouvent en sections 12, 13 et 14 du Document d'enregistrement universel 2019 auquel le présent rapport de gestion est annexé.

1.6. ÉVÉNEMENTS IMPORTANTS POSTERIEURS AU 31 DECEMBRE 2019

1.6.1 ACCORD DE REGLEMENT AMIABLE AVEC LES SOCIETES SPEPHARM ET SPEBIO

Le 11 février 2020, Onxeo a conclu un accord en vue du règlement amiable (ci-après l'« Accord de règlement ») des procédures résiduelles dans le litige qui l'opposait depuis 2009 aux sociétés SpePharm et SpeBio B.V. Cette dernière est une joint-venture dirigée par SpePharm qui était dédiée à l'exploitation en Europe de Loramyc®, un produit cédé par Onxeo à Vectans Pharma en juillet 2017.

Deux procédures résiduelles restaient en suspens depuis la décision de la Cour d'appel de Paris en décembre 2018. D'une part, Onxeo avait formé un pourvoi de cette décision devant la Cour de cassation. D'autre part,

la procédure engagée auprès de la Cour internationale d'arbitrage de la Chambre de commerce internationale (CCI), qui avait été suspendue dans l'attente des décisions des juridictions françaises, avait repris.

L'Accord de règlement comprend le renoncement immédiat, complet et final à ces deux dernières actions en cours, ainsi qu'à toutes revendications ou causes d'action futures entre les parties en lien avec leurs désaccords passés.

En contrepartie, Onxeo cède immédiatement à SpePharm à leur valeur nominale les parts qu'elle détient dans SpeBio, lui transférant ainsi sa part des liquidités de la joint-venture d'un montant d'environ 3,5 millions d'euros, et versera 15 à 20% des montants nets à percevoir dans le cadre d'accords commerciaux futurs relatifs aux actifs de R&D d'Onxeo, pour un montant total cumulé de 6 millions d'euros dans un délai de 4 ans soit au plus tard le 31 janvier 2024.

La signature de cet accord postérieurement à la clôture 2019 a conduit à comptabiliser les provisions suivantes dans les comptes consolidés au 31 décembre 2019 :

- Une provision pour dépréciation des titres mis en équivalence d'un montant de 3,6 millions d'euros, en conséquence de la cession des actions SpeBio à leur valeur nominale.
- Une provision pour risques de 6 millions d'euros, correspondant aux versements additionnels liés aux futurs accords de licence du Groupe.

1.6.2 NOUVEL ACCORD AVEC LA SOCIETE ACROTECH BIOPHARMA LLC

Le 6 avril 2020, Onxeo a conclu des accords (ci-après « les Accords ») avec Acrotech Biopharma LLC, (ci-après « Acrotech »), une filiale détenue à 100 % par Aurobindo Pharma, qui étendent les droits d'Acrotech sur belinostat à tous les territoires qui n'étaient pas déjà sous licence, et lui transfèrent la propriété intellectuelle et le savoir-faire concernant belinostat sous toutes ses formes.

Onxeo a reçu un paiement unique de 6,6 M\$ d'Acrotech en échange de ces droits.

Ce nouveau contrat accorde à Acrotech une licence libre de redevance pour la forme IV de belinostat dans tous les autres territoires. Dans le cadre de cette transaction, l'accord de licence actuel d'Onxeo avec Pint Pharma pour l'Amérique du Sud, ainsi que les contrats avec Clinigen plc et iQone pour le programme d'accès contrôlé dit « *Named Patient Program* » dans certains pays européens, et les accords connexes, ont également été transférés à Acrotech.

Cet accord n'a aucune incidence sur l'accord de monétisation de redevances existant entre Onxeo et SWK Holdings, qui a été conclu en juin 2018, et ne concerne que les redevances et les paiements d'étape futurs sur les ventes de Beleodaq® dans les territoires initialement concédés sous licence à SPPI. Ces redevances et paiements d'étape continueront à être comptabilisées en chiffre d'affaires dans les comptes consolidés et à être affectés au remboursement des obligations détenues par SWK Holdings. Toute redevance ou tout paiement d'étape payable après remboursement des obligations reviendra à Acrotech.

Sur les 6,6 M\$ du contrat, un montant de 0,9 M€ sera utilisé pour payer les sommes dues en vertu de l'accord de règlement conclu avec SpePharm le 11 février 2020. Les fonds restants seront utilisés pour le programme de développement de médicaments dans le domaine de la réponse aux dommages de l'ADN de la Société et prolongeront la visibilité financière d'Onxeo jusqu'au deuxième trimestre 2021.

En conséquence de la transaction, Onxeo comptabilisera dans ses comptes consolidés au 31 décembre 2019 une provision pour dépréciation d'environ 13 M€, correspondant à la variation de la juste valeur des actifs incorporels de R&D relatifs au belinostat conformément aux normes IFRS.

1.6.3 SYNTHÈSE CHRONOLOGIQUE DES ÉVÉNEMENTS SIGNIFICATIFS DE L'EXERCICE 2019

3 janvier	Onxeo annonce l'identification de biomarqueurs prédictifs pour AsiDNA™™, son inhibiteur first-in-class de la réponse aux dommages de l'ADN
13 février	Onxeo présentera cinq études précliniques démontrant le profil unique d'AsiDNA™™ et illustrant son potentiel clinique en oncologie, au congrès annuel 2019 de l'Association Américaine de Recherche contre le Cancer
12 mars	Onxeo publie ses résultats annuels 2019 et fait le point sur ses activités
25 mars	Onxeo annonce la présentation de nouvelles données démontrant l'intérêt d'AsiDNA™™ au travers de 5 posters au congrès annuel 2019 de l'Association Américaine de Recherche contre le Cancer (AACR)
6 mai	Onxeo annonce le traitement du premier patient de DRIIV-1b, étude de phase 1b d'AsiDNA™™ en association avec des chimiothérapies
28 mai	Onxeo annonce les résultats finaux positifs de l'étude de phase 1 DRIIV-1 d'AsiDNA™™ dans les tumeurs solides avancées
7 juin	Onxeo renouvelle sa ligne de financement en fonds propres avec Nice & Green dans le cadre du financement de son activité et de sa stratégie
20 juin	Onxeo enrichit son portefeuille de produits avec OX401, un nouveau candidat optimisé qui entre en phase préclinique de preuve de concept
1 ^{er} juillet	Kepler Cheuvreux initie à l'achat la couverture d'Onxeo
25 juillet	Onxeo publie ses résultats financiers du 1 ^{er} semestre 2019 et fait le point sur ses activités
18 septembre	Onxeo annonce des résultats intermédiaires positifs de la première partie de l'étude DRIIV-1b évaluant AsiDNA™™ en association avec la chimiothérapie
14 octobre	Onxeo reçoit une notification d'intention de délivrance d'un nouveau brevet renforçant la protection en Europe des composés issus de sa plateforme platON™
15 octobre	Onxeo présentera les résultats finaux de l'étude de phase 1 DRIIV-1 d'AsiDNA™™ dans les tumeurs solides avancées au Congrès international sur les cibles moléculaires et les thérapeutiques anticancéreuses de l'AACR-NCI-EORTC
17 octobre	Onxeo, lauréat de l'appel à projets Innov'up Leader PIA, obtient un financement de 495 K€
4 novembre	Onxeo reçoit une notification de délivrance de l'Office américain des brevets et des marques pour un nouveau brevet protégeant l'association d'AsiDNA™™ avec tout inhibiteur de PARP dans le traitement du cancer
13 novembre	Onxeo annonce la publication des résultats d'une étude préclinique comparant l'efficacité et la toxicité d'olaparib et d'AsiDNA™™ dans le journal <i>Frontiers in Oncology</i>

Événements post-clôture

28 janvier	Onxeo présentera son inhibiteur de PARP de nouvelle génération, OX401, à l'occasion du PARP & DDR Inhibitors Summit 2020
29 janvier	Onxeo conclut un accord de recherche clinique avec Gustave Roussy pour mener un essai clinique d'AsiDNA™™ dans le traitement du cancer de l'ovaire en récurrence
11 février	Onxeo conclut un accord de règlement amiable avec SpePharm et SpeBio
27 février	Onxeo présentera OX401, inhibiteur de PARP de nouvelle génération, au congrès européen ESMO-TAT 2020
27 mars	Onxeo publiera ses résultats annuels 2019 le 17 avril 2020
6 avril	Onxeo reçoit 6,6 M\$ en contrepartie de la concession des droits exclusifs additionnels sur belinostat à Acrotech Biopharma LLC

Le texte intégral des communiqués peut être consulté sur le site internet de la Société (www.onxeo.com).

2. PRESENTATION DES COMPTES SOCIAUX ET AFFECTATION DU RESULTAT D'ONXEO

Les comptes annuels de la Société que nous soumettons à votre approbation ont été établis conformément aux règles de présentation et aux méthodes d'évaluation prévues par la réglementation en vigueur.

2.1. EXAMEN DES COMPTES ET RESULTATS

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019, la Société a réalisé un chiffre d'affaires d'un montant de 1 151 milliers d'euros contre 549 milliers d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2018. Ce chiffre d'affaires correspond principalement aux ventes de produits dans le cadre d'un programme d'accès contrôlé (*Managed Access*) - aussi appelé *Named Patient program* – pour Beleodaq®.

Les autres produits totalisent 3 165 milliers d'euros, contre 5 186 milliers d'euros enregistrés en 2018. Ce poste comprend une quote-part des montants reçus à la signature des accords de licence de commercialisation pour un montant de 348 milliers d'euros, étalés dans le temps, des redevances sur les ventes des partenaires en licence pour un montant de 2 053 milliers d'euros ainsi que des revenus de licence non récurrents pour un montant de 639 milliers d'euros perçus dans le cadre de l'accord avec la société Vectans Pharma.

Les charges d'exploitation de l'exercice écoulé s'élèvent à 15 193 milliers d'euros contre 16 463 milliers d'euros pour l'exercice 2018. Cette variation provient essentiellement d'une diminution de 1 052 milliers d'euros des autres achats et charges externes, liée à l'évolution des programmes de R&D et d'une manière générale à une maîtrise des frais généraux. Les frais de recherche et développement sur 2019 s'élèvent à 7 640 milliers d'euros.

Le résultat d'exploitation est une perte de (10 647) milliers d'euros, contre une perte de (7 800) milliers d'euros pour l'exercice 2018.

Le résultat financier est une perte de (2 046) milliers d'euros, contre une perte de (395) milliers d'euros pour l'exercice 2018. Cette perte provient pour l'essentiel de la charge d'intérêt de 1 037 milliers d'euros liée à l'emprunt obligataire avec la société SWK Holdings, ainsi que de la provision pour dépréciation des titres de la filiale Topotarget UK à hauteur de 715 milliers d'euros, provenant de la dépréciation des actifs de R&D liés à Beleodaq® dont la filiale détient une quote-part.

Le résultat courant avant impôts est une perte de (12 692) milliers d'euros contre une perte de (8 195) milliers d'euros pour l'exercice 2018.

Le résultat exceptionnel est une perte de (17 657) milliers d'euros, provenant principalement de la dépréciation des actifs de R&D liés à Beleodaq® à hauteur de 11 611 milliers d'euros, ainsi que de la dotation de la provision pour risques de 6 000 milliers d'euros relative au règlement du litige avec les sociétés SpePharm et SpeBio.

La Société a comptabilisé au titre de l'exercice 2019 un crédit d'impôt-recherche de 1 382 milliers d'euros.

En conséquence de ces différents postes de produits et charges, le résultat net de l'exercice est une perte de (28 968) milliers d'euros contre une perte de (12 955) milliers d'euros au titre de l'exercice 2018.

2.2. AFFECTATION DU RESULTAT

Nous vous proposons d'affecter la perte de l'exercice qui s'élève à 28 967 798 euros, en totalité au compte « Report à nouveau », qui serait ainsi porté de 12 955 413 euros à 41 923 211 euros.

Conformément aux dispositions de l'article 243 bis du Code général des impôts, nous vous rappelons qu'aucun dividende n'a été distribué au titre des trois exercices précédents.

2.3. DEPENSES NON DEDUCTIBLES FISCALEMENT

Conformément aux dispositions des articles 223 quater du Code général des impôts, nous vous précisons que durant l'exercice écoulé, aucune dépense non déductible du résultat fiscal n'a été exposée.

Par ailleurs, aucun des frais généraux visés aux articles 39-5 et 223 quinquies du Code général des impôts ne figurant pas sur le relevé spécial n'a été exposé.

2.4. TABLEAU DES RESULTATS FINANCIERS

Au présent rapport est joint en annexe I un tableau faisant apparaître les résultats de la Société au cours des cinq derniers exercices, conformément à l'article R. 225-102 al 2 du Code de commerce.

2.5. PRISES DE PARTICIPATIONS ET PRISES DE CONTROLE A LA CLOTURE DE L'EXERCICE

Conformément aux dispositions de l'article L. 233-6 du Code de commerce, nous vous indiquons qu'au cours de l'exercice écoulé, la Société n'a pris aucune participation dans une Société ayant son siège social en France.

2.6. MENTION RELATIVE AUX DELAIS DE PAIEMENT

Conformément aux dispositions de l'article L. 441-6-1 du Code de commerce, nous vous indiquons dans le tableau ci-après les délais de paiement des fournisseurs et de leurs clients de la Société pour les deux derniers exercices clos.

Factures reçues et émises non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu

	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	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)	0 jour	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)
(A) Tranches de retard de paiement												
Nombre de factures concernées	145	X				43	5	X				48
Montant total des factures concernées TTC.	1 231 251	0	0	3 327	60 028	63 355	626 328	0	14 642	0	0	14 642
Pourcentage du montant total des achats TTC de l'exercice	12,3%	0,0%	0,0%	0,3%	0,6%	0,6%	X					
Pourcentage du chiffre d'affaires TTC de l'exercice	X						85,5%	0,0%	2,0%	0,0%	0,0%	2,0%
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées												
Nombre de factures exclues							0					
Montant total des factures exclues							0,00					
(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	<ul style="list-style-type: none"> ■ Délais contractuels : Chaque facture est suivie avec son propre délai contractuel. Ce délai varie généralement de 20 à 30 jours fin de mois. 						<ul style="list-style-type: none"> ■ Délais contractuels : Chaque facture émise est suivie avec son propre délai contractuel. Ce délai est de 30 jours fin de mois pour les ventes de marchandises et de 45 à 60 jours pour les autres prestations en fonction du contrat. 					

2.7. MONTANT DES PRETS A MOINS DE DEUX ANS CONSENTIS PAR LA SOCIETE

Art. L. 511-6, 3 bis al. 2 et R. 511-2-1-1 et R. 511-2-1-2 du Code monétaire et financier

Néant.

3. PRESENTATION DES COMPTES CONSOLIDES DU GROUPE

Les comptes consolidés du groupe Onxeo que nous soumettons à votre approbation ont été établis conformément aux normes Internationales d'Information Financière (IFRS).

Les comptes consolidés font apparaître un chiffre d'affaires de 4 289 milliers d'euros contre 6 127 milliers d'euros en 2018. Cette variation provient essentiellement d'un montant plus faible de redevances de licence contractuelles, liées à l'atteinte d'objectif de développement ou de chiffre d'affaires, par nature non récurrentes. Le chiffre d'affaires non récurrent passe ainsi de 3 817 milliers d'euros en 2018 à 833 milliers d'euros en 2019. Le chiffre d'affaires récurrent s'établit à 3 455 milliers d'euros, en forte croissance par rapport aux 2 310 milliers d'euros enregistrés en 2018, en conséquence du déploiement des ventes de Beleodaq® dans le cadre du programme d'accès contrôlé mis en place en Europe, ainsi que d'une augmentation des redevances de licence en lien avec de meilleures performances commerciales du partenaire Acrotech Biopharma LLC en ce qui concerne les ventes de Beleodaq® aux États-Unis.

Les charges opérationnelles s'établissent à 14 083 milliers d'euros, contre 9 654 milliers d'euros en 2018, ce dernier chiffre intégrant un produit opérationnel courant de 4 546 milliers d'euros correspondant à l'acquisition définitive d'une avance publique remboursable. Après retraitement des produits opérationnels courants, les charges opérationnelles totalisent 14 178 milliers d'euros, contre 14 200 milliers d'euros en 2018, reflétant l'évolution des programmes de R&D du Groupe ainsi qu'un pilotage strict de l'ensemble des dépenses.

Les autres produits et charges opérationnels non courants se montent à 24 542 milliers d'euros ; ce poste comprend une dotation aux provisions pour dépréciation des actifs de R&D et du goodwill d'un montant total de 14 900 milliers d'euros, ainsi qu'une dotation aux provisions pour risques d'un montant de 6 000 milliers d'euros relative au règlement du litige avec les sociétés SpePharm et SpeBio. Le résultat financier est une perte de 1 677 milliers d'euros provenant pour l'essentiel de la charge d'intérêt liée à l'emprunt obligataire avec la société SWK Holdings. En conséquence de la dépréciation des actifs de R&D liés à Beleodaq®, soumis à l'impôt danois, le Groupe a mis à zéro le montant de son impôt différé passif, conduisant à enregistrer dans les comptes un produit d'impôt de 2 330 milliers d'euros. Après prise en compte de ces différents postes de produits et charges, le résultat net est une perte de 33 728 milliers d'euros, comparé à une perte de 9 399 milliers d'euros enregistrée au cours de l'exercice précédent.

La contribution des Sociétés consolidées au résultat d'ensemble se présente comme suit :

- Onxeo est le principal contributeur avec un chiffre d'affaires de 3 987 milliers d'euros. La Société supportant l'ensemble des coûts de recherche et développement ainsi que les frais de structure, elle dégage une perte consolidée de 32 911 milliers d'euros.
- La contribution de la filiale anglaise Topotarget UK, qui reçoit une quote-part des revenus de Beleodaq® en qualité de détenteur de certains brevets, est une perte de 740 milliers d'euros, essentiellement liée à l'impact de la dépréciation des actifs de R&D liés à Beleodaq®.
- Les autres filiales du Groupe ont une activité limitée et leur contribution au résultat consolidé est une perte de 77 milliers d'euros.

Nous soumettons ces comptes à votre approbation (art. L. 225-100, L. 233-16 et R. 225-102 du Code de commerce).

4. SITUATION FINANCIERE ET PRINCIPAUX RISQUES AUXQUELS LA SOCIETE EST CONFRONTEE

4.1. SITUATION FINANCIERE AU REGARD DU VOLUME ET DE LA COMPLEXITE DES AFFAIRES

Le Groupe dispose d'une trésorerie qui s'établit à 5 708 milliers d'euros à la clôture de l'exercice et de ressources complémentaires comprenant l'utilisation intégrale de la ligne de financement en place avec Nice & Green ainsi que le produit de la transaction signée en avril 2020 avec Acrotech, concernant la licence de certains droits liés à Beleodaq®. Le Groupe peut ainsi financer ses activités jusqu'au 2^{ème} trimestre 2021 sur la base de son plan de financement.

Le Groupe a contracté une dette financière au travers d'obligations émises au profit de la société SWK Holdings dont le solde à la clôture 2019 s'établit à 5,3 millions d'euros. Le remboursement de cette dette est effectué au moyen des redevances sur les ventes de Beleodaq® versées par le partenaire américain Acrotech Biopharma. Onxeo dispose également d'aides publiques remboursables d'un montant de 409 milliers d'euros, relative aux projets AsiDNA™ et OX401, qui seront entièrement remboursées à l'horizon 2025.

4.2. PRINCIPAUX RISQUES ET INCERTITUDES AUXQUELS LA SOCIETE EST CONFRONTEE

Les risques et incertitudes auxquels la Société et le Groupe pourraient être confrontés sont détaillés en section 3 « Facteurs de risque » du Document d'enregistrement universel 2019 auquel le présent rapport de gestion est annexé.

Note importante

À la date du présent Document d'enregistrement universel, la Société considère être exposée de manière limitée à des risques sur ses opérations en raison de l'épidémie dite Covid-19.

Cependant, elle n'exclut pas qu'une extension des mesures de confinement prise par les états et gouvernements puisse affecter la bonne marche de ses activités sous-traitées, notamment la conduite des essais cliniques.

Par ailleurs, l'effet de cette épidémie sur les marchés financiers mondiaux a déjà entraîné une baisse du cours de l'action de la Société et pourrait impacter significativement à court-terme sa capacité à se financer sur les marchés de capitaux et, de ce fait, la conduite de ses activités.

Les risques majeurs sont résumés ci-après :

• **Risques financiers**

Les risques financiers sont essentiellement des risques liés à la trésorerie de la Société tant que celle-ci ne génère pas de revenus significatifs au regard de ses dépenses, notamment en matière de recherche et développement. Le niveau de trésorerie à la clôture de l'exercice, additionné des financements complémentaires obtenus par la Société, lui donne une visibilité financière supérieure à 12 mois.

Il n'est pas exclu que la société ait recours rapidement à des financements non dilutifs ou sous forme de levée de fonds à plus ou moins brève échéance pour sécuriser ses opérations au cas où elle ne parviendrait pas à générer des ressources complémentaires notamment au travers de nouveaux accords de licence.

Des facteurs tels que l'impossibilité d'établir des accords de licence sur les produits de son portefeuille dans les délais prévus, des coûts plus élevés des développements en cours, notamment du fait d'exigences supplémentaires des autorités réglementaires ou pour se défendre en matière de propriété intellectuelle ou bien des opportunités en termes de développement ou de croissance externe peuvent influencer sur les besoins et les échéances d'un tel financement.

• Risques liés à l'activité de la Société

Les risques opérationnels de la Société portent pour l'essentiel sur le développement de ses produits jusqu'à l'obtention des premiers résultats cliniques significatifs (preuves de mécanisme ou de concept chez l'homme) permettant d'initier des discussions de partenariat.

Le portefeuille de développement de la Société comprend essentiellement des produits à un stade de développement précoce et il existe un risque important que tout ou partie de nos candidats-médicaments ne puissent être développés, formulés ou produits à des conditions économiques acceptables, voient leur développement interrompu, ne puissent faire l'objet d'accords de partenariats ou de licence, n'obtiennent pas d'approbation réglementaire ou ne soient jamais commercialisés.

Le risque d'un échec ou d'un retard substantiel dans le développement d'un médicament existe à tous les stades et particulièrement au niveau des essais cliniques, même si la société met en œuvre son savoir-faire en recherche translationnelle par lequel elle s'efforce d'identifier des facteurs prédictifs de l'activité du médicament chez l'homme.

Par ailleurs, le délai de réponse des autorités réglementaires aux dossiers de demande d'essais cliniques qui leur sont soumis est également variable notamment si des demandes complémentaires sont formulées par ces dernières. De plus, il existe un risque concurrentiel important pour tous les produits développés par la Société.

Concernant la structure et la stratégie de la Société, les risques les plus importants sont liés aux ressources et à la taille de la Société qui doit attirer et fidéliser le personnel clé, externaliser et sous-traiter ses productions.

4.3. PRINCIPAUX LITIGES EN COURS

Le 11 février 2020, Onxeo a conclu un accord en vue du règlement amiable des procédures résiduelles dans le litige qui l'opposait depuis 2009 aux sociétés SpePharm et SpeBio B.V. comprenant le renoncement immédiat, complet et final aux actions en cours, ainsi qu'à toutes revendications ou causes d'action futures entre les parties en lien avec leurs désaccords passés.

5. ÉVOLUTION PREVISIBLE ET PERSPECTIVES D'AVENIR

La Société va poursuivre en 2020 sa stratégie de création de valeur fondée sur le développement de ses innovations thérapeutiques contre les cancers rares ou résistants, la réalisation des étapes cliniques précoces et la poursuite de leur développement clinique dans le cadre d'accords de partenariats.

Onxeo prévoit les principaux catalyseurs de croissance suivants en 2020 :

AsiDNA™

- finalisation de l'étude DRIIV-1b en association avec la chimiothérapie et publication des résultats lors de congrès scientifiques internationaux ;
- mise en place d'une nouvelle étude clinique de phase 1b/2 d'AsiDNA™ en association avec l'inhibiteur de PARP niraparib dans le cancer de l'ovaire en récurrence, afin de démontrer d'une part, la bonne tolérance de cette association et, d'autre part, l'effet d'AsiDNA™ sur la résistance acquise au niraparib. Des résultats préliminaires de cette étude dénommée REVocan, dont le promoteur est l'Institut Gustave Roussy, sont attendus fin 2020/ début 2021 ;
- en fonction des moyens et de l'avancée des programmes, la Société pourrait également débiter une autre étude clinique d'association, dans une indication à fort besoin médical non satisfait.

Onxeo entend également entamer de nouvelles collaborations académiques pour accélérer le développement du potentiel d'AsiDNA™ en particulier en association.

OX401

OX401 a été optimisé pour être un inhibiteur de PARP de nouvelle génération, avec une absence de résistance acquise et une spécificité plus importante pour les cellules cancéreuses. Par ailleurs, OX401 est

conçu pour induire une réponse immunitaire forte par activation de la voie STING. Les études précliniques d'OX401 in-vitro et in-vivo viseront notamment à valider son efficacité, seul et associé à un traitement par immunothérapie. Les résultats de ces études, attendus courant 2020, constitueront la preuve de concept préclinique de ce nouveau candidat.

platON™ : poursuite de l'évaluation et de l'optimisation de nouveaux composés.

Onxeo estime que, compte tenu de ses activités actuelles, elle n'a pas de commentaires particuliers à formuler sur des tendances qui seraient susceptibles d'affecter ses revenus et ses conditions générales d'exploitation depuis la date du dernier exercice clos le 31 décembre 2019, jusqu'à la date de publication du présent rapport.

5.1. PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS POUR L'AVENIR, POLITIQUE DE FINANCEMENT A VENIR

Les principaux investissements de la Société concerneront les dépenses de recherche et de développement.

La trésorerie s'établit à 5 708 milliers d'euros au 31 décembre 2019.

La Société étudie par ailleurs l'opportunité de consolider ses ressources financières au travers de nouveaux financements, non dilutifs ou sous forme de levées de fonds, en parallèle d'une recherche continue de nouveaux accords de licence.

5.2. ÉVÉNEMENTS IMPORTANTS SURVENUS DEPUIS LA CLOTURE DE L'EXERCICE

Le 28 janvier 2020, la Société a annoncé la première présentation à la communauté scientifique d'un nouveau candidat-médicament, OX401, au cours d'une présentation orale intitulée « OX401, un inhibiteur de PARP de nouvelle génération capable d'exploiter les vulnérabilités métaboliques des cellules tumorales et induisant une réponse forte par activation de la voie STING », durant le PARP & DDR Inhibitors Summit 2020 qui s'est tenu à Boston, aux États-Unis, du 29 au 30 janvier 2020.

Le 29 janvier 2020, la Société a annoncé avoir conclu un accord de recherche clinique avec Gustave Roussy pour mener un essai clinique d'AsiDNA™. L'étude REVocan de phase 1b/2, dont Gustave Roussy sera le promoteur, évaluera l'effet d'AsiDNA™ sur la résistance acquise au niraparib, un inhibiteur de PARP, dans le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire en récurrence. Gustave Roussy soumettra, en qualité de promoteur, le protocole de l'étude à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et à un comité d'éthique au cours des prochaines semaines, dans l'objectif de commencer à recruter des patients au premier semestre 2020 et obtenir des résultats préliminaires avant la fin de l'année.

Le 11 février 2020, la Société a annoncé avoir conclu un accord de règlement amiable avec SpePharm et SpeBio B.V. Cet accord solde intégralement l'ensemble des procédures dans le litige qui opposait les parties depuis de nombreuses années. Les modalités de l'accord n'ont pas d'incidence sur l'horizon de trésorerie d'Onxeo.

Le 27 février 2020, la Société a annoncé la présentation lors du congrès ESMO-TAT 2020 d'un poster sur les premiers résultats précliniques d'OX401, son inhibiteur de PARP de nouvelle génération. Ces résultats montrent notamment qu'OX401 lie PARP avec une grande affinité, ce qui conduit à l'inhibition de la réponse aux dommages de l'ADN, à l'épuisement métabolique, ainsi qu'à l'activation de la réponse immunitaire innée, spécifiquement dans les cellules tumorales. *[Ce congrès n'a pas eu lieu en raison de l'épidémie Covid-19, mais les abstracts sélectionnés ont été publiés sur le site de l'organisation].*

Le 27 mars 2020, la Société a annoncé le report de la publication de ses résultats annuels 2019, initialement prévue le 31 mars, au 17 avril 2020, en raison du contexte épidémique. De même, l'assemblée générale mixte des actionnaires a été reportée du 13 au 29 mai 2020.

Le 6 avril 2020, Onxeo a annoncé avoir concédé à Acrotech BioPharma LLC des droits additionnels sur belinostat, en contrepartie de 6,6 millions de dollars, ce qui étend la visibilité financière de la Société jusqu'au 2^{ème} trimestre 2021. En conséquence de cet accord, Onxeo a comptabilisé dans ses comptes consolidés au 31 décembre 2019 une provision pour dépréciation de ses actifs incorporels de R&D relatifs au belinostat à hauteur de 12,9 millions d'euros, permettant d'ajuster la valeur comptable de ces actifs sur la valeur ressortant de cet accord.

6. AUTRES INFORMATIONS CONCERNANT LE CAPITAL

6.1. PARTICIPATIONS CROISEES ET ACTIONS D'AUTOCONTROLE

Nous vous informons que notre Société n'a réalisé aucune des opérations prévues aux articles L. 233-29 et L. 233-30 du Code de commerce.

6.2. ACQUISITION PAR LA SOCIETE DE SES PROPRES ACTIONS AU COURS DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2019

6.2.1 OBJECTIFS DU PROGRAMME DE RACHAT ET UTILISATION DES TITRES RACHETES

Nous vous rappelons que, conformément aux dispositions des articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce, la Société a été autorisée par ses actionnaires à opérer sur ses propres actions, dans la limite de 10 % du capital social. Cette autorisation lui a été conférée pour une durée de dix-huit mois par l'Assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires de la Société du 16 mai 2018 aux termes de sa douzième résolution, puis renouvelée pour une durée de dix-huit mois par l'Assemblée générale ordinaire des actionnaires de la Société du 22 mai 2019 aux termes de sa treizième résolution.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2019, le conseil d'administration a successivement mis en œuvre le programme autorisé par l'Assemblée du 16 mai 2018 puis, à compter du 23 mai 2019, le programme autorisé par l'Assemblée du 22 mai 2019, identique au précédent.

Les objectifs visés par ce programme de rachat concernent, par ordre de priorité décroissant, les situations suivantes :

- animation du marché secondaire ou de la liquidité de l'action de la Société par un prestataire de services d'investissement agissant de manière indépendante dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;
- mise en œuvre de tout plan d'options d'achat d'actions de la Société dans le cadre des dispositions des articles L. 225-177 et suivants du Code de commerce ;
- attribution gratuite d'actions à des salariés et à des mandataires sociaux dans le cadre des dispositions des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de commerce;
- attribution d'actions à des salariés et, le cas échéant, des mandataires sociaux au titre de la participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise et de la mise en œuvre de tout plan d'épargne d'entreprise, dans les conditions prévues par la loi, notamment dans le cadre des articles L. 3332-18 et suivants du Code du travail ;
- achat d'actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations de croissance externe dans la limite de 5 % du capital social ;
- remise d'actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;
- annulation des actions ainsi rachetées dans les limites fixées par la loi.

Le descriptif de ce programme de rachat d'actions est disponible au siège social de la Société ainsi que sur son site internet.

6.2.2 MISE EN ŒUVRE DU PROGRAMME DE RACHAT D' ACTIONS

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-211 du Code de commerce, nous vous indiquons les modalités de mise en œuvre du programme de rachat d'actions au cours de l'exercice écoulé.

Au cours de l'exercice 2019, le programme de rachat d'actions a été utilisé exclusivement dans le cadre d'un contrat de liquidité répondant à l'objectif d'animation du marché secondaire ou de la liquidité de l'action de la Société, par un prestataire de services d'investissement.

Dans le respect de la réglementation en vigueur, et notamment des dispositions du Règlement européen n° 2273/2003 du 22 décembre 2003, la Société a conclu le 2 janvier 2007 avec la Société CM-CIC Securities un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie de l'Association française des marchés financiers (AMAFI), reconnue par l'Autorité des Marchés Financiers.

Onxeo a confié à Kepler Cheuvreux la mise en œuvre d'un contrat de liquidité portant sur ses actions ordinaires, avec effet à compter du 3 décembre 2018 pour une durée de douze mois, renouvelable par tacite reconduction. Ce contrat est conforme à la charte de déontologie de l'Association Française des Marchés Financiers (« AMAFI »).

Pour la mise en œuvre de ce contrat, ont été affectés au compte de liquidité 87 612 titres et 196 423 euros en espèces. Les frais de négociation de ce contrat s'élèvent à 25 000 euros par an.

Au titre du contrat de liquidité confié par la société ONXEO à Kepler Cheuvreux, à la date du 31 décembre 2019, les moyens suivants figuraient au compte de liquidité :

- 341 069 titres
- 13 897,05 € en espèces

Les 341 069 actions détenues en propre au porteur au 31 décembre 2019, d'une valeur nominale de 85 267,25 euros représentaient 0,56% du capital et étaient valorisées 189.239,30 euros au cours d'achat des actions.

Au cours du 2^{ème} semestre 2019, il a été négocié un total de :

ACHAT	510 522 titres	327 615,49 €	656 transactions
VENTE	380 311 titres	246 522,48 €	525 transactions

Il est rappelé que lors du dernier bilan semestriel au 30 juin 2019, les moyens suivants figuraient au compte de liquidité :

- 210 858 titres
- 95 092,53 € en espèces

Au cours du 1^{er} semestre 2019, il a été négocié un total de :

ACHAT	551 475 titres	486 463,73 €	866 transactions
VENTE	451 712 titres	404 963,46 €	711 transactions

Conformément aux exigences de l'article 2 de la décision AMF n°2018-01, les bilans semestriels et annuels du contrat de liquidité comportent en annexe le détail des transactions quotidiennes et sont disponibles sur le site internet de la Société

Au 31 décembre 2019, la Société ne détenait pas d'actions en autodétention.

Les cessions d'actions propres réalisées dans le cadre du contrat de liquidité ont dégagé une moins-value nette de 70.525,21 euros au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2019.

7. PARTICIPATION DES SALARIES AU CAPITAL SOCIAL

Conformément à l'article L. 225-102 du Code du commerce, nous vous informons qu'au 31 décembre 2019, les salariés et dirigeants sociaux de la Société ne détenaient aucune participation dans le capital de la Société dans le cadre d'une gestion collective.

À la connaissance de la Société, au 31 décembre 2019, 699 237 actions représentant 1,14% du capital social étaient détenues directement par les salariés ou les dirigeants sociaux en application de l'article L. 225-197-1 du Code de commerce.

8. OPERATIONS EFFECTUEES PAR LES DIRIGEANTS OU MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION SUR LES TITRES DE LA SOCIETE

Conformément aux dispositions de l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier, nous vous indiquons les opérations sur les titres de la Société (acquisitions, cessions, souscriptions ou échanges de titres) réalisées, à la connaissance de la Société, par les dirigeants ou membres du conseil d'administration de la Société, ou les personnes ayant avec eux des liens personnels étroits au cours de l'exercice 2019.

Personnes concernées	Nature de l'opération	Date de l'opération	Nombre de titres	Montant de l'opération (€)
Financière de la Montagne SARL, Administrateur	Acquisition de titres	10/01/2019	400 000	414 000

Par ailleurs, deux opérations effectuées par des dirigeants en 2018 et mentionnées au chapitre 5.6 du document de référence 2018, ont fait l'objet de déclarations de modifications du prix de souscription durant l'exercice 2019 comme suit⁴⁵ :

Personnes concernées	Nature de l'opération	Date de l'opération	Nombre de titres	Montant de l'opération (€)
Financière de la Montagne SARL, Administrateur	Souscription de BSA	29/08/2018	42 500	8 925,00
Financière de la Montagne SARL, Administrateur	Souscription de BSA	08/11/2018	42 500	6 800,00

9. PROCEDURES DE GESTION DES RISQUES ET DE CONTROLE INTERNE MISES EN PLACE PAR ONXEO

9.1. COMPOSANTES DU DISPOSITIF DE GESTION DES RISQUES

9.1.1 CADRE ORGANISATIONNEL

Le processus de gestion des risques et leur cartographie sont ajustés et évalués en continu par la direction générale et les directeurs de départements, et sont présentés au moins annuellement au comité d'audit, dans le cadre de sa mission de suivi et de contrôle de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques.

Le Groupe a adopté une procédure qui a pour objet d'encadrer l'ensemble des méthodes et outils de gestion des risques mis en œuvre et qui précise la terminologie adoptée dans le Groupe (critères de probabilité et de sévérité, typologie et hiérarchisation des risques ...).

Les objectifs de cette politique de gestion des risques sont essentiellement de préserver les actifs et l'image du Groupe, de minimiser ses coûts et de favoriser la réalisation de ses objectifs stratégiques.

⁴⁵ Le conseil d'administration du 10 mai 2019 a décidé, conformément aux recommandations de l'AMF, d'élever rétroactivement le prix de souscription des bons de souscription d'actions à une valeur de marché déterminée par un expert indépendant.

9.1.2 PROCESSUS DE GESTION DES RISQUES : IDENTIFICATION ET ANALYSE DES PRINCIPAUX RISQUES

Afin d'identifier et d'évaluer les risques susceptibles d'avoir un impact défavorable sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats (ou sa capacité à atteindre ses objectifs) et son développement, la Société a cartographié périodiquement, au moins une fois par an, les risques associés à son activité. Cela lui a tout d'abord permis d'identifier les risques potentiels et d'évaluer leur probabilité d'incidence et, lorsque cela est possible, d'évaluer leur impact potentiel d'un point de vue financier, juridique et de réputation, ainsi que sur la réalisation des objectifs de la Société. Cela a ensuite permis d'identifier et d'évaluer des moyens de contrôler ces risques.

La cartographie des risques est un outil de gestion. Le processus de gestion des risques et la cartographie actualisée sont présentés annuellement au comité d'audit, dans le cadre de sa mission de suivi et de contrôle de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques.

Au moment de l'examen périodique des risques, l'ensemble des risques et des mesures d'atténuation est examiné et réévalué. Cet outil est également complété par une analyse détaillée des causes et impacts en cas de survenance de tout risque significatif et tient compte des actions et mesures de maîtrise mises en place par la Société. Cette méthodologie doit donner un aperçu de l'environnement de risque qui affecte la Société et doit lui permettre de définir, si nécessaire, un plan de gestion des risques précisant les actions à mener, les responsables, les acteurs, les délais à respecter, le budget associé à chaque action ainsi que les domaines de contrôle et d'audits internes pour l'année à venir.

Pour chacun des risques identifiés, les incidences potentielles en termes d'impact financier, de jours de travail perdus, d'impact sur l'activité de l'entreprise et sur son image sont analysées, et un indice de probabilité et un indice de criticité sont attribués dont est déduit un coefficient combinant ces deux critères.

Les risques sont ensuite classés par ordre d'importance décroissante permettant de les catégoriser selon la typologie suivante : risque majeur, risque fort ou risque acceptable.

Tout risque majeur fait l'objet d'un plan de gestion des risques précisant les actions à mener, les responsables, les acteurs, les délais à respecter, le budget associé à chaque action.

Une revue spécifique des facteurs de risques a été conduite à l'occasion de l'entrée en vigueur du nouveau Règlement Prospectus (article 16). Les facteurs de risques significatifs auxquels la Société considère être exposée sont présentés en section 3 du Document d'enregistrement universel auquel ce rapport de gestion est annexé.

9.1.3 ASSURANCE ET COUVERTURE DES RISQUES

La Société dispose d'une couverture d'assurance adaptée à ses activités au plan mondial, et notamment pour ses essais cliniques en France, aux États-Unis, et dans tous les pays concernés.

La Société a souscrit plusieurs polices d'assurance dont les principales sont les suivantes :

- Une police d'assurance « responsabilité civile » couvrant :
 - La « responsabilité civile exploitation », qui garantit la Société contre les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile pouvant lui incomber en raison des dommages corporels, matériels et immatériels causés aux tiers et imputables aux activités de la Société,
 - La « responsabilité civile produits », qui garantit la Société contre les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile pouvant lui incomber en raison des dommages corporels, matériels et immatériels causés aux tiers et imputables aux produits de la Société, tant avant qu'après livraison,
 - la « responsabilité civile défense pénale et recours » ;
- Une police d'assurance « responsabilité des dirigeants et mandataires sociaux » garantissant les mises en cause dans l'exercice de leurs fonctions ;

- Des polices d'assurance « dommages aux biens » qui couvre notamment les risques d'incendie, de dégâts des eaux, de vols, de bris de machines et de glaces, ainsi que les risques locatifs, dans les locaux de la Société à Paris, à New-York et à Copenhague ;
- Des polices d'assurance spécifiques pour chacun des essais cliniques dont la Société est le promoteur. La tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation et de la législation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné. En France, le Code de la santé publique prévoit une obligation d'assurance des promoteurs d'essais cliniques. Dans les pays où il n'y a pas une telle obligation, la Société a néanmoins souscrit un contrat d'assurance couvrant sa responsabilité du fait de la réalisation d'essais cliniques. Le montant global des primes dépend du nombre de patients inclus dans les essais et de leur situation géographique. La Société estime être suffisamment couverte pour chacun des essais en cours ;
- Une police d'assurance « hommes-clef » garantissant les risques d'accidents corporels dont les dirigeants pourraient être victimes ;
- Une police d'assurance « stock et transit », couvrant le stockage et le transport des produits de la Société.

La définition de la politique d'assurances s'inscrit dans un souci d'efficacité, tant dans la négociation que dans la gestion des polices. C'est au regard du développement et de l'internationalisation des activités du Groupe que la politique de gestion des risques devrait se poursuivre, en étroite cohérence avec l'évolution de nos activités.

9.1.4 ARTICULATION ENTRE LA GESTION DES RISQUES ET LE CONTROLE INTERNE

La gestion des risques vise à identifier et analyser les principaux risques et facteurs de risque pouvant affecter les activités, processus et objectifs de l'entreprise et à définir les moyens permettant de maintenir ces risques à un niveau acceptable, notamment en mettant en place des mesures préventives et des contrôles qui relèvent du dispositif de contrôle interne.

Parallèlement, le dispositif de contrôle interne s'appuie notamment sur la gestion des risques pour identifier les principaux risques à maîtriser.

9.2. PRINCIPES GENERAUX DE CONTROLE INTERNE

9.2.1 DEFINITION ET OBJECTIFS

Le contrôle interne comprend un ensemble de moyens, de comportements, de procédures et d'actions adaptés aux caractéristiques propres de chaque société et du groupe pris dans son ensemble qui :

- contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources ; et
- doit lui permettre de prendre en compte de manière appropriée les risques significatifs qu'ils soient opérationnels, financiers ou de conformité.

Le contrôle interne a pour objectif d'assurer :

- la conformité aux lois et règlements ;
- l'application des instructions et des orientations fixées par le conseil d'administration ;
- le bon fonctionnement des processus internes du groupe, notamment ceux concourant à la sauvegarde de ses actifs ;
- la fiabilité des informations financières.

Toutefois, tout en favorisant l'atteinte des objectifs de la Société, le contrôle interne ne peut fournir une garantie absolue que ces derniers seront atteints. Il existe en effet des limites inhérentes à tout système de contrôle interne comme, par exemple, les incertitudes de l'environnement extérieur, l'exercice de la faculté de jugement ou le rapport coût/bénéfice de la mise en place de nouveaux contrôles.

9.2.2 CADRE DE REFERENCE UTILISE PAR ONXEO

Onxeo continue de développer son dispositif de contrôle interne en s'appuyant sur le cadre de référence de l'AMF et son guide d'application dans sa version actualisée du 22 juillet 2010. Ce dispositif s'applique d'une part aux processus concourant à l'élaboration de l'information comptable et financière publiée et d'autre part à l'organisation générale des directions opérationnelles et aux procédures de gestion des risques mises en place par la Société.

Le contrôle interne du groupe est mis en œuvre en prenant en compte tant le fonctionnement opérationnel du groupe que sa structure juridique.

Il concerne toutes les filiales du groupe consolidées par la méthode de l'intégration globale.

Les informations synthétiques sur les procédures de contrôle interne mises en place décrites dans le présent rapport se focalisent sur les éléments significatifs susceptibles d'avoir un impact sur les informations financières et comptables publiées par la Société.

9.2.3 LES COMPOSANTES DU CONTROLE INTERNE

9.2.3.1 *Organisation*

Le dispositif de contrôle interne repose sur une organisation claire des responsabilités, des référentiels, des ressources et des procédures mises en œuvre.

Depuis l'origine de la Société, Onxeo s'est dotée d'un système d'assurance qualité. Les processus de l'ensemble des domaines d'activité sont décrits par des procédures (Procédures Opératoires Standards ou POS), des modes opératoires, des notices et des formulaires. Ces documents écrits retracent le déroulement des activités, définissent les moyens et les responsabilités des intervenants, précisent le savoir-faire de la Société et donnent des instructions précises pour effectuer une opération donnée.

L'ensemble des acteurs de la Société est impliqué dans le dispositif de contrôle interne.

9.2.3.2 *Référentiels*

Le groupe Onxeo, établi dans le secteur de la santé et des biotechnologies, est soumis à une réglementation spécifique très précise qui encadre ses activités et dont le respect fait également l'objet du contrôle interne. Des dispositions législatives et réglementaires, définies par la Commission européenne et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays notamment l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), l'*European medicines agency* (EMA), la *Food and Drug Administration* (FDA), encadrent les travaux de recherche et développement, les études précliniques, les études cliniques, la réglementation des établissements, ainsi que la fabrication et la commercialisation des médicaments. Les principaux textes réglementaires s'appliquant à l'activité des deux sociétés sont les suivants : Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL), Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), textes réglementaires français et européens s'appliquant au développement et à l'exploitation des médicaments, textes réglementaires sur les OGM, l'élimination des déchets, le transport des produits dangereux, la manipulation des micro-organismes, l'hygiène et la sécurité.

9.2.3.3 *Activités de contrôle*

Les activités de contrôle mises en place par la Société s'appuient sur divers outils, notamment :

- un système documentaire ;
- des reportings ;
- des contrôles spécifiques en matière d'élaboration et traitement de l'information comptable et financière.

Ces activités sont mises en œuvre au sein de différents départements et des groupes de projet de R&D, en liaison avec le Comité exécutif.

- **Le système documentaire**

Toute la documentation relative au système de contrôle interne est enregistrée sur un intranet dédié qui permet d'optimiser l'accès aux documents et leur adaptation permanente aux évolutions de l'activité (gestion du cycle de vie des documents). L'objectif poursuivi est une amélioration continue de la qualité, des processus de fonctionnement de la Société et du Groupe, que ce soient les processus opérationnels, les processus de management ou les processus de support.

Le système de contrôle interne couvre notamment les domaines suivants :

- l'assurance qualité, l'hygiène et la sécurité, la gestion des risques ;
- le domaine administratif, juridique, social et financier, y compris la communication financière et les règles liées à la cotation de la Société sur Euronext ;
- les activités réglementaires;
- la recherche et développement pharmaceutique, préclinique et clinique incluant notamment, pour l'activité très spécifique d'expérimentation animale, un Comité d'éthique en expérimentation animale dont les objectifs sont la validation de l'ensemble des protocoles expérimentaux et le suivi du respect de la réglementation ;
- la pharmacovigilance ;
- les systèmes d'information : la gestion informatisée des règles en matière d'accès, de protection et de stockage des informations ;
- les ressources humaines et la réglementation du travail ;

• **Reportings**

La direction générale de la Société a mis en place des procédures spécifiques de reporting pour chaque département au sein de la Société, sous la responsabilité des membres du comité exécutif. Ces reportings comportent des informations clés représentatives de la réalité de l'activité concernée et permettant de retracer cette dernière aussi bien quantitativement que qualitativement. Ces informations clés doivent être vérifiables et documentées. Elles ont vocation à être mises à jour chaque mois par les personnes qui effectuent l'activité.

• **Procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière**

La fiabilité des informations financières est un des objectifs essentiels du dispositif de contrôle interne organisé par la Société. Des procédures de contrôle et de reporting ont ainsi été mises en place afin de garantir la maîtrise des processus de collecte d'information, de production et d'arrêté des comptes, en cohérence avec les critères décrits dans le cadre de référence de l'AMF. Ces procédures, relatives à la comptabilisation en général des opérations de la Société, portent également de manière spécifique sur les aspects budgétaires et sur la validation des engagements de dépenses et des paiements. De plus, en ce qui concerne le processus de consolidation des comptes du Groupe, la direction financière contrôle la correcte élimination des transactions intra-groupes et l'homogénéité des retraitements des comptes individuels selon les normes internationales (IFRS).

D'une manière générale, l'ensemble des options comptables de la société est défini par le directeur financier, discuté avec la direction générale et les commissaires aux comptes puis présenté au Comité d'Audit et débattu avec ce dernier. Ceci permet d'assurer une parfaite conformité des pratiques de la Société avec les normes françaises et internationales (IFRS) ainsi qu'une cohérence dans la présentation des comptes.

En fin de chaque année, un budget détaillé est préparé pour l'exercice suivant par le directeur financier et validé par la direction générale. Ce budget est présenté au Comité d'Audit puis approuvé par le conseil d'administration. À la fin de chaque mois, les équipes comptables mettent en œuvre une clôture des comptes sociaux des sociétés du Groupe. Des revues budgétaires organisées avec l'ensemble des responsables opérationnels permettent d'assurer une validation analytique des écritures et une revue de l'ensemble des dépenses, et un reporting est préparé par le directeur financier à l'attention de la direction générale. Ce reporting est présenté et discuté périodiquement lors de séances du conseil d'administration.

La direction financière est en charge de concevoir et de diffuser, après validation de la direction générale, l'ensemble de la communication financière du groupe à destination des marchés financiers.

Cette communication se fait selon deux vecteurs principaux :

- le document d'enregistrement universel incluant le rapport financier annuel, et le rapport financier semestriel ;
- les communiqués concernant l'activité opérationnelle de la Société ou à caractère économique et/ou financier.

La conception du rapport financier annuel inclus dans le document d'enregistrement universel et du rapport financier semestriel est coordonnée par la direction financière. Sa rédaction fait appel à de nombreux intervenants, experts dans leur domaine, contribuant à la richesse et à la qualité des informations données. Les rapports financiers sont revus et adoptés par le conseil d'administration avant diffusion.

Les communiqués relatifs aux annonces de résultats annuels et semestriels sont également validés par le conseil d'administration.

- **Acteurs de la gestion des risques et des procédures de contrôle interne**

Le contrôle interne est mis en œuvre par les organes de direction et par l'ensemble des collaborateurs du groupe à travers leurs actions quotidiennes.

Les acteurs internes parties prenantes du système de contrôle interne comprennent :

- le conseil d'administration, qui valide les grandes orientations de l'activité et de la stratégie du groupe ;
- le comité d'audit, évoqué plus avant dans le présent rapport, dont les attributions sont définies par le conseil d'administration, qui joue un rôle essentiel notamment dans le suivi (i) du processus d'élaboration de l'information financière et (ii) de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, (iii) du contrôle légal des comptes annuels et consolidés par les commissaires aux comptes ;
- la direction générale et les directeurs de départements qui pilotent la stratégie du groupe et les ressources humaines, allouent les ressources nécessaires à leur réalisation, fixent les objectifs et contrôlent leur réalisation, et mettent à jour la cartographie des risques et les plans d'action afférents
- la direction financière, la direction de la qualité et la direction des affaires juridiques, qui ont un rôle particulier à jouer dans le contrôle interne en raison de leurs compétences transversales ;
- la direction de l'assurance qualité qui joue un rôle clé par son implication dans les différentes activités de la Société, par son support dans la rédaction des procédures et la gestion documentaire, par la réalisation et le suivi des audits internes des départements et externes des prestataires de la Société et par la mise en œuvre d'actions d'amélioration ;
- Enfin, les salariés sont responsables au quotidien du respect des normes et orientations qui concernent leur domaine ainsi que de la fiabilité et de la pertinence des informations qu'ils génèrent ou transmettent.

Ces dispositions sont complétées par l'intervention d'acteurs externes, dont les commissaires aux comptes. Ces derniers s'appuient notamment sur une revue procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration de l'information comptable et financière dans le cadre de leur mission légale de certification ou d'audit des comptes consolidés et individuels des sociétés du groupe.

9.3. PRINCIPALES EVOLUTIONS

La Société poursuit sa politique d'amélioration des dispositifs de contrôle interne et revoit de manière régulière sa cartographie des risques et les plans d'action identifiés au sein de ses différents départements afin de consolider le système de gestion mis en place au cours des années précédentes. L'entrée en vigueur en 2019 du nouveau Règlement Prospectus a donné lieu à une revue spécifique des facteurs de risque de la Société, présentés en section 3 du Document d'enregistrement universel auquel le présent rapport de gestion est annexé.

II - RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

1. COMPOSITION ET CONDITIONS DE PREPARATION ET ORGANISATION DES TRAVAUX DU CONSEIL

Le présent rapport rend compte de la composition, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil d'administration au cours de l'exercice 2019.

Le rapport indique en outre les limitations que le conseil d'administration apporte aux pouvoirs du directeur général et présente par référence les principes et les règles arrêtées par le conseil d'administration pour déterminer les rémunérations et avantages accordés aux mandataires sociaux, les modalités relatives à la participation des actionnaires aux assemblées générales ainsi que les éléments susceptibles d'avoir une influence en cas d'offre publique.

Le présent rapport a été préparé et rédigé en application de la loi n° 2008-649 du 3 juillet 2008 portant diverses dispositions d'adaptation du droit des sociétés au droit communautaire, et du Code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées établi par Middlenext, choisi par le conseil d'administration comme code de référence et consultable sur le site Internet : www.middlenext.com.

1.1. COMPOSITION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Selon les dispositions législatives, réglementaires et statutaires applicables, le conseil d'administration doit être composé de trois membres au moins et de dix-huit au plus, nommés par l'assemblée générale des actionnaires pour une durée de trois ans.

Le conseil d'administration décide librement des modalités d'exercice de la direction générale de la Société. Celle-ci peut être assumée sous sa responsabilité par le président du conseil d'administration lui-même, ou par une autre personne physique nommée par le conseil d'administration et portant le titre de directeur général.

Le conseil d'administration d'Onxeo dissocie actuellement les fonctions de président et de directeur général.

A la date du présent rapport, le conseil d'administration est composé de neuf membres :

- Madame Danièle Guyot-Caparros Administrateur indépendant, président
- Madame Judith Greciet Administrateur, directeur général
- Monsieur Thomas Hofstaetter Administrateur indépendant
- Monsieur Jean-Pierre Kinet Administrateur indépendant
- Monsieur Jean-Pierre Bizarri Administrateur indépendant
- Madame Christine Garnier Administrateur indépendant
- Madame Elvira Sanz Administrateur indépendant et
- Financière de la Montagne SARL Administrateur et actionnaire, dont le représentant permanent est Monsieur Nicolas TREBOUTA.

Le conseil d'administration a par ailleurs nommé en son sein un administrateur référent (« *senior independant director* ») en la personne de Madame Danièle Guyot-Caparros. Cet administrateur veille à ce que la Société respecte à tout moment les pratiques de bonne gouvernance qui lui sont applicables, notamment au regard de la réglementation française. Il a ainsi pour mission d'apporter au conseil une assistance consistant à s'assurer du bon fonctionnement des organes de gouvernance de la Société et à lui apporter son éclairage sur les opérations sur lesquelles le conseil est appelé à délibérer.

Conformément aux dispositions de la loi du 27 janvier 2011 relative à la représentation équilibrée des hommes et des femmes au sein des conseils qui prévoit que la proportion des membres de chaque sexe dans les conseils ne peut être inférieure à 40% au 1er janvier 2017, le conseil d'administration compte en son sein, à ce jour, quatre femmes soit 50 % de son effectif. Avec un administrateur représentant le principal actionnaire de la Société, le conseil considère que sa composition prend en compte de façon appropriée la participation au capital de ses actionnaires.

Les membres du conseil réunissent des compétences de premier plan et enrichissent les travaux et les délibérations du conseil et des comités spécialisés de leurs expériences variées acquises dans leur domaine d'expertise, tout particulièrement dans les domaines de la santé et des entreprises de biotechnologie. Ils sont soucieux de l'intérêt de tous les actionnaires et s'impliquent pleinement dans les délibérations pour participer effectivement aux décisions du conseil et les soutenir valablement.

1.2. MISSIONS DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Le conseil d'administration est chargé de déterminer les orientations de l'activité de la Société et du groupe Onxeo dans les domaines stratégiques, économiques et financiers. Il veille à leur bonne mise en œuvre.

Sous réserve des pouvoirs expressément attribués par les assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, le conseil se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent, notamment toutes les décisions stratégiques de la Société et du Groupe, à l'initiative de son directeur général.

Le règlement intérieur, tenu à la disposition des actionnaires au siège social et également disponible sur le site Internet de la Société www.onxeo.com, détermine la mission du conseil, et des comités et organise leurs travaux.

Il précise le mode de fonctionnement du conseil et les modalités de mise en œuvre des prescriptions légales et des dispositions statutaires concernant son rôle dans la gestion de la Société et du Groupe. Il indique également les droits et les devoirs des membres du conseil d'administration, principalement au regard de la prévention des conflits d'intérêt, du cumul de mandats, de la stricte confidentialité de ses délibérations et de la diligence nécessaire à la participation aux travaux du conseil. Il traite enfin des règles relatives aux opérations réalisées sur les titres d'Onxeo, telles qu'elles sont recommandées par l'Autorité des Marchés Financiers.

Pour permettre au conseil d'administration d'exercer pleinement sa mission, il ressort du règlement intérieur :

- (i) qu'il appartient au directeur général et au président du conseil d'administration, de même qu'au président de chacun des comités, de transmettre les informations utiles aux autres membres du conseil ;
- (ii) que les réunions du conseil et des comités sont précédées de l'envoi dans un délai raisonnable d'une information sur les points de l'ordre du jour qui nécessitent une réflexion et une analyse particulières, le cas échéant accompagnée de documents ;
- (iii) que le conseil est régulièrement informé de tout événement significatif sur la marche des affaires de la Société ;
- (iv) qu'afin de donner plus de souplesse à la consultation du conseil et de faciliter dans certains cas la prise de décision des administrateurs et conformément à la loi, l'usage de la visioconférence et de la téléconférence est autorisé.

1.3. ORGANISATION ET COMPTE-RENDU DE L'ACTIVITE DU CONSEIL AU COURS DE L'EXERCICE 2019

Le conseil d'administration se réunit sur convocation de son président qui fixe l'ordre du jour de chaque session. Afin de préparer dans les meilleures conditions les décisions correspondant aux missions dont il a la charge, le conseil d'administration d'Onxeo est assisté de trois comités :

- le comité d'audit,
- le comité des rémunérations et des nominations, et
- le comité Scientifique et Business Development

1.4. COMPTE-RENDU DE L'ACTIVITE DU CONSEIL

5 sessions du conseil d'administration ont eu lieu en 2019. Le taux de participation a été de 90%.

Lors de chacune de ces réunions, le conseil d'administration a pris connaissance des avancées des projets et des perspectives d'activités et de résultats et a porté une attention particulière au financement et à la stratégie de la Société. En dehors de ces sujets récurrents, le conseil a pris les principales décisions suivantes au cours de l'année 2019:

Le conseil du 12 mars 2019 a notamment arrêté les comptes annuels et consolidés 2018 ainsi que les termes du communiqué de presse y afférent. Il a approuvé le rapport de gestion incluant le rapport sur le gouvernement d'entreprise, ainsi que les rapports spéciaux sur les attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions et les attributions gratuites d'actions. Le conseil a procédé à l'examen des conventions réglementées. Il a arrêté les projets de résolutions et a convoqué l'assemblée générale annuelle et statué sur la politique de la Société en matière d'égalité professionnelle et salariale. Le compte rendu des travaux du comité d'audit a été présenté au conseil. Il a été fait un point sur l'activité et le financement de la Société.

Le conseil a également :

- pris acte du souhait de Joseph Zakrewski ne pas être renouvelé dans ses fonctions d'administrateur et de président d'Onxeo pour raisons personnelles et décidé de nommer Madame Danielle Guyot-Caparros en qualité de nouveau président à compter de l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes 2018 sous réserve du renouvellement de son mandat d'administrateur par ladite assemblée,
- décidé de lever les conditions de présence dont étaient assortie l'exercice des bons de souscription d'actions (BSA) attribués à Monsieur Joseph Zakrewski afin de lui permettre d'exercer l'ensemble des BSA qui lui ont été attribués jusqu'à leur date d'expiration,
- décidé de verser à Monsieur Joseph Zakrewski le solde de ses jetons de présence, soit 50% des jetons, dus au titre des exercices 2018 et 2019,
- constaté l'augmentation de capital résultant de l'exercice des bons de souscription d'actions et d'une acquisition définitive d'actions gratuites et modifié les statuts de la Société en conséquence, et
- proposé de soumettre à l'approbation du prochain conseil un projet de règlement intérieur du conseil modifié.

Les travaux des différents comités ont été présentés au conseil.

Le conseil du 10 mai 2019 a décidé, sur recommandation de l'AMF, de confier l'évaluation des bons de souscription d'actions émis en juillet et octobre 2018 au profit des membres non dirigeants du conseil d'administration, à un expert indépendant et d'élever rétroactivement le prix desdits bons de souscription d'actions à leur valeur de marché telle que déterminée par l'expert indépendant. Le conseil a décidé que le montant additionnel devait être acquitté par les administrateurs concernés et que dorénavant le prix de tout bon de souscription à émettre au profit des membres du conseil d'administration devra être au moins égal à sa valeur de marché, telle que déterminée par un expert indépendant.

Le conseil du 25 juillet 2019 a notamment arrêté les comptes semestriels au 30 juin 2019, approuvé le rapport financier semestriel ainsi que les termes du communiqué de presse y afférent. Il a été fait un point sur l'activité et le financement de la Société.

Le conseil a également:

- procédé à la revue, modifié et adopté le règlement intérieur du conseil d'administration tel que modifié,
- revu les attributions et modifié la composition des comités, comme suit :
 - comité d'audit : Danièle Guyot-Caparros (présidente), Nicolas Trebouta et Christine Garnier,
 - comité des rémunérations et des nominations : Elvira Sanz (présidente), Thomas Hofstaetter et Nicolas Trebouta,
 - comité &D et Business Development : Thomas Hofstaetter (président), Elvira Sanz, Christine Garnier, Jean-Pierre Bizzari et Jean-Pierre Kinet,
- constaté l'augmentation de capital résultant de l'exercice de bons de souscription d'actions et d'une acquisition définitive d'actions gratuites et modifié en conséquence les statuts de la Société, et
- constaté les annulations de titres donnant accès au capital intervenues au cours du premier semestre 2019.

Les travaux des différents comités ont été présentés au conseil.

Le conseil du 9 octobre 2019 a :

- fait le point sur les activités de la Société et son financement,
- revu l'atteinte des conditions de performance des options de souscriptions d'actions et des actions attribuées gratuitement le 27 juillet 2018,
- constaté l'augmentation de capital résultant de l'exercice de bons de souscription d'actions et des acquisitions définitives d'actions gratuites et modifié en conséquence les statuts de la Société.

Le conseil du 17 décembre 2019 a notamment approuvé le budget 2020.

Le conseil a également :

- fait le point sur les activités de la Société et son financement,
- constaté l'augmentation de capital résultant de l'exercice de bons de souscription d'actions et modifié en conséquence les statuts de la Société,
- constaté l'annulation de titres et droits donnant accès au capital intervenue au cours du quatrième trimestre 2019
- déterminé (i) la rémunération variable du directeur général pour 2019, (ii) les objectifs du directeur général ainsi que sa rémunération pour 2020,

Les travaux des différents comités ont été présentés au conseil.

1.4.1. LE COMITE D'AUDIT

Composition

Les membres du comité d'audit sont choisis parmi les administrateurs. Ils sont désignés à titre personnel et ne peuvent pas se faire représenter. La durée du mandat des membres du comité coïncide avec celle de leur mandat d'administrateur.

Le comité ne peut comprendre que des membres du conseil d'administration de la Société, à l'exclusion de ceux exerçant des fonctions de direction.

Il est composé de deux ou trois membres, dont un au moins doit présenter des compétences particulières en matière financière ou comptable et être indépendant.

Le comité d'audit est à ce jour composé de trois membres : Madame Danièle Guyot-Caparros, qui le préside, Madame Christine Garnier, et Monsieur Nicolas Trebouta, représentant permanent de la Société Financière de la Montagne. Madame Judith Greciet, directeur général, peut assister en qualité d'invitée aux réunions du comité d'audit.

Le comité compte, à la date du présent rapport, deux administrateurs indépendants dont son président.

Mission

Le Comité d'audit est chargé d'assurer le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières.

Il est notamment chargé d'assurer le suivi :

- du processus d'arrêté des comptes sociaux et consolidés et du processus d'élaboration de l'information financière ;
- de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- du contrôle légal des comptes annuels et, le cas échéant, des comptes consolidés par les commissaires aux comptes ;
- de l'indépendance des commissaires aux comptes.

Il doit notamment procéder aux missions suivantes :

- examiner les documents comptables et financiers, états financiers, annuels, semestriels et trimestriels ainsi que les documents de gestion prévisionnelle ;
- examiner les mesures de contrôle interne et de gestion des risques de la Société ;

- formuler toute recommandation sur la nature, l'étendue et les résultats de la vérification des comptes par les commissaires aux comptes ;
- soumettre au Conseil d'administration une recommandation sur les propositions de nomination et d'éventuel renouvellement des commissaires aux comptes présentées à l'assemblée générale des actionnaires, le montant de leurs honoraires et sur toute question relative à leur indépendance.

Organisation et compte rendu d'activités

Le comité d'audit se réunit au moins une fois par an. En 2019, il a tenu 3 sessions avec un taux de participation de 100%.

La réunion du comité du **8 mars 2019** a été consacrée à la présentation et la revue approfondie des comptes sociaux et consolidés 2019 ainsi qu'au bilan de l'audit des comptes 2019. Elle a également eu pour objet la revue nouveau rapport des commissaires aux comptes, établi dans le cadre de la réforme européenne de l'audit.

Lors de sa réunion du **23 juillet 2019**, le comité a effectué une revue de l'ensemble des documents relatifs à la clôture semestrielle.

Lors de sa réunion du **16 décembre 2019**, le comité a effectué une revue de la cartographie des risques à la lumière du Règlement Prospectus 3, du projet de budget pour 2020 ainsi que du plan de financement à court terme de la Société.

Lors de ses différentes réunions, le comité d'audit a notamment entendu le directeur financier du groupe et les commissaires aux comptes qui leur ont communiqué leurs commentaires.

1.4.2. LE COMITE DES REMUNERATIONS ET DES NOMINATIONS

Composition

Les membres du comité des rémunérations et des nominations sont choisis parmi les administrateurs ou parmi des experts. Ils sont désignés à titre personnel et ne peuvent pas se faire représenter. La durée du mandat des membres du comité coïncide avec celle de leur mandat d'administrateur.

A la date du présent rapport, le comité des rémunérations et des nominations est composé de trois membres :

Madame Elvira Sanz, qui le préside, Monsieur Thomas Hofstaetter, et Monsieur Nicolas Treboute, représentant permanent de la Société Financière de la Montagne. Il compte donc deux administrateurs indépendants dont son président. Madame Judith Greciet, directeur général, assiste en tant qu'invitée aux réunions du comité.

Mission

Le comité des rémunérations et des nominations émet toute recommandation au conseil d'administration dans les domaines suivants :

(i) en matière de rémunérations :

- la fixation des principaux objectifs annuels de la direction générale et, le cas échéant, du directeur général délégué ;
- la fixation initiale et toute augmentation de la rémunération de la direction générale et, le cas échéant, du directeur général délégué (comprenant la part fixe, variable et les avantages en nature, y compris les options de souscription ou d'achat d'actions ou actions gratuites) ;
- la répartition de la rémunération à allouer aux administrateurs pour leur activité au sein du conseil (ex jetons de présence) ; et
- toutes rémunérations exceptionnelles des administrateurs pour des missions ou mandats spécifiques confiés par le conseil.

Par ailleurs, la direction générale l'informe de la politique de rémunération de la Société et lui propose les projets de plans d'attribution d'options de souscription d'actions, de bons de souscription d'actions ou d'actions gratuites.

(ii) en matière de nominations

- la présentation au conseil d'administration des recommandations sur la composition du conseil et de ses comités, en particulier sur ses évolutions ;
- l'établissement des plans de succession du conseil et de la Direction générale ;
- la revue annuelle de la liste des membres du conseil d'administration pouvant être qualifiés de « membre indépendant » au sens de l'article 1 du règlement intérieur ;
- l'organisation de tout processus de sélection et d'évaluation en vue de recommander au conseil d'administration la liste finale des personnes candidates à un poste d'administrateur ;
- la revue avec la direction générale des profils des candidats à un poste au sein du comité exécutif et la participation si nécessaire au processus d'entretiens ;
- l'étude des cas de conflits d'intérêt potentiels qui seront soumis à l'examen du conseil ;
- l'assistance du conseil par rapport à l'application de l'Article 12 du présent Règlement et à tout autre question de gouvernance.

Organisation des travaux

Le comité des rémunérations et des nominations se réunit au moins une fois par an. En 2019, il a tenu 1 session avec un taux de participation de 100%.

Lors de sa réunion du **17 décembre 2019**, le comité a examiné la rémunération variable du directeur général pour l'année 2019 et ses objectifs pour l'année 2020. Il a également examiné la rémunération du directeur général pour l'exercice 2020. Enfin, il a revu les principes de répartition de la rémunération des administrateurs pour leur activité au sein du conseil au titre de l'exercice 2020.

1.4.3. LE COMITE R&D ET BUSINESS DEVELOPMENT

Composition

Les membres du comité R&D et Business Development sont choisis parmi les administrateurs. Ils sont désignés à titre personnel et ne peuvent pas se faire représenter. La durée du mandat des membres du comité coïncide avec celle de leur mandat d'administrateur.

Ce comité est composé de Monsieur Thomas Hofstaetter qui le préside, Mesdames Elvira Sanz et Christine Garnier et de Messieurs Jean-Pierre Bizzari et Jean-Pierre Kinet. Il compte aujourd'hui cinq administrateurs indépendants dont son Président. Madame Judith Greciet, directeur général, est membre de droit du comité.

Mission

Le comité R&D et Business Development a un rôle de soutien et d'accompagnement de la direction générale sur les projets d'acquisition et de renforcement du pipeline, les accords de cession ou de licence, ainsi que les grandes orientations stratégiques de la Société.

Il prépare les délibérations du conseil d'administration relatives à ces grandes orientations stratégiques. Il émet des propositions, avis et recommandations dans son domaine de compétence.

À ce titre, il doit :

- discuter en amont le plan stratégique proposé par la direction générale au conseil d'administration, incluant notamment les enjeux des programmes de recherche et les choix stratégiques afférents au regard du contexte externe et interne de l'entreprise,
- étudier, proposer des cibles et présenter ses recommandations sur les projets d'acquisitions de nouvelles activités, qu'ils soient sous forme d'acquisitions d'actifs ou de sociétés (ainsi que des financements associés), sur les projets de cession d'actifs ou de participations appartenant à la Société.

Organisation des travaux

Le comité R&D et Business Development se réunit au moins une fois par an. En 2019, il a tenu 2 sessions, avec un taux de participation de 90%.

1.4.4. ÉVALUATION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Conformément à la recommandation n° 11 du Code de gouvernement d'entreprise Middlenext auquel la Société adhère, le président du conseil invite une fois par an les membres à s'exprimer sur le fonctionnement du Conseil et sur la préparation de ses travaux.

2. MANDATS SOCIAUX ET REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX

2.1. MANDATS SOCIAUX

2.1.1. ÉVOLUTION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION.

Le 22 mai 2019, l'assemblée générale ordinaire des actionnaires a renouvelé pour trois ans les mandats d'administrateur de Mme Danièle Guyot-Caparros, et de MM. Jean-Pierre Bizzari et Jean-Pierre Kinet.

Le mandat de M. Joseph Zakrzewski, président du conseil d'administration, venait à échéance lors de cette assemblée générale et n'a pas été soumis à renouvellement sur sa demande.

La nomination de Mme Danièle Guyot-Caparros en qualité de présidente du conseil d'administration a pris effet à l'issue de cette assemblée qui a renouvelé son mandat d'administrateur. Elle est administrateur indépendant d'Onxeo et présidente du comité d'audit depuis juin 2013. Elle assure, depuis octobre 2015, la fonction d'administrateur référent, en charge des bonnes pratiques de gouvernance.

2.1.2. MANDATS ET FONCTIONS EXERCES PAR CHACUN DES ADMINISTRATEURS DE LA SOCIETE.

Nous vous communiquons ci-après la liste de l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toutes Sociétés françaises ou étrangères par chacun des administrateurs de la Société durant l'exercice. Cette description est étendue aux cinq dernières années pour satisfaire à l'annexe I du règlement (CE) n° 809/2004 qui régit la rédaction des documents de référence.

Les autres mandats et/ou fonctions des administrateurs indiqués ci-dessous le sont sur la base des déclarations des intéressés. La Société précise qu'elle n'engage pas sa responsabilité sur les informations fournies par les dirigeants ou mandataires sociaux.

Administrateur	Mandats et fonctions
<p>Danièle GUYOT-CAPARROS</p> <p>Danièle Guyot-Caparros est administrateur d'Onxeo depuis le 26 juin 2013. Son mandat viendra à échéance lors de l'assemblée générale de 2022.</p> <p>Danièle Guyot-Caparros est née le 16 octobre 1958. Après une expérience en cabinet d'audit sur des missions internationales, elle a rejoint Rhône-Poulenc, devenu Aventis puis Sanofi, sur différents postes d'envergure croissante, avec notamment des responsabilités en finance au niveau européen puis en Business Planning et Performance Monitoring au niveau mondial.</p> <p>Conseiller principal Life Sciences pour Deloitte depuis 2008, elle est titulaire d'un Master Finance / comptabilité ainsi que d'un DECF (diplôme d'expertise comptable).</p> <p><u>Adresse professionnelle</u> 4, rue d'Eblé 75007 Paris France</p>	<p><u>Dans la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrateur depuis 2013 • Présidente du conseil d'administration depuis 2019 <p><u>En dehors de la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Senior Advisor Life Sciences & Health Care Deloitte France <p><u>Autres mandats et fonctions exercés au cours des 5 dernières années et terminés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Membre du Conseil de surveillance de Diaxonhit • Administrateur de Supersonic Imagine SA (France)

Administrateur	Mandats et fonctions
<p>Judith GRECIET</p> <p>Judith Greciet a rejoint Onxeo le 1er mars 2011 en qualité de directeur général adjoint en charge de la R&D et des opérations. Elle est directeur général et administrateur d'Onxeo depuis le 29 juin 2011. Son mandat viendra à échéance lors de l'assemblée générale de 2020.</p> <p>Née le 27 octobre 1968, Judith Greciet a effectué sa carrière au sein de différents laboratoires internationaux (notamment Eisai, Zeneca, Wyeth) occupant des postes d'envergure managériale et stratégique croissante dans les domaines de la cancérologie et de l'immunologie, avec des produits d'innovation. Elle est docteur en pharmacie et diplômée d'un 3^e cycle de gestion et marketing pharmaceutique.</p> <p><u>Adresse professionnelle</u> Onxeo 49, boulevard du Général Martial Valin 75015 – Paris.</p>	<p><u>Dans la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrateur et directeur général d'Onxeo SA <p><u>En dehors de la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Président d'Onxeo Inc. (États-Unis) <p><u>Autres mandats et fonctions exercés au cours des 5 dernières années et terminés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrateur de Theravectys SA, France

Administrateur	Mandats et fonctions
<p>Christine GARNIER</p> <p>Christine Garnier exerce la fonction d'administrateur depuis le 26 avril 2017. Son mandat viendra à échéance lors de l'assemblée générale annuelle de 2020.</p> <p>Née le 28 février 1961, Christine Garnier est co-fondatrice de la société AEC Partners et Managing Partner depuis 1998. Diplômée d'ESCP Europe, son activité de consultante est spécialisée dans les stratégies corporate, internationales et opérationnelles, les évolutions des modèles et des organisations métiers, et l'optimisation des performances dans le secteur des sciences de la vie. Au cours des vingt dernières années, Christine Garnier a géré plus de 200 missions sur des produits de soins primaires et spécialisés, des produits vaccinaux, ainsi que sur des dispositifs médicaux et des médicaments en vente libre. Elle accompagne les comités exécutifs et les directions opérationnelles et fonctionnelles dans le développement de leur vision, de leurs stratégies et de l'évolution de leurs organisations. Le périmètre de ses interventions se concentre sur l'Europe et les pays en développement rapide (Asie du Sud-Est, Amérique Latine ...) ainsi que sur les sièges sociaux internationaux. Elle met à la disposition de ses clients une solide expertise en stratégie et organisation couplée à sa compétence pour identifier et initier les transformations nécessaires. Avant de rejoindre AEC Partners, Christine Garnier a travaillé 12 ans dans l'industrie pharmaceutique en occupant des postes de marketing chez Wyeth et en marketing international et planification stratégique chez Rhône Poulenc Rorer.</p> <p><u>Adresse professionnelle</u> AEC Partners 27 avenue Pierre 1er de Serbie 75116 Paris France</p>	<p><u>Dans la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrateur d'Onxeo SA <p><u>En dehors de la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Directeur général d'AEC General Partners • Directeur général d'AEC Limited • Administrateur d'AEC Asia <p><u>Autres mandats et fonctions exercés au cours des 5 dernières années et terminés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aucun

Administrateur	Mandats et fonctions
<p>Elvira SANZ URGOITI</p> <p>Elvira Sanz exerce la fonction d'administrateur depuis le 26 avril 2017. Son mandat viendra à échéance lors de l'assemblée générale annuelle de 2020.</p> <p>Née le 10 avril 1959, Elvira Sanz est Docteur en Pharmacie de l'Université Complutense de Madrid, honorée d'un Prix Exceptionnel de Fin de carrière, et titulaire d'un MBA international décerné par ESDEN Business School en étant sortie première dans sa classe. Elle a suivi des cours de troisième cycle dans des universités prestigieuses et des écoles de commerce internationales, telles que la Harvard Business School et la Wharton University.</p> <p>Elle possède une vaste expérience dans l'industrie pharmaceutique qu'elle a acquise pendant plus de 25 ans, en commençant comme chercheuse scientifique et occupant des postes de responsabilité croissante dans différents domaines d'activité pour MSD, Roche et Cyanamid. En 1994, elle a rejoint Wyeth Farma en tant que directrice de l'enregistrement et des nouveaux produits. Elle a été nommée directrice du marketing en 1996 puis, en 1998, directrice générale adjointe jusqu'en 2000, date à laquelle elle a été nommée directrice générale pour l'Espagne. En 2005, elle a rejoint le siège de Wyeth aux États-Unis pour développer un projet global, sous la direction du PDG de la société, pour la restructuration des filiales de Wyeth au niveau mondial. En 2007, elle est revenue en Espagne en tant que directrice générale pour l'Espagne et le Portugal. À la suite de l'acquisition de Wyeth par Pfizer en octobre 2009, elle a été nommée présidente et directrice générale, poste qu'elle a occupé jusqu'en 2015.</p> <p><u>Adresse professionnelle</u> Bolonia 1 28028 Madrid Spain</p>	<p><u>Dans la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrateur d'Onxeo SA <p><u>En dehors de la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrateur de « Universidad Europea de Madrid » • Administrateur de « Save the Children » <p><u>Autres mandats et fonctions exercés au cours des 5 dernières années et terminés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Président de Pfizer SL • Président de Pfizer GEP SL • Président de Laboratorios Parke Davis SL • Président de Wyeth Farma SA • Président de Vinci Farma SA • Président de Hospira Invicta SA • Président de Pharmacia Nostrum SA • Président de Binesa 2002 SL • Administrateur de Zoetis Spain SL

Administrateur	Mandats et fonctions
<p>Thomas HOFSTAETTER</p> <p>M. Thomas Hofstaetter est administrateur d'Onxeo depuis 31 mai 2012. Son mandat viendra à échéance lors de l'assemblée générale de 2021.</p> <p>Né le 4 juin 1948, Thomas Hofstaetter est docteur en biologie moléculaire (université de Tuebingen – Allemagne). Il dispose d'une expérience de plus de trente ans en matière de corporate développement et fusion et acquisition de Sociétés dans les secteurs de la pharmacie et des biotechnologies, notamment chez Wyeth, Inc et Aventis, VaxInnate Corporation et Geron Corporation.</p> <p><u>Adresse professionnelle</u> : Lindenstr. 37 - 60325 Frankfurt Allemagne</p>	<p><u>Dans la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Administrateur d'Onxeo SA <p><u>En dehors de la Société</u></p> <p>Néant</p> <p><u>Autres mandats et fonctions exercés au cours des 5 dernières années et terminés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Administrateur de Bionor Pharma ASA, Norway Administrateur de Geron Corporation, USA
<p>FINANCIERE DE LA MONTAGNE, représentée par Nicolas TREBOUTA</p> <p>Financière de la Montagne exerce la fonction d'administrateur depuis le 29 juin 2011. Son mandat viendra à échéance lors de l'Assemblée Générale de 2020.</p> <p>Né le 29 mai 1963, Nicolas Trebouta réalise des investissements, via sa Société Financière de la Montagne, en direct ou par l'intermédiaire de fonds dans des Sociétés de biotechnologies depuis 2004. Co-fondateur de Chevrillon et Associés en 2000, il a participé avec cette structure à plusieurs opérations de LBO dont Picard surgelés, l'imprimerie CPI, ou l'assurance Albingia. Il est médecin et actionnaire d'Onxeo depuis 2008.</p> <p><u>Adresse professionnelle</u> Financière de la Montagne 4-6, Rond-Point des Champs Elysées 75008 Paris France</p>	<p><u>Dans la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Administrateur d'Onxeo SA <p><u>En dehors de la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Gérant de la SARL Financière de la Montagne Gérant de la SCI Fleurus Immobilier Gérant de la SCI 5 rue de la Liberté Président de la SAS Dragon 8 Associé gérant de la SC Financière des Associés Administrateur du GIE IO Président du Conseil de Surveillance de la SCA Chevrillon & Associés Gérant de la EARL Ferme de Bissy Associé gérant de la SC Valois Gérant de la SCI du Trillon Co-gérant de la SC Aster Associé gérant de la SCI du Chardonnet <p><u>Autres mandats et fonctions exercés au cours des 5 dernières années et terminés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Néant

Administrateur	Mandats et fonctions
<p>Jean-Pierre BIZZARI</p> <p>Jean-Pierre Bizzari exerce la fonction d'administrateur depuis le 6 avril 2016. Son mandat viendra à échéance lors de l'assemblée générale annuelle de 2022.</p> <p>Né le 29 octobre 1954, le Docteur Jean-Pierre Bizzari a été Vice-Président Exécutif et Directeur du développement clinique en oncologie (États-Unis, Europe, Asie et Japon) de Celgene de 2008 à 2015. Il a participé au développement clinique de plusieurs agents anti-cancéreux tels que Taxotere®, Eloxatin®, Abraxane® et Irinotecan® (CPT-11). Expert de renommée mondiale en oncologie, il est membre du conseil scientifique consultatif de l'Institut National du Cancer (INCa), de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC) et Président du New Drug Advisory Committee. M. Bizzari est également membre actif du Conseil d'Administration de plusieurs sociétés de biotechnologies en France et aux États-Unis. Il a publié plus de 70 articles dans des revues scientifiques de renom et présenté plus de 160 « abstracts » lors de congrès scientifiques.</p> <p><u>Adresse professionnelle</u> 100 St Georges Road - Unit 4A Ardmore. 19003. PA - USA</p>	<p><u>Dans la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrateur d'Onxeo SA <p><u>En dehors de la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrateur de Transgene SA (France) • Administrateur de Halozyme Therapeutics, Inc. (États-Unis) • Administrateur de Pieris Pharmaceuticals, Inc. (USA) • Administrateur de Nordic Nanovector ASA (Public, Norvège) • Administrateur d'Oxford BioTherapeutics Ltd (Royaume-Uni) • Administrateur de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC) <p><u>Autres mandats et fonctions exercés au cours des 5 dernières années et terminés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrateur de Celator Pharmaceuticals (États-Unis) • Administrateur d'iTeos Therapeutics (Belgique)

Administrateur	Mandats et fonctions
<p>Jean-Pierre KINET</p> <p>Jean-Pierre Kinet exerce la fonction d'administrateur depuis le 6 avril 2016. Son mandat viendra à échéance lors de l'assemblée générale annuelle de 2022.</p> <p>Né le 23 octobre 1953, le Professeur et Docteur Jean-Pierre Kinet est l'un des plus éminents experts en immunologie au monde, principalement connu pour avoir découvert plusieurs gènes et protéines constituant le récepteur E des immunoglobulines. Ses découvertes scientifiques ont contribué à introduire des thérapies et des outils de diagnostics nouveaux pour le traitement de maladies liées à la dérégulation du système immunitaire. Il est également co-fondateur et fondateur de deux sociétés de biotechnologie et membre du conseil d'administration de plusieurs autres sociétés de biotechnologie en Europe. Le Dr Kinet est professeur de Pathologie à la Harvard Medical School à Boston (États-Unis). Jean-Pierre Kinet est aussi membre du comité scientifique consultatif d'UCB Pharma et Managing Partner chez iX Life Capital.</p> <p><u>Adresse professionnelle</u> 1950 chemin des Lauves - 13100 Aix en Provence France</p>	<p><u>Dans la Société</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrateur d'Onxeo SA <p><u>En dehors de la Société</u></p> <p>En tant que Jean-Pierre Kinet (personne physique)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Président d'Ixlife Capital SAS (France) • Administrateur d'AB Science SA (France) • Président du Conseil d'administration de Vaxon Biotech SA (France) • Administrateur de Therafast Bio SAS • Gérant de KLPM SARL <p>En tant que Ixlife Capital SAS (représentée par Jean-Pierre Kinet)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrateur de Pharmaleads SA (France) • Administrateur de Theravectys SA (France) • Administrateur de Vaxon Biotech SA (France) <p><u>Autres mandats et fonctions exercés au cours des 5 dernières années et terminés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Président du conseil d'administration de Theravectys SA (France) • Administrateur d'UCB Pharma SA (Belgique)

2.2. REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX AU COURS DE L'EXERCICE 2019

Onxeo considère se conformer aux recommandations du Code MiddleNext concernant la rémunération des administrateurs et des dirigeants mandataires sociaux de Sociétés dont les titres sont admis aux négociations sur un marché réglementé.

2.2.1. REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX, INCLUANT LE PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION (A L'EXCLUSION DU DIRECTEUR GENERAL)

Les membres du conseil d'administration peuvent percevoir:

- des rémunérations au titre de missions particulières qui pourraient leur être confiées par le conseil d'administration et feraient l'objet de conventions réglementées qui seraient soumises au vote de l'assemblée générale des actionnaires. Le montant de ces rémunérations sera fixé par le conseil d'administration en fonction de la nature de la mission particulière confiée à l'administrateur ;
- une somme fixe annuelle globale fixée par l'assemblée générale des actionnaires. Le conseil d'administration détermine (dans la limite de l'enveloppe votée par l'assemblée générale) le montant revenant à chaque administrateur.

Le montant maximum de la rémunération globale allouée annuellement aux administrateurs a été fixé par l'assemblée générale des actionnaires du 26 avril 2017 à 260.000 euros.

Les frais de déplacements sont remboursés pour chaque présence effective sur présentation d'une note de frais.

La Société ne met pas en œuvre d'indemnités de départ au titre du mandat social ni de régimes de retraites supplémentaires.

Les membres du conseil d'administration n'ayant pas la qualité de salarié ou de dirigeant de la Société pourront se voir offrir la faculté de souscrire des bons de souscription d'actions sous réserve que l'assemblée générale des actionnaires de la Société appelée à statuer sur les comptes de l'exercice 2019 consente au conseil d'administration une délégation à cet effet. Le prix de souscription des bons de souscription d'actions devra être au moins égal à sa valeur de marché, telle que déterminée par un expert indépendant et le prix de souscription des actions sur exercice de ces bons sera fixé selon les modalités déterminées par l'assemblée générale.

2.2.2. REMUNERATION DE LA DIRECTION GENERALE

La rémunération des membres de la direction générale se compose en général d'une rémunération fixe complétée éventuellement par un avantage en nature (en général voiture de fonction) et d'une rémunération variable liée à des indicateurs de performance. A ces rémunérations peut s'ajouter l'attribution de stock-options ou d'actions gratuites, dans une optique de fidélisation.

Les membres de la direction générale ne perçoivent pas de jetons de présence au titre de leur mandat social.

La direction générale est à la date du présent Document d'enregistrement universel composée de Madame Judith Greciet.

Judith Greciet

Judith Greciet a rejoint Onxeo le 2 mars 2011 en qualité de directeur général délégué en charge de la R&D et des Opérations. Elle a été nommée directeur général le 29 juin 2011.

La rémunération fixe brute annuelle de Madame Judith Greciet a été fixée à 323 137 euros pour l'année 2019 par le conseil d'administration du 19 décembre 2018 sur la proposition et la recommandation du comité des nominations et des rémunérations.

Le conseil d'administration du 19 décembre 2018 a également maintenu la rémunération variable du directeur général pouvant représenter jusqu'à 50 % de la rémunération fixe et a déterminé qu'elle serait

soumise au titre de l'exercice 2019 à la réalisation des objectifs de l'entreprise liés à l'activité de recherche et développement, à la stratégie de la Société, à la finance et aux relations investisseurs et à la l'organisation de la Société.

Après revue des résultats pour 2019, le conseil du 17 décembre 2019 a évalué l'atteinte de ces objectifs à 70 % permettant la fixation de la rémunération variable de Judith Greciet au titre de 2019 à 113 098,24 euros.

Afin de tenir compte de l'avancement de projets en cours qui pourraient aboutir début 2020, le conseil a également décidé de fixer trois objectifs supplémentaires pour l'entreprise dont l'atteinte, avant le 31 Mars 2020, pourrait donner lieu au versement d'une rémunération variable complémentaire au titre de l'exercice 2019 à hauteur de 30% au maximum, pour l'ensemble des collaborateurs et pouvant représenter jusqu'à 48 471 euros pour Madame Judith Greciet.

Le conseil d'administration du 31 mars 2020 a évalué l'atteinte de ces trois objectifs supplémentaires à 10 % permettant de fixer la rémunération variable complémentaire au titre de l'exercice 2019 à 16 157 euros.

Il est rappelé que, conformément aux dispositions de l'article L. 225-100 du Code de commerce, la rémunération variable due au titre de l'exercice 2019 ne pourra être versée à Madame Judith Greciet qu'après son approbation par l'assemblée générale des actionnaires qui se tiendra en 2020 (vote ex-post).

Au cours de l'année 2019, Madame Judith Greciet n'a reçu aucune rémunération pour ses activités au sein du conseil conformément aux règles énoncées au paragraphe précédent ni d'autres instruments donnant accès au capital.

Madame Judith Greciet n'a pas bénéficié en 2019 d'avantages en nature autre qu'une voiture de fonction.

Les tableaux relevant de la recommandation de l'Autorité des marchés financiers n° 2014-14 « Guide d'élaboration des documents de référence adapté aux valeurs moyennes » sont présentés ci-dessous.

Tableau 1

Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social en euros		
Judith Greciet - directeur général	Exercice 2019	Exercice 2018
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détail au Tableau 2)	455 498	359 379
Valorisation des options de souscription d'action attribuées au cours de l'exercice (3)	N/A	37 854
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (3)	N/A	153 448
Joseph Zakrzewski - président du conseil d'administration (1)	Exercice 2019	Exercice 2018
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détail au Tableau 2)	22 129	
Valorisation des bons de souscription d'action attribués au cours de l'exercice (3)	N/A	19 820
Danièle Guyot-Caparros – présidente du conseil d'administration (2)	Exercice 2019	Exercice 2018
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détail au Tableau 2)	52 705	21 900
Valorisation des bons de souscription d'action attribués au cours de l'exercice (3)	N/A	8 925

(5) Mandat arrivé à expiration lors de l'assemblée générale des actionnaires du 22 mai 2019

(6) Nommée à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires du 22 mai 2019

(7) Les options et bons de souscription ainsi que les actions de performance ont été valorisés à leur valeur de marché par un expert indépendant

Tableau 2

Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social en euros				
Judith Greciet – directeur général	Montants au titre de l'exercice 2019		Montants au titre de l'exercice 2018	
	Dus	versés (1)	Dus	versés (1)
- rémunération fixe (2)	323 137	323 137	316 801	316 801
- rémunération variable (3)	129 255	39 600	39 600	77 648
- rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A
- jetons de présence	N/A	N/A	N/A	N/A
avantages en nature (4)	3 106	3 106	2 978	2 978
TOTAL	455 498	365 843	359 379	397 427
Joseph ZAKRZEWSKI – président du conseil d'administration (5)	Montants au titre de l'exercice 2019		Montants au titre de l'exercice 2018	
	Dus	versés	Dus	Versés
- rémunération fixe	N/A	N/A	N/A	N/A
- rémunération variable	N/A	N/A	N/A	N/A
- rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A
- jetons de présence (7)	22 129	59 129	74 000	37 000
avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A
TOTAL	22 129	59 129	74 000	37 000
Danièle Guyot-Caparros – présidente du conseil d'administration (6)	Montants au titre de l'exercice 2019		Montants au titre de l'exercice 2018	
	Dus	versés	Dus	Versés
- rémunération fixe	N/A	N/A	N/A	N/A
- rémunération variable	N/A	N/A	N/A	N/A
- rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A
- jetons de présence (7)	52 705	26 353	21 900	10 950
avantages en nature	N/A	N/A	N/A	N/A
TOTAL	52 705	26 353	21 900	10 950

(8) Versement de la rémunération variable de l'année N sur l'année N+1

(9) Rémunération fixe intégrant le salaire de base, la valorisation des congés payés, les éventuels rappels de salaires ou absences

(10) Rémunération variable en fonction de la réalisation d'objectifs notamment liés à l'activité de R&D, à la stratégie de la Société, à la gestion financière, à l'évolution du cours de bourse, aux relations avec les investisseurs, à l'organisation de la Société

(11) Voiture de fonction

(12) Mandat arrivé à expiration lors de l'assemblée générale des actionnaires du 22 mai 2019

(13) Nommée à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires du 22 mai 2019

(14) Par décision du conseil d'administration, seuls 50% des jetons de présence dus aux mandataires sociaux non dirigeants ont été payés sur les années 2018 et 2019, le paiement du solde est différé et lié à un financement significatif obtenu par Onxeo ou lorsqu'un membre du conseil vient à cesser ses fonctions de manière non volontaire ou non fautive

Tableau 3

Tableau sur les jetons de présence et autres rémunérations perçus par les mandataires sociaux non dirigeants				
Mandataires sociaux non dirigeants <i>incluant le président du conseil d'administration (à l'exclusion du directeur général)</i>	Montants au titre de l'exercice 2019		Montants au titre de l'exercice 2018	
	5 réunions de conseil et 9 réunions de comité		5 réunions de conseil et 9 réunions de comité	
	Jetons de présence en € ⁽¹⁾	Autres rémunérations	Jetons de présence en € ⁽¹⁾	Autres rémunérations
Joseph Zakrzewski ⁽²⁾	59 129	N/A	37 000	104 500 BSA
Danièle Guyot-Caparros ⁽³⁾	26 353	N/A	10 950	42 500 BSA
Financière de la Montagne, représentée par N. Trebouta	N/A	N/A	N/A	85 000 BSA
Thomas Hofstaetter	10 200	N/A	13 950	42 500 BSA
Christine Garnier	9 200	N/A	10 450	42 500 BSA
Elvira Sanz	9 700	N/A	11 450	42 500 BSA
Jean-Pierre Bizzari	7 700	N/A	8 200	N/A
Jean-Pierre Kinet	8 700	N/A	9 450	N/A
TOTAL	130 982	N/A	101 450	359 500 BSA

(4) Par décision du conseil d'administration, seuls 50% des jetons de présence dus aux mandataires sociaux non dirigeants ont été payés sur les années 2018 et 2019, le paiement du solde est différé et lié à un financement significatif obtenu par Onxeo ou lorsqu'un membre du conseil vient à cesser ses fonctions de manière non fautive

(5) Mandat arrivé à expiration lors de l'assemblée générale des actionnaires du 22 mai 2019, paiement de 100% des jetons de présence en application de la décision ci-dessus.

(6) Nommée à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires du 22 mai 2019

Tableau 4 – Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social

Au cours de l'exercice 2019, aucune option de souscription d'action (SO) n'a été attribuée aux dirigeants mandataires sociaux.

Tableau 5 – Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social

Aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été levée par les mandataires sociaux au cours de l'exercice 2019.

Tableau 6 – Actions de performance attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social

Au cours de l'exercice 2019, il n'a pas été attribué d'actions de performance aux dirigeants mandataires sociaux.

Tableau 7 – Actions de performance devenues disponibles durant l'exercice pour chaque dirigeant mandataire social

Un total de 119 778 actions de performance (AGA), attribuées à Madame Judith Greciet en sa qualité de dirigeant mandataire social, sont devenues disponibles au cours de l'exercice 2019.

Tableau 8 – Historique des attributions de bons et d'options de souscription d'actions

Dans le cadre de sa politique de rémunération et de motivation de ses dirigeants et salariés, Onxeo met en place de manière régulière des plans d'attribution de bons de souscription d'actions ainsi que des plans d'attribution d'actions gratuites.

Les membres indépendants du conseil ont bénéficié également de plans successifs d'attribution de bons de souscription d'actions (BSA). À compter de 2014, ces attributions ont été étendues à tous les administrateurs n'ayant pas la qualité de dirigeants ou salariés de la Société, y inclus le président du conseil, à l'exclusion du directeur général.



Qu'il s'agisse des options de souscription d'actions ou des bons de souscription d'actions, le prix d'exercice est déterminé comme la moyenne des vingt derniers cours de bourse précédant la date d'attribution.

Les conditions d'exercice des options et bons de souscription d'actions attribués aux dirigeants/mandataires sociaux, en circulation au 31 décembre 2019 sont décrites dans le tableau 8 ci-après.

Historique des attributions d'instruments financiers donnant accès au capital Information sur les BSA et les SO attribués aux dirigeants mandataires sociaux							
	SO Dir. 2011	SO Dir.2012	SO Dir.2014	SO Dir.2015	SO Dir.2016	SO Dir.2017	SO Dir.2018
Date d'assemblée	29/06/2011	31/05/2012	30/06/2014	20/05/2015	06/04/2016	24/05/2017	19/06/2018
Date du conseil d'administration	21/09/2011	13/09/2012	22/09/2014	27/10/2015	28/07/2016	28/07/2017	27/07/2018
Modalités d'exercice	1 SO/1 action - Attribution sur 4 ans						(2)
Actions attribuées dirigeants mandataires sociaux (Judith Greciet) ⁽¹⁾	167 453	62 537	26 027	60 000	70 000	70 000	150 723
Point de départ d'exercice	21/09/2015	13/09/2016	22/09/2018	27/10/2016	28/07/2017	28/07/2018	(2)
Date d'expiration	21/09/2021	13/09/2022	22/09/2024	27/10/2025	28/07/2026	28/07/2027	27/07/2028
Prix de souscription ⁽¹⁾	3,63	3,75	6,17	3,61	3,16	4,00	1,187
Actions souscrites au 31/12/2019	0	0	0	0	0	0	0
Options annulées ou caduques	0	6 030	7 156	0	14 000	7 000	0
Options restantes au 31/12/2019 ⁽¹⁾	167 453	56 507	18 871	60 000	56 000	63 000	108 723

(3) Après ajustement du nombre et du prix de souscription des bons suite aux augmentations de capital de juillet 2011, juillet 2013 et décembre 2014, conformément à l'article L. 228-99 du Code de commerce (CA du 28 juillet 2011, du 14 novembre 2013 et du 22 janvier 2015)

(4) Sur les 150 723 options de souscription d'actions attribuées en 2018 : a) 66 723 ont été attribuées à titre de bonus 2018 et à des fins de fidélisation et étaient soumises à la présence de Madame Judith Greciet dans la Société au 30 juin 2019 sous réserve de la réalisation de conditions de performance évaluées une année après leur attribution ; b) 84 000 ont été attribuées dans le cadre du plan d'attribution 2018. Leurs modalités d'exercice sont les modalités habituelles soit une option pour une action, pour moitié le 30 juin 2019 et pour l'autre moitié le 30 juin 2020, sous réserve de la réalisation de conditions de performance évaluées une année après leur attribution et liées à (i) l'avancée des programmes clés de la Société pour 40% des options, (ii) négociation d'un accord stratégique (financement et/ou industriel) pour 40% des options et (iii) performance du cours de bourse pour 10% des options (iv) financement et organisation de la Société pour 10% des options

Tableau 8 (suite)

	BSA 2013	BSA 2014-1	BSA 2014-2	BSA 2015-1	BSA 2015-2	BSA 2016-1	BSA 2016-3	BSA 2017	BSA 2018-1	BSA 2018-2
Date d'assemblée	26/06/2013	30/06/2014	30/06/2014	20/05/2015	20/05/2015	06/04/2016	06/04/2016	24/05/2017	19/06/2018	19/06/2018
Date du conseil d'administration	19/09/2013	22/09/2014	04/03/2015	27/10/2015	22/01/2016	28/07/2016	21/12/2016	28/07/2017	27/07/2018	25/10/2018
Modalités d'exercice	1 bon/ 1 action - Attribution sur 18 mois								1 bon/ 1 action	1 bon/ 1 action
Actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux ^{(1) (2)}	88 490	85 886	19 000	65 000	90 000	160 000	52 500	300 000	274 500	85 000
dont Joseph Zakrzewski	-	-	-	-	90 000	50 000	17 500	60 000	62 000	42 500
dont Thomas Hofstaetter	15 616	13 013	0	15 000	0	20 000	0	40 000	42 500	0
dont Danielle Guyot-Caparros	15 616	13 013	0	0	0	0	0	40 000	42 500	0
dont Jean-Pierre Bizarri	-	-	-	-	-	30 000	17 500	40 000	0	0
dont Jean-Pierre Kinet	-	-	-	-	-	30 000	0	0	0	0
dont Financière de la Montagne	-	13 013	5 500	15 000	0	30 000	17 500	40 000	42 500	42 500
dont Christine Garnier	-	-	-	-	-	-	-	40 000	42 500	0
dont Elvira Sanz	-	-	-	-	-	-	-	40 000	42 500	0
dont Patrick Langlois	26 026	20 821	8 000	5 000	0	-	-	-	-	-
dont David Solomon	15 616	13 013	5 500	15 000	0	0	0	-	-	-
dont Russell Greig	15 616	13 013	0	15 000	0	0	0	-	-	-
Point de départ d'exercice des BSA	19/03/2014	22/03/2015	04/09/2015	27/04/2016	22/01/2016	28/01/2017	21/06/2017	28/04/2018	30/06/2019	30/06/2019
Date d'expiration	19/09/2023	22/09/2024	04/03/2025	27/10/2025	22/01/2026	28/07/2026	21/12/2026	28/07/2027	27/07/2028	25/10/2028
Prix d'émission	0,40 €	0,64 €	0,63 €	0,36 €	0,33€	0,26€	0,24€	0,20 €	0,21 € ⁽³⁾	0,16 € ⁽³⁾
Prix de souscription ⁽¹⁾	3,85 €	6,17 €	6,26 €	3,61 €	3,33€	3,16€	2,43€	4,00 €	1,187 €	1,017 €
Actions souscrites au 31/12/2019	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total des BSA annulés ou caduques	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BSA restants en fin d'exercice ⁽¹⁾	88 490	85 886	19 000	65 000	90 000	160 000	52 500	300 000	274 500	85 000

(4) Après ajustement du nombre et du prix de souscription des bons suite aux augmentations de capital de juillet 2011, juillet 2013 et décembre 2014, conformément à l'article L. 228-99 du Code de commerce (CA du 28 juillet 2011, du 14 novembre 2013 et du 22 janvier 2015)

(5) Le conseil d'administration du 24/25 octobre 2016 a procédé à l'émission, au prix de 0,26 euro l'un, de 30.000 BSA au profit de deux consultants clés de la société, dont 30.000 ont été effectivement souscrits par leurs titulaires (autorisation donnée par l'Assemblée générale du 6 avril 2016). Chaque BSA permet la souscription d'une action au prix de 2,61 euros l'une.

(6) Le conseil d'administration du 10 mai 2019 a décidé, conformément aux recommandations de l'AMF, d'élever rétroactivement le prix de souscription des bons de souscription d'actions à leur valeur de marché telle que déterminée par un expert indépendant.

Tableau 9 – Options de souscription ou d’achat d’actions consenties pendant l’exercice aux dix premiers salariés non mandataires sociaux ou levées par ces derniers

Néant.

Tableau 10

Dirigeants Mandataires Sociaux	Contrat de Travail		Régime de retraite complémentaire		Indemnités ou avantages dus à raison de la cessation/ changement de fonctions		Indemnité relative à une clause de non concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Judith Greciet Directeur général depuis le 29/06/2011 Début mandat : 29/06/2011 Fin Mandat : AG statuant sur les comptes de l’exercice clos le 31/12/2019		X	x			x		x

Lors du CA du 21 mai 2014, sur proposition du comité des rémunérations et nominations du 16 mai 2014, le conseil a validé la suspension du contrat de travail de Judith GRECIET à compter du 1^{er} juillet 2014 pendant la période de son mandat social en tant que directeur général.

Engagements de toutes natures correspondant à des éléments de rémunération, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d’être dus par la Société à raison de la prise, de la cessation ou du changement de fonctions des mandataires ou postérieurement à celle-ci : il n’existe pas, dans le Groupe, de tels engagements soumis à la procédure de l’article L. 225-42-1 du Code de commerce.

Au cours de l’exercice clos le 31 décembre 2019, la Société n’a pas attribué de titres de capital ni de titres de créances aux dirigeants.

Conformément aux dispositions des articles L. 225-197-1 et L. 225-185 du Code de commerce, le conseil d’administration, sur recommandation du comité des rémunérations, a fixé la quotité d’actions (actions attribuées ou actions issues de levées d’options) que les dirigeants mandataires sociaux de Onxeo ont l’obligation de conserver au nominatif jusqu’à la cessation de leurs fonctions. Cette quotité a été établie à 10 % des plus-values d’acquisition nettes des impôts et contributions afférentes obtenues par levées d’options.

Par ailleurs, l’engagement de retraite du dirigeant mandataire social du Groupe Onxeo au 31 décembre 2019 s’élève à 114 222 euros (comptes consolidés IFRS).

Ratio d’équité entre le niveau de rémunération des mandataires sociaux dirigeants et la rémunération moyenne et médiane des salariés de la Société

Conformément aux dispositions de l’article L. 225-37-3, 6° du Code de commerce, sont présentés ci-après pour le président du conseil d’administration et le directeur général, les ratios entre le niveau de la rémunération de chacun de ces dirigeants et, d’une part, la rémunération moyenne sur une base équivalent temps plein des salariés de la Société autres que les mandataires sociaux, d’autre part, la rémunération médiane sur une base équivalent temps plein des salariés de la Société autres que les mandataires sociaux.

Les ratios d’équité ont été calculés sur la base des rémunérations fixes, variables et exceptionnelles versées au sein de la Société au cours des exercices mentionnés ci-après :

		Exercice 2019	Exercice 2018	Exercice 2017	Exercice 2016	Exercice 2015
Danièle Guyot-Caparros présidente du conseil d'administration (1) (2)	Ratio avec rémunération moyenne	1	0,5	0,8	0,5	0,5
	Ratio avec rémunération médiane	1,5	0,9	0,9	0,8	1
	Ratio avec SMIC	4,05	3,2	4,11	2,74	3
Judith Greciet directrice générale (3)	Ratio avec rémunération moyenne	4.9	4.6	6.2	6.2	5.3
	Ratio avec rémunération médiane	7.4	7.6	9.4	9	10.7
	Ratio avec SMIC	20.04	27.3	32.23	31.95	32.7

(4) Danièle Guyot-Caparros depuis le 22/05/2019, Joseph Zakrzewski, du 22/01/2016 au 22/05/2019, Patrick Langlois du 29/06/2011 au 22/01/2016

(5) Dont un report de 2018 comptabilisé en 2019 correspondant à la part de 50% de la rémunération 2018 allouée à Joseph Zakrzewski, différée par décision du conseil d'administration et versée à l'échéance de son mandat en 2019

(6) Incluant les attributions de stock-options et d'actions gratuites réalisées en 2015, 2016, 2017 et 2018

Les lignes directrices publiées par l'AFEP et MiddleNext ont été suivies pour l'établissement ces ratios. D'un point de vue méthodologique, les critères suivants ont été appliqués : les éléments inclus comprennent l'ensemble de la rémunération brute effectivement perçue au cours de l'exercice considéré, soit la rémunération perçue entre le 1er janvier et le 31 décembre de chaque année. Elle comprend les rémunérations fixes et variables ainsi que les avantages en nature. Ce montant inclut également la valorisation des outils d'accès au capital attribués au cours de l'année et appréciés selon les normes IFRS. Les rémunérations sont pondérées en ETP. Les salariés en CDD sont inclus, les salariés entrant ou sortant au cours de la période et dont la rémunération ne permet pas un comparatif réel sont exclus.

Pour le Président du Conseil d'Administration, les mêmes périodicités sont appliquées, à savoir les rémunérations brutes de toute nature effectivement perçues au cours de l'exercice.

2.2.3. INTERET DES DIRIGEANTS ET MANDATAIRES SOCIAUX DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE

L'intérêt des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société est présenté au 31 décembre 2019 :

Intérêt des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société au 31/12/2019	Nombre d'actions	% du capital social	Nombre d'actions résultant de l'exercice potentiel de BSA	Nombre d'actions résultant de l'exercice potentiel d'options	Nombre d'actions gratuites	% total après exercice potentiel des bons et options
J. Greciet	234 591	0,38%	-	656 380	-	1,42%
Financière de la Montagne	8 123 379	13,25%	206 013	-	-	13,28%
D. Guyot-Caparros	-	-	111 129	-	-	0,18%
T. Hofstaetter	-	-	146 129	-	-	0,23%
J.P. Bizarri	-	-	87 500	-	-	0,14%
J.P. Kinet	-	-	30 000	-	-	0,05%
C. Garnier	-	-	82 500	-	-	0,13%
E. Sanz	-	-	82 500	-	-	0,13%
Total	8 357 970	13,63%	745 771	656 380	0	15,56%

2.3. POLITIQUE DE REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX AU TITRE DE L'EXERCICE 2020

En application de l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, le conseil d'administration soumet à l'approbation de l'assemblée générale la politique de rémunération de ses mandataires sociaux.

Cette politique de rémunération, arrêtée par le conseil d'administration, sur recommandation du comité des rémunérations et des nominations est présentée dans le rapport prévu par l'article précité et figurant en annexe III au présent rapport.

En application de l'article L. 225-100 du Code de commerce, les montants résultant de la mise en œuvre de cette politique seront soumis à l'approbation des actionnaires lors de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice 2020.

2.4. CONVENTIONS VISEES A L'ARTICLE L. 225-37-4, 2° DU CODE DE COMMERCE

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-37-4-2° du Code de commerce, aucune convention n'est intervenue, directement ou par personne interposée, entre, d'une part, l'un des mandataires sociaux ou l'un des actionnaires disposant d'une fraction des droits de vote supérieure à 10 % d'une société et, d'autre part, une autre société dont la première possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital, à l'exception des conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales.

3. STRUCTURE DU CAPITAL DE LA SOCIETE

3.1. ÉVOLUTION DU TITRE ET AUTRES INFORMATIONS CONCERNANT LE CAPITAL

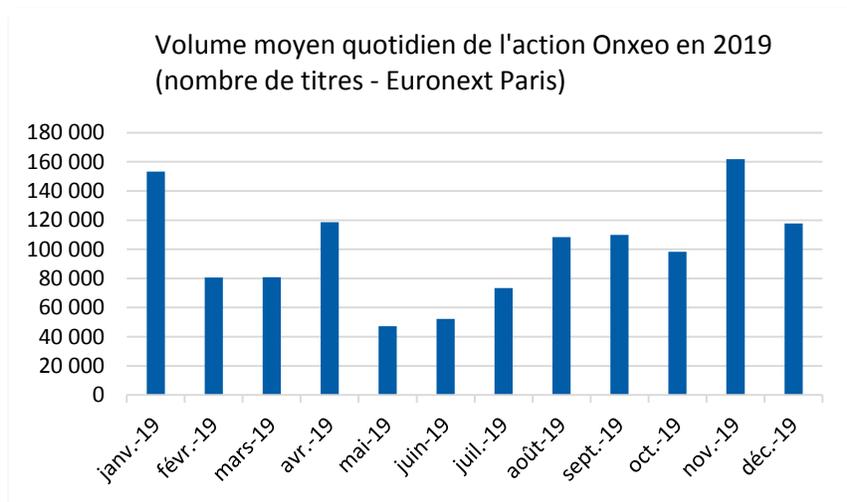
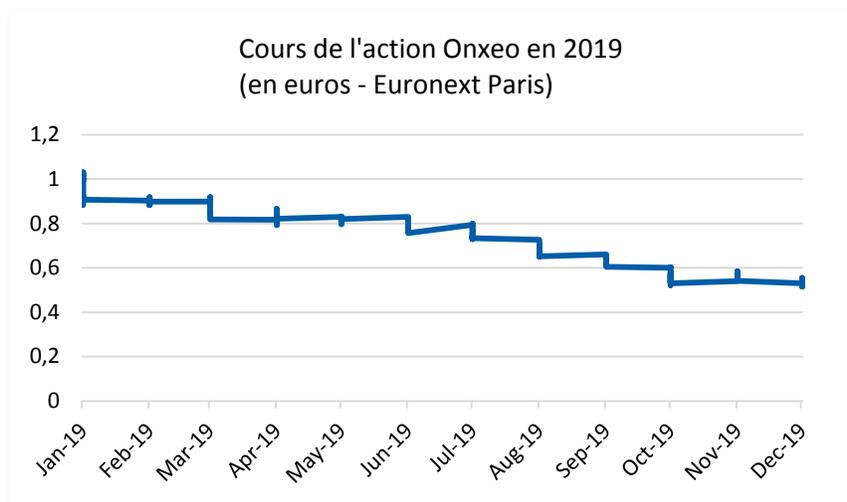
Les actions de la Société sont cotées sur le compartiment C du marché Euronext Paris depuis le 27 janvier 2017. Selon le règlement d'Euronext, les changements de compartiment de marché s'effectuent annuellement sur la base de la capitalisation boursière des 60 derniers jours de bourse de l'année. Le compartiment C comprend les Sociétés cotées ayant une capitalisation boursière inférieure à 150 millions d'euros.

Au cours de l'exercice 2019, le cours de bourse a atteint son niveau le plus bas à 0,516 euros le 30 décembre 2019 pour clôturer à 0,555 euros le 31 décembre 2019. Le cours le plus haut a été atteint à 1,030 euros le 10 janvier 2019.

Par ailleurs, le titre fait l'objet d'une cotation secondaire sur le marché Nasdaq de Copenhague depuis le 1er août 2014.

3.2. ÉVOLUTION DU COURS ET VOLUME DE TRANSACTION

Les tableaux ci-dessous retracent l'évolution du cours et le volume des transactions de l'action sur la période comprise entre le 2 janvier 2019 et le 31 décembre 2019 sur la place d'Euronext Paris.



3.3. OPERATIONS REALISEES SUR LE CAPITAL SOCIAL AU COURS DE L'ANNEE 2019 ET CAPITAL SOCIAL AU 31 DECEMBRE 2019

Le capital social au 31 décembre 2019 était de 15 329 462,75 euros divisé en 61 317 851 actions de 0,25 euro chacune de valeur nominale, toutes de même catégorie et entièrement libérées.

La Société a mis en place le 15 juin 2018 une ligne de financement en fonds propres incluant un programme d'intéressement, par émission d'actions nouvelles sur une période de 10 mois, pour un montant maximum de 5,4 millions d'euros avec la Société Nice & Green, sur délégation du conseil d'administration et conformément à la 22^{ème} résolution de l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires du 24 mai 2017 (augmentation de capital réalisée avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres dans la limite de 10% du capital).

Conformément aux termes de l'accord, Nice & Green, agissant en tant qu'investisseur spécialisé qui n'a pas vocation à demeurer au capital de la Société, s'est engagé, pour une période de 10 mois, à souscrire et exercer chaque mois à l'initiative d'Onxeo, un nombre de bons de souscription d'action correspondant à un financement minimum mensuel de 500 000€, dans la limite de 4 700 000 actions sur la durée du contrat. Les actions seront émises sur la base de la moyenne des cours de bourse pondérée par les volumes sur les trois jours de bourse précédant chaque émission, diminuée d'une décote maximale de 5,0%. Dans l'hypothèse d'une utilisation en

totalité de cette ligne de financement⁴⁶, un actionnaire détenant 1,00% du capital d'Onxeo avant sa mise en place verrait sa participation passer à 0,92% du capital⁴⁷. Onxeo conserve la possibilité de suspendre les tirages ou de mettre fin à cet accord à tout moment. Nice & Green et Onxeo ont aussi convenu d'un programme d'intéressement qui consiste en l'attribution en numéraire au profit de la Société, d'une quote-part de la plus-value éventuelle que Nice & Green viendrait à réaliser lors de la cession des actions résultant de l'exercice des BSA.

À l'issue de cette première ligne de financement, Afin de poursuivre activement les programmes de R&D selon le calendrier prévu, et agissant sur délégation du Conseil d'Administration et conformément à la 20ème résolution de l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires du 19 juin 2018⁴⁸, la Société a mis en place avec la Société Nice & Green le 7 juin 2019, une nouvelle ligne de financement en fonds propres par émission d'actions nouvelles sur une période de 12 mois. Un total de 12 000 000 bons de souscriptions d'action a été émis au bénéfice de l'investisseur, correspondant à un maximum de 12 000 000 actions. Sur la base du cours de clôture de l'exercice 2019 soit 0,555 euros au 31 décembre, ce financement devrait étendre l'horizon de trésorerie de la société jusqu'au 3ème trimestre 2020.

Les principales caractéristiques de cette ligne de financement en fonds propres sont décrites dans la note d'opération faisant partie du Prospectus sur lequel l'Autorité des marchés financiers (« AMF ») a apposé le visa n° 19-247 en date du 7 juin 2019. Le Prospectus est composé du document de référence 2018 d'Onxeo, enregistré auprès de l'AMF le 5 avril 2019 sous le numéro D.19-0282 et d'une note d'opération incluant le résumé du Prospectus.

Conformément aux termes de l'accord, Nice & Green, agissant en tant qu'investisseur spécialisé qui n'a pas vocation à demeurer au capital de la Société, s'est engagé, pour une période de 12 mois, à souscrire et exercer chaque mois à l'initiative d'Onxeo, un nombre de bons de souscription d'action correspondant à un financement mensuel de 850 000€, dans la limite de 12 millions de bons attribués. Les actions seront émises sur la base de la moyenne des cours de bourse pondérée par les volumes sur les trois jours de bourse précédant chaque émission, diminuée d'une décote maximale de 5,0%.

Dans l'hypothèse d'une utilisation en totalité de cette ligne de financement⁴⁹, un actionnaire détenant 1,00% du capital d'Onxeo avant sa mise en place verrait sa participation passer à 0,82% du capital⁵⁰. Onxeo conserve la possibilité de suspendre les tirages ou de mettre fin à cet accord à tout moment. La Société examine également différentes sources de financement complémentaire. Les actions nouvelles émises dans le cadre de cet accord seront admises aux négociations sur Euronext Paris et Nasdaq Copenhagen. Ces émissions font l'objet d'une communication sur le site Internet d'Onxeo (rubrique Investisseurs / Informations réglementées / Nombre total de droits de vote et d'actions composant le capital).

Par ailleurs, Nice & Green et Onxeo ont convenu de la poursuite du programme d'intéressement qui consiste en l'attribution en numéraire au profit de la Société d'une quote-part de la plus-value éventuelle que Nice & Green viendrait à réaliser lors de la cession des actions résultant de l'exercice des BSA.

Les montants perçus et à percevoir dans le cadre de cette opérations de financement sont affectés principalement à la poursuite des programmes de R&D de la Société et plus particulièrement au financement du développement clinique d'AsiDNA™ en combinaison avec d'autres agents anti-cancéreux et aux premières phases du développement préclinique et pharmaceutique d'OX401, ainsi que plus généralement au financement de l'activité de la Société.

⁴⁶ Dans ce cas, 4 700 000 actions nouvelles seraient émises.

⁴⁷ Sur la base des 50 695 653 actions composant le capital d'Onxeo au 31 décembre 2017.

⁴⁸ Augmentation de capital réalisée avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit d'une catégorie de personnes dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres ou obligatoire.

⁴⁹ Dans ce cas, 12 000 000 nouveaux titres seraient émis.

⁵⁰ Sur la base des 55 537 251 actions composant le capital social d'Onxeo à la date du Prospectus

Au 31 décembre 2019, 5 199 925 bons avaient été exercés, procurant à la Société un produit net total de 3 millions d'euros. Au cours de l'exercice 2019, le capital de la Société a été augmenté à plusieurs reprises, principalement dans le cadre de la ligne de financement ci-dessus exposée :

- En janvier 2019, augmentation de capital d'un montant nominal de 175 000 euros par l'émission de 700 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,25 euro l'une, dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres mise en place le 15 juin 2018 ;
- En février 2019, augmentation de capital d'un montant nominal de 150 000 euros par l'émission de 600 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,25 euro l'une, dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres mise en place le 15 juin 2018 ;
- En mars 2019, augmentation de capital d'un montant nominal de 119 396 euros par l'émission de 477 583 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,25 euro l'une, dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres mise en place le 15 juin 2018, et augmentation de capital d'un montant nominal de 5 553 euros par l'émission de 22 213 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,25 euros l'une, en conséquence de l'acquisition définitive d'actions attribuées gratuitement par le conseil d'administration du 12 mars 2019 ;
- En avril 2019, augmentation de capital d'un montant nominal de 95 823 euros par l'émission de 383 293 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,25 euro l'une, dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres mise en place le 15 juin 2018 ;
- En mai 2019, augmentation de capital d'un montant nominal de 13 815 euros par l'émission de 55 258 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,25 euro l'une, dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres mise en place le 15 juin 2018 ;
- En juin 2019, augmentation de capital d'un montant nominal de 50 000 euros par l'émission de 200 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,25 euro l'une, dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres mise en place le 7 juin 2019 ;
- En juillet 2019, augmentation de capital d'un montant nominal de 137 500 euros par l'émission de 550 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,25 euro l'une, dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres mise en place le 7 juin 2019, et augmentation de capital d'un montant nominal de 85 176 euros par l'émission de 340 704 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,25 euros l'une, en conséquence de l'acquisition définitive d'actions attribuées gratuitement par le conseil d'administration du 25 juillet 2019 ;
- En août 2019, augmentation de capital d'un montant nominal de 174 981 euros par l'émission de 699 925 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,25 euro l'une, dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres mise en place le 7 juin 2019 ;
- En septembre 2019, augmentation de capital d'un montant nominal de 237 500 euros par l'émission de 950 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,25 euro l'une, dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres mise en place le 7 juin 2019 ;
- En octobre 2019, augmentation de capital d'un montant nominal de 225 000 euros par l'émission de 900 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,25 euro l'une, dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres mise en place le 7 juin 2019 ;
- En novembre 2019, augmentation de capital d'un montant nominal de 275 000 euros par l'émission de 200 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,25 euro l'une, dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres mise en place le 7 juin 2019 ;
- En décembre 2019, augmentation de capital d'un montant nominal de 50 000 euros par l'émission de 200 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,25 euro l'une, dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres mise en place le 7 juin 2019, et augmentation de capital d'un montant nominal de 40 625 euros par l'émission de 162 500 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,25 euros l'une, en conséquence de l'acquisition définitive d'actions attribuées gratuitement par le conseil d'administration du 17 décembre 2019.

Le tableau ci-après détaille les émissions d'actions nouvelles au cours de l'exercice 2019 dans la cadre des lignes de financement en fonds propres (i) mise en place le 15 juin 2018 jusqu'en mai 2019 inclus, puis (ii) mise en place le 7 juin 2019 ensuite.

Date d'émission	Nombre d'actions	Prix d'exercice (€)
04/01/2019 (i)	120 000	0,8447
07/01/2019	380 000	0,8848
16/01/2019	50 000	0,9611
28/01/2019	100 000	0,882
31/01/2019	50 000	0,8686
05/02/2019	100 000	0,8604
11/02/2019	100 000	0,8525
14/02/2019	100 000	0,8484
18/02/2019	100 000	0,8557
25/02/2019	100 000	0,8521
27/02/2019	100 000	0,8526
05/03/2019	117 800	0,8489
13/03/2019	117 870	0,8484
19/03/2019	118 638	0,8429
27/03/2019	123 275	0,8112
01/04/2019	125 035	0,7998
04/04/2019	128 387	0,7789
09/04/2019	129 871	0,77
21/05/2019	55 258	0,7836
20/06/2019 (ii)	100 000	0,7423
24/06/2019	100 000	0,7441
01/07/2019	100 000	0,7253
01/07/2019	100 000	0,7223
05/07/2019	100 000	0,7558
17/07/2019	100 000	0,7302
25/07/2019	150 000	0,6951
09/08/2019	150 000	0,6678
12/08/2019	99 925	0,6683
20/08/2019	150 000	0,6344
21/08/2019	64 786	0,6425
21/08/2019	85 214	0,6425
28/08/2019	150 000	0,6394
02/09/2019	150 000	0,6298
10/09/2019	200 000	0,6151
13/09/2019	100 000	0,6075
17/09/2019	150 000	0,5999
19/09/2019	200 000	0,5978
27/09/2019	150 000	0,5842
09/10/2019	150 000	0,5308
15/10/2019	89 306	0,4961
15/10/2019	110 694	0,4961

Date d'émission	Nombre d'actions	Prix d'exercice (€)
16/10/2019	200 000	0,5073
23/10/2019	150 000	0,5297
31/10/2019	200 000	0,5068
04/11/2019	200 000	0,4995
12/11/2019	200 000	0,5245
14/11/2019	300 000	0,526
25/11/2019	200 000	0,5283
26/11/2019	84 613	0,5265
26/11/2019	115 387	0,5265
05/12/2019	100 000	0,5055
06/12/2019	100 000	0,5018
11/12/2019	200 000	0,5061
12/12/2019	200 000	0,5036
31/12/2019	200 000	0,4922
Total 2019	7 416 059	0,6587 ⁽¹⁾

⁽²⁾ Moyenne pondérée

3.4. REPARTITION DU CAPITAL SOCIAL AU 31 DECEMBRE 2019 ET MODIFICATIONS INTERVENUES AU COURS DE L'EXERCICE

Au 31 décembre 2019, le capital de la Société est constitué à hauteur de 88,7% d'actionnaires au porteur et de 11,3% d'actionnaires inscrits au nominatif.

Conformément aux dispositions de l'article L. 233-13 du Code de commerce, nous vous indiquons ci-après l'identité des actionnaires dont le seuil dépasse 5% du capital, c'est à dire possédant plus du vingtième, du dixième, des trois vingtièmes, du cinquième, du quart, du tiers, de la moitié, des deux tiers ou des dix-neuf vingtièmes du capital social ou des droits de vote au 31 décembre 2019.

Actionnaires	Actions		Droits de vote	
	Nombre d'actions	% du capital social	Nombre de droits de vote	% des droits de vote
Financière de la Montagne	8 123 379	13,25%	8 123 379	13,32%
Autres	53 194 472	86,75%	52 853 403	86,68%
Total au 31/12/2019	61 317 851	100,00%	60 976 782	100,00%

Aucun pacte d'actionnaires n'a été déclaré à la Société.

4. BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS, OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS ET ACTIONS GRATUITES RESERVEES AU PERSONNEL SALARIE ET AUX DIRIGEANTS DE LA SOCIETE

4.1. BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS

Il n'a pas été attribué de bons de souscription d'action au profit des membres du conseil d'administration n'ayant pas la qualité de salarié ou de dirigeant de la Société durant l'exercice 2019.

Le récapitulatif des bons de souscription d'actions au 31/12/2019 attribués au profit des membres du conseil d'administration n'ayant pas la qualité de salarié ou de dirigeant de la Société est disponible à la note 9.3.1 des comptes consolidés.

4.2. OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS

Il n'a pas été attribué d'options de souscription d'actions au profit des salariés ou des dirigeants de la Société durant l'exercice 2019.

Le récapitulatif des options de souscription d'actions au 31/12/2019 est disponible à la note 9.3.2 des comptes consolidés.

4.3. ACTIONS GRATUITES

Il n'a pas été attribué d'actions gratuites au profit des salariés ou des dirigeants de la Société durant l'exercice 2019.

525 417 actions gratuites attribuées en 2018 ont été définitivement acquises sur l'exercice 2019 (se référer à la note 9.1 des comptes consolidés).

5. CAPITAL SUSCEPTIBLE D'ETRE SOUSCRIT PAR LES SALARIES ET LES DIRIGEANTS ET CAPITAL DILUE

Le capital pleinement dilué au 31 décembre 2019 s'élève à 71 124 421 actions.

Il intègre le capital social au 31 décembre 2019 constitué de 61 317 851 actions plus 9 806 570 actions susceptibles d'être émises à raison des plans d'attribution de titres donnant accès au capital de la Société détaillés ci-après et de la ligne de financement en fonds propres mise en place le 7 juin 2019 avec Nice & Green, représentant une dilution potentielle de 15,99% sur la base du capital existant à la date de clôture de l'exercice.

Désignation du plan	Bénéficiaires	Prix de souscription ajusté (*) par action en euros	Date d'expiration	Nombre de bons/options ajusté (*) en circulation au 31/12/19	% de dilution sur le capital social	% cumulé
BSA 2013	Membres du conseil d'administration non-salariés ou dirigeants	3,85	19/09/2023	88 490	0,14%	1,99%
BSA 2014		6,17	22/09/2024	85 886	0,14%	
BSA 2014-2		6,26	04/03/2025	19 000	0,03%	
BSA 2015		3,61	27/10/2025	65 000	0,11%	
BSA 2015-2		3,33	23/01/2026	90 000	0,15%	
BSA 2016		3,16	28/07/2026	160 000	0,26%	
BSA 2016-3		2,43	21/12/2026	52 500	0,09%	
BSA-2017		4,00	28/07/2027	300 000	0,49%	
BSA 2018		1,19	27/07/2028	274 500	0,45%	
BSA 2018-2		1,02	25/10/2028	85 000	0,14%	
BSA 2016-2		Consultants	2,61	25/10/2026	30 000	
BSA N&G 2019 ⁽¹⁾	Nice & Green	variable	-	6 800 075	11,09%	11,09%
SO 2010	Dirigeants	5,28	25/08/2020	10 791	0,02%	1,07%
SO 2011		3,63	21/09/2021	219 782	0,36%	
SO 2012		3,75	13/09/2022	103 597	0,17%	
SO 2014		6,17	22/09/2024	34 487	0,06%	
SO 2015		3,61	27/10/2025	60 000	0,10%	
SO 2016		3,16	27/07/2026	56 000	0,09%	
SO 2017		4,00	28/07/2027	63 000	0,10%	
SO 2018		1,19	27/07/2028	108 723	0,18%	
SO 2010-1	Salariés	5,28	25/08/2020	13 207	0,02%	1,79%
SO 2010-2		5,23	16/12/2020	4 319	0,01%	
SO 2011		3,63	21/09/2021	37 158	0,06%	
SO 2012		3,75	13/09/2022	89 474	0,15%	
SO 2013		3,85	19/09/2023	68 193	0,11%	
SO 2014		6,17	22/09/2024	22 198	0,04%	
SO 2015		3,61	27/10/2025	68 000	0,11%	
SO 2016		3,16	27/07/2026	112 200	0,18%	
SO 2017		4,00	28/07/2027	161 100	0,26%	
SO 2017-2		1,48	29/03/2028	25 000	0,04%	
SO 2018	1,19	27/07/2028	498 890	0,81%		
TOTAL				9 806 570		15,99%

(*) Après ajustement du nombre et du prix de souscription des bons, options et actions gratuites suite aux augmentations de capital de juillet 2011, juillet 2013 et décembre 2014, conformément à l'article L. 228-99 du Code de commerce (CA du 28 juillet 2011, du 14 novembre 2013 et du 22 janvier 2015).

⁽¹⁾ Dans le cadre de la ligne de financement en fonds propre mise en place le 7 juin 2019.

En application des dispositions de l'article L. 225-185 du Code de commerce, il est rappelé que le conseil d'administration a décidé que le directeur général devra conserver au nominatif, jusqu'à la cessation de ses fonctions, 10 % des actions issues de la levée des options attribuées par le conseil, dans la limite d'un nombre d'options tel que leur prix d'exercice cumulé n'excède pas un an de rémunération brute globale.

En application des dispositions de l'article L. 225-197-1 II alinéa 4, il est rappelé que le conseil d'administration a décidé que le directeur général devra conserver au nominatif, jusqu'à la cessation de ses fonctions, 10 % des

actions attribuées, dans la limite d'un nombre d'actions tels que leur valeur cumulée n'excède pas un an de rémunération brute globale.

6. EXPOSE ET EXPLICATION DES ELEMENTS POUVANT AVOIR UNE INCIDENCE EN CAS D'OFFRE PUBLIQUE

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-100-3 du Code de commerce, nous vous indiquons ci-après les éléments pouvant avoir une incidence en cas d'offre publique :

- la structure du capital de la Société ne comporte pas de caractéristique susceptible d'avoir une incidence en cas d'offre publique ;
- il n'existe pas de restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions, ni de clauses figurant dans des conventions portées à la connaissance de la Société en application de l'article L. 233-11 du Code de commerce ;
- aucune déclaration effectuée au titre des articles L. 233-7 et L. 233-12 du Code de commerce ne fait état de participations directes ou indirectes dans le capital de la Société susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique ;
- il n'existe pas de titres comportant des droits de contrôle spéciaux ;
- il n'existe pas de système d'actionnariat du personnel ;
- la Société n'a pas connaissance d'accords entre actionnaires qui pourraient entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote ;
- aux termes de l'article 14 des statuts de la Société, les membres du conseil d'administration sont nommés pour une durée de trois années par l'assemblée générale ordinaire. 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, qui sont soumises à la ratification de la plus prochaine assemblée générale ordinaire. Les statuts de la Société ne peuvent être modifiés que par l'assemblée générale extraordinaire ;
- le conseil d'administration bénéficie de délégations qui sont décrites dans le « Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordées par l'assemblée générale au conseil d'administration » qui constitue l'annexe II.1. du présent document ;
- la Société a conclu certains contrats comportant explicitement une clause de changement de contrôle. Il s'agit notamment des contrats de collaboration et de licences concernant les Nouvelles Entités, qui prévoient une clause exigeant un accord préalable du contractant en cas de changement de contrôle de la Société ;
- Il n'existe pas à ce jour d'accord prévoyant des indemnités pour les membres de la direction générale 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.

Le conseil d'administration

Annexe I – Résultats des cinq derniers exercices (comptes statutaires)

En euros	2015	2016	2017	2018	2019
Capital en fin d'exercice					
Capital social	10 138 021	11 760 851	12 673 913	13 344 094	15 329 462,75
Nombre des actions ordinaires existantes	40 552 083	47 043 404	50 695 653	53 376 375	61 317 851
Nombre des actions à dividende prioritaire existantes					
Nombre maxi d'actions futures à créer :					
Par conversion d'obligations					
Par exercice du droit de souscription					
Opérations et résultats de l'exercice					
Chiffres d'affaires hors taxes	810 343	556 854	894 784	548 504	1 150 646
Résultat avant impôt, participation des salariés, amortissements et provisions	-23 266 312	-45 158 403	-30 432 231	-9 632 677	-23 097 256
Impôt sur les bénéficiaires	-3 718 068	-3 954 873	-3 686 612	-2 436 446	-1 381 822
Participation des salariés due au titre de l'exercice					
Résultat après impôt, participation des salariés, amortissements et provisions	-25 163 280	-21 236 246	-66 424 572	-12 955 412	-28 967 798
Résultat distribué					
Résultats par action					
Résultat après impôt, participation des salariés, mais avant amortissements et provisions	-0.48	-0.88	-0.53	-0,13	-0.35
Résultat après impôt, participation des salariés, amortissements et provisions	-0.62	-0.45	-1.31	-0,24	-0.47
Dividende attribué à chaque action					
Personnel					
Effectif moyen des salariés pendant l'exercice	53	52	49	39	30
Montant de la masse salariale de l'exercice	5 447 799	4 613 673	5 181 976	3 202 473	3 029 115
Sommes versées au titre des avantages sociaux	2 063 410	2 070 805	2 395 768	1 449 962	1 490 970

Annexe II – Tableau récapitulatif des délégations en matière d’augmentation de capital en cours de validité accordées par l’assemblée générale au conseil d’administration

Exercice clos le 31 décembre 2019

Conformément aux dispositions de l’article L. 225-37-4 du Code de commerce, nous vous rendons compte dans le cadre du présent document des délégations en cours de validité accordées par l’assemblée générale des actionnaires au conseil d’administration, en matière d’augmentation de capital, et l’utilisation faite de ces délégations au cours de l’exercice clos le 31 décembre 2019.

	Durée de validité / date d’expiration	Plafond (valeur nominale)	Utilisation faite de la délégation
Délégations consenties par l’assemblée générale du 24 mai 2017			
Autorisation à conférer au conseil d’administration en vue de consentir des options de souscriptions d’actions ou des options d’achat d’actions (26 ^{ème} résolution)	19 juin 2018 Cette délégation a été remplacée par la délégation consentie par l’assemblée générale du 19 juin 2018 aux termes de sa 27 ^{ème} résolution	470 440 actions représentant un montant nominal maximum de 117 610 euros	Le conseil n’a pas fait usage de cette délégation.
Autorisation à donner au conseil d’administration de procéder à l’attribution gratuite d’actions existantes ou à émettre (27 ^{ème} résolution)	19 juin 2018 Cette délégation a été remplacée par la délégation consentie par l’assemblée générale du 19 juin 2018 aux termes de sa 26 ^{ème} résolution	470 440 actions représentant un montant nominal maximum de 117 610 euros	Le conseil n’a pas fait usage de cette autorisation.
Délégation de compétence consentie au conseil d’administration à l’effet d’émettre un nombre maximum de 470 440 bons de souscription d’actions (BSA) au profit des membres du conseil d’administration en fonction à la date d’attribution des BSA non-salariés ou dirigeants de la Société ou de l’une de ses filiales et personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société ou l’une de ses filiales (29 ^{ème} résolution)	19 juin 2018 Cette délégation a été remplacée par la délégation consentie par l’assemblée générale du 19 juin 2018 aux termes de sa 28 ^{ème} résolution	470 440 actions représentant un montant nominal maximum de 117 610 euros	Le conseil n’a pas fait usage de cette délégation.

	Durée de validité / date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Utilisation faite de la délégation
Délégations consenties par l'assemblée générale du 19 juin 2018			
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec maintien du droit préférentiel de souscription (13 ^{ème} résolution)	26 mois / 19 août 2020	6.336.750 € (25.347.000 actions)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et offre au public (14 ^{ème} résolution)	26 mois / 19 août 2020	6.336.750 € (25.347.000 actions)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'émettre des actions ou toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par offre à des investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L 411-2 du Code monétaire et financier (15 ^{ème} résolution)	26 mois / 19 août 2020	2.534.750 € (10.139.000 actions)	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le montant des émissions avec ou sans maintien du droit préférentiel de souscription qui seraient décidées en vertu des 14 ^{ème} à 15 ^{ème} résolutions ci-dessus (16 ^{ème} résolution)	26 mois / 19 août 2020	15 % de l'émission initiale	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Autorisation consentie au conseil d'administration, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de	26 mois / 19 août 2020	Dans la limite de 10% du capital social	Le conseil n'a pas fait usage de cette autorisation.

	Durée de validité / date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Utilisation faite de la délégation
souscription des actionnaires, de fixer le prix d'émission dans la limite de 10% du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale en vertu des délégations décidées aux termes des 14 ^{ème} et 15 ^{ème} résolutions ci-dessus (17 ^{ème} résolution)			
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une première catégorie de personnes (18 ^{ème} résolution)	18 mois /19 décembre 2019	2.534.750 € (10.139.000 actions) Montants non cumulatifs avec ceux visés ci-dessus	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une seconde catégorie de personnes (19 ^{ème} résolution)	18 mois /19 décembre 2019	2.534.750 € (10.139.000 actions) Montants non cumulatifs avec ceux visés ci-dessus	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personne dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres ou obligataire (20 ^{ème} résolution)	18 mois /19 décembre 2019	3.000.000 € (12.000.000 actions)	Par décision du 12 mars 2019, le directeur général, sur délégation du conseil d'administration du même jour a décidé l'émission de 12.000.000 BSA au profit de Nice & Green pour un prix global de 100 euros donnant droit à la souscription d'un nombre maximum de 12.000.000 actions à un prix d'émission égal à 95% de la moyenne des cours moyens pondérés par les volumes de 3 séances de bourse précédant la date de réception par la Société d'un avis d'exercice, sans que le prix d'exercice d'un BSA ne puisse être inférieur ni à la valeur nominale d'une action de la Société.

	Durée de validité / date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Utilisation faite de la délégation
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personne dans le cadre d'une ligne de financement en fonds propres ou obligataire (21 ^{ème} résolution)	18 mois / 19 décembre 2019	1.267.250 € (5.069.000 actions) Montants non cumulatifs avec ceux visés ci-dessus	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social, dans les limites de 10 % du capital pour rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de société tierces en dehors d'une offre publique d'échange (22 ^{ème} résolution)	26 mois / 19 août 2020	10% du capital social	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Autorisation à donner au conseil d'administration de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre en substitution du paiement en numéraire d'une partie de la rémunération variable des intéressés au titre de l'exercice 2017 (25 ^{ème} résolution)	38 mois / 19 août 2021	300.000 actions représentant un montant nominal maximum de 75.000 euros	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Autorisation à donner au conseil d'administration de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre (26 ^{ème} résolution)	38 mois / 19 août 2021	435.000 actions représentant un montant nominal maximum de 108.750 euros	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.
Autorisation à conférer au conseil d'administration en vue de consentir des options de souscriptions d'actions ou des options d'achat d'actions (27 ^{ème} résolution)	38 mois / 19 août 2021	970.000 options représentant un montant nominal maximum de 227.500 euros	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.

	Durée de validité / date d'expiration	Plafond (valeur nominale)	Utilisation faite de la délégation
Délégation de compétence consentie au conseil d'administration à l'effet d'émettre un nombre maximum de 360.000 bons de souscription d'actions (BSA) au profit des membres du conseil d'administration en fonction à la date d'attribution des BSA non-salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales et personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société ou l'une de ses filiales (28 ^{ème} résolution)	18 mois /19 décembre 2019	360.000 BSA représentant un montant nominal maximum de 90.000 euros	Le conseil n'a pas fait usage de cette délégation.

Annexe III – Politique de rémunération des mandataires sociaux au titre de l'exercice 2020

En application des dispositions de l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, le conseil d'administration soumet à l'approbation de l'assemblée générale des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice 2019 la politique de rémunération des mandataires sociaux.

Cette politique, qui a été arrêtée par le conseil d'administration sur recommandation du comité des rémunérations est présentée ci-après :

Politique de rémunération des mandataires sociaux, incluant le président du conseil d'administration (à l'exclusion du directeur général)

Les membres du conseil d'administration peuvent percevoir d'une part:

- une somme fixe annuelle globale fixée par l'assemblée générale des actionnaires. Le conseil d'administration détermine (dans la limite de l'enveloppe votée par l'assemblée générale) le montant revenant à chaque administrateur selon les principes décrits ci-après :
 - 36 000 euros pour le président du conseil d'administration, auxquels s'ajoutent 7 000 euros par réunion du conseil d'administration ;
 - 3 400 euros par an pour chacun des autres membres indépendants du conseil auxquels s'ajoutent 2 500 euros par réunion du conseil d'administration ;
 - 3 000 euros par réunion de comité au président du comité R&D et Business Development ;
 - 2 000 euros par réunion de comité aux autres membres indépendants du comité R&D et Business Development ;
 - 2 000 euros par réunion de comité au président des autres comités ; et,
 - 1 000 euros par réunion de comité aux autres membres indépendants des autres comités.

Par décision du conseil d'administration, seuls 50% de la rémunération due aux mandataires sociaux non dirigeants sera versée au titre de l'exercice 2020, le paiement du solde étant différé et lié à un financement significatif obtenu par Onxeo, étant précisé que tout membre du conseil qui viendrait à cesser ces fonctions de manière non volontaire et non fautive se verrait payer la quote-part différée de 50 % au moment de son départ.

Enfin, les membres du conseil d'administration n'ayant pas la qualité de salarié ou de dirigeant de la Société pourront se voir offrir la faculté de souscrire des bons de souscription d'actions sous réserve que l'assemblée générale des actionnaires de la Société appelée à statuer sur les comptes de l'exercice 2019 consente au conseil d'administration une délégation à cet effet. Le prix de souscription des bons de souscription d'actions devra être au moins égal à sa valeur de marché, telle que déterminée par un expert indépendant et le prix de souscription des actions sur exercice de ces bons sera fixé selon les modalités déterminées par l'assemblée générale.

Le montant maximum de la rémunération globale allouée annuellement aux administrateurs a été fixé par l'assemblée générale des actionnaires du 26 avril 2017 à 260.000 euros.

Les frais de déplacements sont remboursés pour chaque présence effective sur présentation d'une note de frais.

- D'autre part, des rémunérations au titre de missions particulières qui pourraient être confiées par le conseil d'administration à l'un ou plusieurs membres du conseil d'administration. Ces missions feront l'objet de conventions réglementées qui seront soumises au vote de l'assemblée générale des actionnaires. Le montant de ces rémunérations sera fixé par le conseil d'administration en fonction de la nature de la mission particulière confiée à l'administrateur.

Politique de rémunération du directeur général

La rémunération des dirigeants mandataires sociaux se compose d'une rémunération fixe complétée éventuellement par un avantage en nature (en général voiture de fonction) et d'une rémunération variable comprenant une part annuelle, fixée selon des critères de performance annuels et qui correspond à un pourcentage de la rémunération fixe ainsi qu'une partie sous la forme d'instruments de participation au capital, dont la distribution est également soumise à des critères de performance et sous réserve du vote des actionnaires à l'assemblée générale.

La rémunération est votée par le conseil d'administration tous les ans, sur la base d'une proposition du comité des rémunérations et des nominations, qui prend en compte, le niveau et la difficulté des responsabilités, l'expérience, le domaine d'activité et les pratiques sectorielles, sur un plan international, au travers d'enquête ou de benchmark du secteur.

De plus, l'augmentation de la rémunération fixe prend en compte le taux d'inflation prévu, les tendances du secteur ainsi que le budget financier de la Société.

Le conseil se prononce également en début d'année sur les objectifs annuels des dirigeants mandataires sociaux, reflet des objectifs de la société, fixés en fonction du plan stratégique et opérationnel décidé en conseil. Des objectifs plus qualitatifs peuvent aussi être déterminés. L'atteinte de ces objectifs est discutée en comité des rémunérations et des nominations en fin d'année qui propose au conseil d'administration son évaluation. Le pourcentage d'atteinte des objectifs pondèrent alors le montant de rémunération variable. Un ou des objectifs collectifs peuvent aussi être déterminés, qui pondèrent le montant de bonus effectivement versée.

Une discussion peut s'engager en cas d'événements exceptionnels qui pourraient légitimement modifier l'évaluation des objectifs individuels et/ou collectifs, décision que le conseil d'administration pourrait prendre sur les conseils et recommandation du comité des rémunérations et des nominations.

À ces éléments de rémunération peut s'ajouter l'attribution de stock-options et/ou d'actions gratuites, sous réserve du vote des actionnaires, dans une optique de fidélisation, et versés également sur des critères de performance.

Les dirigeants mandataires sociaux ne perçoivent pas de rémunération pour leur activité au sein du conseil d'administration.

La Société ne met pas en œuvre d'indemnités de départ au titre du mandat social ni de régime de retraite supplémentaire.

Onxeo se conforme au Code de gouvernement d'entreprise MiddleNext concernant la rémunération des dirigeants mandataires sociaux de sociétés dont les titres sont admis aux négociations sur un marché réglementé.

Judith Greciet – directeur général

Rémunération 2020

La rémunération fixe brute annuelle de Madame Judith Greciet a été fixée, pour l'exercice 2020 à 329 600,60 euros par le conseil d'administration du 17 décembre 2019 sur proposition du comité des rémunérations et des nominations. Cela représente une augmentation de 2 % par rapport à la rémunération brute de 2019.

La part variable de la rémunération de Madame Judith Greciet est conservée à hauteur de 50% de sa rémunération fixe. Ce montant est pondéré en fonction de l'atteinte des objectifs qui peut être compris entre 0 et 110% (voir tableau ci-après). Par ailleurs, la signature d'un accord de partenariat stratégique entraînerait le versement d'une prime exceptionnelle, pour l'ensemble des collaborateurs d'Onxeo, à hauteur de 100% de la rémunération variable individuelle au titre de l'année où la transaction est conclue, soit pour Madame Judith Greciet un montant égal à 50% de sa rémunération fixe.

Madame Judith Greciet ne bénéficiera pas en 2020 d'avantages en nature autre qu'une voiture de fonction.

Critères de performance 2020

Les critères de performance déterminés pour 2020, qui donneront lieu à une évaluation et pondéreront la rémunération variable 2021 au titre de 2020 sont détaillés ci-après. Ils reflètent les enjeux stratégiques et opérationnels de l'entreprise sur le court et moyen terme.

Projets	<p>AsiDNA™</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clinique : <ul style="list-style-type: none"> - Finaliser l'étude de combinaison DR1V-1b avec des résultats au 4^e trimestre 2020 - Initier une étude de combinaison avec un inhibiteur de PARP et obtenir des résultats préliminaires au 2^e semestre 2020 - Initier une seconde étude de combinaison pour étendre le programme clinique d'AsiDNA™ et renforcer sa valorisation - Manufacturing : poursuivre le développement CMC, notamment sur le plan industrialisation <p>OX401</p> <ul style="list-style-type: none"> - Établir la « preuve de concept » in vivo du mécanisme d'action d'OX 401, candidat issu de Platon <p>Communication/Visibilité de la société</p> <ul style="list-style-type: none"> - Renforcer la visibilité d'AsiDNA™ et des programmes platON™ au travers de communication scientifique (conférences, congrès, collaborations académiques ...) 	75%
Financement	Renforcer le niveau de financement de la société	20%
Organisation	Ajuster l'organisation en fonction des besoins et retenir les talents	15%

En 2020, Madame Judith Greciet pourra se voir attribuer des options et/ou des actions gratuites sous condition de présence et/ou de performance.

24.2 COMPTES SOCIAUX ETABLIS EN NORMES FRANÇAISES POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2019

BILAN253

Bilan Actif	253
Bilan Passif	254

COMPTE DE RÉSULTAT _____ 255

Compte de résultat (partie 1)	255
Compte de résultat (partie 2)	256

RÈGLES ET MÉTHODES COMPTABLES _____ 257

1. Principes et méthodes comptables	257
1.1. Immobilisations incorporelles.....	257
1.2. Immobilisations corporelles.....	258
1.3. Immobilisations financières.....	258
1.4. Stocks et en-cours.....	258
1.5. Créances et dettes.....	258
1.6. Valeurs mobilières de placement.....	258
1.7. Disponibilités.....	258
1.8. Provisions pour risques et charges.....	259
1.9. Accords de licence.....	259
1.10. Subventions.....	259
2. Faits significatifs survenus au cours de l'exercice	259
2.1. Programmes de R&D.....	259
2.2. Financement.....	260
2.3. Événements postérieurs au 31 décembre 2019.....	261
3. Notes sur le bilan	262
3.1. Immobilisations incorporelles.....	262
3.2. Immobilisations corporelles.....	264
3.3. Immobilisations financières.....	264
3.4. Clients.....	264
3.5. Autres créances.....	264
3.6. Trésorerie.....	264
3.7. Charges constatées d'avance.....	264
3.8. Capitaux propres.....	265
3.9. Autres fonds propres.....	265
3.10. Provisions pour risques et charges.....	265
3.11. Autres emprunts obligataires.....	265
3.12. Dettes fournisseurs.....	265
3.13. Dettes fiscales et sociales.....	266
3.14. Autres dettes.....	266
3.15. Produits constatés d'avance.....	266
4. Notes sur le résultat	266
4.1. Chiffre d'affaires.....	266

4.2.	Redevances de licences et autres produits	266
4.3.	Charges d'exploitation	266
4.4.	Résultat financier	266
4.5.	Résultat exceptionnel	267
4.6.	Impôts sur les bénéfices	267
5.	Engagements hors bilan.....	267
5.1.	Engagements de retraite	267
5.2.	Engagements de crédit-bail	267
6.	Rémunération des mandataires sociaux	267
7.	Parties liées.....	267
8.	Transactions intra groupe	268

TABLEAUX ANNEXES 269

Immobilisations	269
Tableau des amortissements.....	270
Tableau des provisions	271
Créances	272
Dettes	272
Produits à recevoir	273
Charges à payer	273
Tableau des variations des capitaux propres.....	274
Crédit-bail	274
Effectif moyen	275
Entreprises liées et participations.....	275
Tableau des filiales et participations (en milliers d'euros)	276

BILAN

BILAN ACTIF

En milliers d'euros	Brut	Amortissement / Dépréciation	Net 2019	Net 2018
CAPITAL SOUSCRIT NON APPELE				
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
Frais d'établissement				
Frais de développement	65 089	59 286	5 804	17 697
Concessions, brevets et droits similaires	181	181		
Fonds commercial	4 450		4 450	4 450
Autres immobilisations incorporelles	238	238	Erreur ! Signet non défini.	
Avances et acomptes sur immo. incorporelles				
Total immobilisations incorporelles	69 959	59 705	10 253	22 147
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
Terrains				
Constructions				
Installations techniques, mat. et outillage industriels	1 302	1 245	57	75
Autres immobilisations corporelles	1 825	1 773	52	88
Immobilisations en cours				
Avances et acomptes				
Total immobilisations corporelles	3 127	3 018	109	162
IMMOBILISATIONS FINANCIERES				
Participations évaluées par mise en équivalence				
Autres participations	48 630	43 795	4 835	5 550
Créances rattachées à des participations				
Autres titres immobilisés	189		189	97
Autres immobilisations financières	134		134	297
Total immobilisations financières	48 953	43 795	5 159	5 944
ACTIF IMMOBILISE	122 039	106 518	15 521	28 254
STOCKS				
Matières premières, approvisionnements				
En cours de production de biens				
En cours de production de services				
Produits intermédiaires et finis				
Marchandises	64		64	47
Total des stocks	64		64	47
CREANCES				
Avances et acomptes versés sur commandes				
Clients et comptes rattachés	1 175		1 175	856
Autres créances	31 406	23 434	7 972	9 681
Capital souscrit et appelé, non versé				
Total des créances	32 581	23 434	9 147	10 537
DISPONIBILITES ET DIVERS				
Valeurs mobilières dont actions propres :				
Disponibilités	5 609		5 609	11 182
Total disponibilités et divers	5 609		5 609	11 182
ACTIF CIRCULANT	38 254	23 434	14 820	21 767
Charges constatées d'avance	185		185	1 172
Frais d'émission d'emprunt à étaler				
Primes de remboursement des obligations				
Écarts de conversion actif	307		307	7
TOTAL GENERAL	160 785	129 952	30 833	51 199

BILAN PASSIF

En milliers d'euros	Net 2019	Net 2018
SITUATION NETTE		
Capital social ou individuel Dont versé : 15 329	15 329	13 344
Primes d'émission, de fusion, d'apport, ...	31 625	28 524
Écarts de réévaluation		
Réserve légale		
Réserves statutaires ou contractuelles		
Réserves réglementées		
Autres réserves		179
Report à nouveau	(12 955)	
RÉSULTAT DE L'EXERCICE (bénéfice ou perte)	(28 968)	(12 955)
Total situation nette	5 031	29 092
Subventions d'investissement		
Provisions réglementées		
CAPITAUX PROPRES	5 031	29 092
Produits des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées	409	485
AUTRES FONDS PROPRES	409	485
Provisions pour risques	6 307	7
Provisions pour charges	127	127
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	6 433	134
DETTES FINANCIERES		
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires	4 980	5 926
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	3	4
Emprunts et dettes financières divers	295	222
Total dettes financières	5 278	6 152
DETTES D'EXPLOITATION		
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 910	5 156
Dettes fiscales et sociales	1 334	924
Total dettes d'exploitation	6 244	6 080
DETTES DIVERSES		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		19
Autres dettes	4 479	6 796
Total dettes diverses	4 479	6 814
COMPTES DE REGULARISATION		
Produits constatés d'avance	168	411
DETTES	16 169	19 458
Écarts de conversion passif	2 791	2 031
TOTAL GENERAL	30 833	51 199

COMPTE DE RÉSULTAT

COMPTE DE RESULTAT (PARTIE 1)

En milliers d'euros	France	Export	Net 2019	Net 2018
Vente de marchandises		1 119	1 119	526
Production vendue de biens				
Production vendue de services	32		32	23
CHIFFRES D'AFFAIRES NETS	32	1 119	1 151	549
Production stockée				
Production immobilisée				
Subventions d'exploitation			61	
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges			170	2 930
Redevances de licences et autres produits			3 165	5 186
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION			4 547	8 664
CHARGES EXTERNES				
Achat de marchandises (y compris droits de douane)			116	(7)
Variation de stock (marchandises)			(18)	
Achat de matières premières et autres approvisionnements (y compris droits de douane)			232	222
Variation de stock (matières premières et approvisionnements)				
Autres achats et charges externes			9 512	10 565
Total charges externes			9 842	10 780
IMPOTS, TAXES ET ASSIMILES			129	325
CHARGES DE PERSONNEL				
Salaires et traitements			3 029	3 202
Charges sociales			1 491	1 450
Total charges de personnel			4 520	4 652
DOTATIONS D'EXPLOITATION				
Dotations aux amortissements sur immobilisations			344	404
Dotations aux provisions sur immobilisations				
Dotations aux provisions sur actif circulant			56	42
Dotations aux provisions pour risques et charges				
Total dotations d'exploitation			401	446
AUTRES CHARGES D'EXPLOITATION			301	261
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION			15 193	16 463
RESULTAT D'EXPLOITATION			(10 647)	(7 800)

COMPTE DE RESULTAT (PARTIE 2)

En milliers d'euros	Net 2019	Net 2018
RESULTAT D'EXPLOITATION	(10 647)	(7 800)
OPERATIONS EN COMMUN		
Bénéfice attribué ou perte transférée		
Perte supportée ou bénéfice transféré		
PRODUITS FINANCIERS		
Produits financiers de participations	113	149
Produits des autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé	19	15
Autres intérêts et produits assimilés	25	63
Reprises sur provisions et transferts de charges	6	66
Différences positives de change	108	105
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement		
TOTAL DES PRODUITS FINANCIERS	270	398
CHARGES FINANCIERES		
Dotations financières aux amortissements et provisions	1 009	
Intérêts et charges assimilés	1 263	794
Différences négatives de change	44	(1)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		
TOTAL DES CHARGES FINANCIERES	2 316	793
RESULTAT FINANCIER	(2 046)	(395)
RESULTAT COURANT	(12 692)	(8 195)
PRODUITS EXCEPTIONNELS		
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	25	4 154
Produits exceptionnels sur opérations en capital	5	62
Reprises sur provisions et transferts de charges		145
TOTAL DES PRODUITS EXCEPTIONNELS	30	4 361
CHARGES EXCEPTIONNELLES		
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	11 611	11 291
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	75	77
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	6 000	190
TOTAL DES CHARGES EXCEPTIONNELLES	17 687	11 558
RESULTAT EXCEPTIONNEL	(17 657)	(7 197)
Participation des salariés aux résultats		
Impôts sur les bénéfices	(1 382)	(2 436)
TOTAL DES PRODUITS	4 847	13 422
TOTAL DES CHARGES	33 815	26 378
BENEFICE ou PERTE	(28 968)	(12 955)

RÈGLES ET MÉTHODES COMPTABLES

Onxeo (« la Société ») est une société de biotechnologie au stade clinique qui développe de nouveaux médicaments contre le cancer en ciblant les fonctions de l'ADN tumoral par des mécanismes d'action uniques dans le domaine très recherché de la réponse aux dommages de l'ADN (DDR). La Société se concentre sur le développement de composés novateurs first-in-class ou disruptifs (internes, acquis ou sous licence) depuis la recherche translationnelle jusqu'à la preuve de concept clinique chez l'homme, un point d'inflexion créateur de valeur et attrayant pour de potentiels partenaires.

Les comptes d'Onxeo au 31 décembre 2019 ont été établis sous la responsabilité du Directeur général et ont été arrêtés par le Conseil d'administration en date du 17 avril 2020.

1. PRINCIPES ET METHODES COMPTABLES

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2019 ont été élaborés et présentés conformément aux dispositions du Code de Commerce, du Plan Comptable Général et du règlement ANC 2016-07 du 4 novembre 2016, dans le respect du principe de prudence et de l'indépendance des exercices.

Les états financiers ont été élaborés en application du principe de continuité de l'exploitation sur la base des prévisions de trésorerie de l'entreprise. Ces dernières intègrent l'utilisation intégrale de la ligne de financement en place avec Nice & Green ainsi que le produit de la transaction signée en avril 2020 avec Acrotech, concernant la licence de certains droits liés à Beleodaq®, ce qui permet de financer l'activité jusqu'au 2^{ème} trimestre 2021.

L'évaluation des éléments inscrits en comptabilité a été pratiquée par référence à la méthode dite des coûts historiques. Les méthodes d'évaluation retenues pour cet exercice n'ont pas été modifiées par rapport à l'exercice précédent.

1.1. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les immobilisations incorporelles sont comptabilisées à leur coût d'acquisition ou à leur valeur d'apport, diminué du cumul des amortissements et des éventuelles pertes de valeur.

Les frais de recherche et de développement engagés par la société sont directement inscrits en charges. Ils peuvent être immobilisés lorsque les conditions suivantes sont simultanément remplies :

- Les projets en cause sont nettement individualisés,
- Chaque projet doit avoir à la date d'établissement des comptes de sérieuses chances de réussite technique et de rentabilité commerciale,
- Leur coût peut être distinctement établi.

Ces critères sont considérés comme non remplis tant qu'une autorisation de mise sur le marché n'a pas été obtenue.

Les projets de recherche et développement acquis sont comptabilisés en immobilisations incorporelles pour leur valeur d'apport même en l'absence d'autorisation de mise sur le marché.

Lorsque leur durée d'utilité est définie, le coût des immobilisations incorporelles, diminué le cas échéant, de la valeur résiduelle, est amorti sur la durée d'utilisation attendue par la Société. Cette durée est déterminée au cas par cas en fonction de la nature et des caractéristiques des éléments inclus dans cette rubrique. En particulier, les concessions et brevets sont amortis sur une durée de 10 ans en mode linéaire et les logiciels sont amortis sur une période de 12 mois en mode linéaire et les actifs de R&D à durée de vie définie (en phase de commercialisation) sont amortis sur la durée d'utilisation attendue par la Société.

Lorsque leur durée d'utilité est indéfinie, les immobilisations incorporelles ne sont pas amorties mais sont soumises à des tests annuels de perte de valeur. Le fonds commercial est testé au moins une fois par an, à la clôture de l'exercice. Les actifs relatifs aux molécules acquises non encore commercialisées (et donc non encore amorties) sont également testés sur une base annuelle, à la clôture de l'exercice, et dès qu'un indicateur de perte de valeur est identifié. À titre d'exemple, une commercialisation plus lente que prévu peut constituer un indice de perte de valeur.

1.2. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

La valeur brute des éléments corporels de l'actif immobilisé correspond à la valeur d'entrée des biens dans le patrimoine, compte tenu des frais nécessaires à la mise en état d'utilisation de ces biens, mais à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

L'amortissement pour dépréciation est déterminé selon le mode linéaire. Les durées et méthodes d'amortissement les plus généralement retenues sont les suivantes :

- | | |
|--------------------------------------|--------|
| - Matériel et outillage | 5 ans |
| - Installations spécialisées | 5 ans |
| - Installations générales | 10 ans |
| - Matériel de bureau et informatique | 4 ans |
| - Mobilier | 5 ans |

1.3. IMMOBILISATIONS FINANCIERES

Les titres de participation ainsi que les autres titres immobilisés sont évalués au prix pour lequel ils ont été acquis, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

Une provision pour dépréciation est comptabilisée dans le cas où, à la clôture de l'exercice, la valeur d'utilité serait inférieure à la valeur comptable. La valeur d'utilité des titres est établie sur base de l'actif net à la date de clôture. Les perspectives de rentabilité requièrent l'exercice du jugement de la Direction afin de confirmer l'évaluation faite de la valeur nette comptable des titres de participation.

Les sommes mises en jeu dans le cadre d'un contrat de liquidité géré par un Prestataire de Services d'Investissement (PSI) sont comptabilisées :

- au poste "Autres titres immobilisés" pour les actions propres (la partie investie en actions de la société),
- au poste "Autres immobilisations financières" pour la partie conservée en espèces.

1.4. STOCKS ET EN-COURS

Les stocks et en-cours sont évalués au coût d'achat selon la méthode du coût moyen pondéré.

Une provision pour dépréciation est comptabilisée dans le cas où la valeur actuelle est inférieure à la valeur comptable.

1.5. CREANCES ET DETTES

Les créances et dettes sont évaluées à leur valeur nominale. Une provision pour dépréciation est comptabilisée dans le cas où, à la clôture de l'exercice, la valeur actuelle des créances serait inférieure à la valeur comptable.

Les dettes et les créances en devises étrangères sont comptabilisées au cours du jour de l'opération et sont réévaluées au cours de clôture. Les écarts de change ainsi constatés sont comptabilisés en écarts de conversion. Une provision pour charge est constatée en cas de perte de change latente.

Les créances font l'objet d'un examen au cas par cas et une provision pour dépréciation est constituée en fonction du risque encouru.

1.6. VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT

Les valeurs mobilières de placement sont évaluées à leur coût d'acquisition, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

En cas de cession portant sur un ensemble de titres de même nature conférant les mêmes droits, la valeur d'entrée des titres cédés est estimée selon la méthode P.E.P.S

1.7. DISPONIBILITES

Les liquidités disponibles en caisse ou en banque sont évaluées à leur valeur nominale.

1.8. PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES

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 juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un évènement passé dont il est probable ou certain 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.

1.9. ACCORDS DE LICENCE

1.9.1. LICENCES CONSENTIES A DES TIERS

Les accords par lesquels la Société licencie à un tiers le droit de commercialisation d'un ou plusieurs produits de son portefeuille comportent généralement un paiement à la signature ainsi que des paiements ultérieurs et des redevances sur le chiffre d'affaires.

Les paiements dus au titre de la signature d'un contrat de licence, représentant la participation du co-contractant aux investissements de R&D passés et aux dépenses de recherche restant à la charge d'Onxeo, sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée du contrat ou une durée plus courte, en fonction de l'implication de la société ou des spécificités du contrat. Cette durée correspond en général au temps estimé d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour le produit concerné et cette estimation est revue chaque année par la Direction. En général, les paiements ultérieurs sont conditionnels et dépendent de l'atteinte de certains objectifs : enregistrement des produits, mise sur le marché des produits, obtention d'un prix et/ou atteinte de seuils de chiffre d'affaires (performances de ventes). Ils sont immédiatement comptabilisés en autres produits au cours de l'exercice où ils sont reçus par la Société.

D'autre part la société bénéficie de redevances qui correspondent à un pourcentage des ventes nettes effectivement réalisées par les partenaires sur la période, en application d'un taux contractuel. Les redevances sont en général calculées sur la base d'un reporting mensuel ou trimestriel transmis par les partenaires. À la clôture, au cas où le reporting de la dernière période ne serait pas reçu, les redevances sont valorisées sur la base des quantités réelles vendues en fonction d'un prix de vente net historique.

Dans le cas d'une cession d'actifs, les paiements initiaux sont intégralement comptabilisés à la date de signature du contrat.

1.10. SUBVENTIONS

Les subventions d'exploitation sont rapportées au résultat au rythme des dépenses engagées.

Les avances remboursables sont comptabilisées en "Autres fonds propres". En cas de succès du projet, ces avances feront l'objet d'un remboursement prenant en compte les prévisions d'exploitation des produits issus du projet. En cas d'échec dûment justifié auprès de l'organisme prêteur, les avances encaissées demeureront généralement acquises et seront reconnues au compte de résultat.

2. FAITS SIGNIFICATIFS SURVENUS AU COURS DE L'EXERCICE

2.1. PROGRAMMES DE R&D

- **AsiDNA™**

En 2019, la Société a activement poursuivi le développement préclinique et clinique d'AsiDNA™ par voie systémique en monothérapie et en combinaison avec d'autres traitements dans divers types de tumeurs solides et a franchi plusieurs étapes majeures :

- Sur le plan clinique, Onxeo a annoncé le 28 mai 2019 des résultats finaux positifs de l'étude de phase 1 DRIIV-1 d'AsiDNA™ dans les tumeurs solides avancées avec l'atteinte des principaux critères de tolérance et d'activité, et la confirmation des résultats préliminaires annoncés en novembre 2018. Dans cette étude, AsiDNA™ a induit une forte activation intratumorale de sa cible DNA-PK confirmant ainsi son mécanisme d'action chez l'homme par voie systémique. Ces résultats ont été présentés le 27 octobre 2019 au Congrès

international de l'ACR-NCI-EORTC, à Boston, États-Unis. Sur la base des résultats de DRIIV-1, Onxeo a démarré en mai 2019, l'étude DRIIV-1b, étude de phase 1b d'AsiDNA™ en association avec des chimiothérapies. Des résultats positifs de la première partie de l'étude ont été annoncés au mois de septembre et des résultats préliminaires plus complets sont attendus en 2020.

- Sur le plan préclinique, Onxeo a conduit divers travaux, notamment l'identification de biomarqueurs prédictifs pour AsiDNA™ permettant d'envisager des approches de médecine personnalisée, en monothérapie comme en association. Les résultats de cinq études précliniques mettant en évidence le mécanisme d'action unique d'AsiDNA™ ont été présentés au mois d'avril 2019 lors du Congrès annuel de l'ACR (American Association for Cancer Research) à Atlanta (Géorgie), États-Unis.

- **PlatON™**

PlatON™ est une plateforme de chimie, dont est issu AsiDNA™, permettant de construire de nouvelles molécules à base d'oligonucléotides (un fragment double brin d'ADN).

En juin 2019, Onxeo a annoncé l'entrée en préclinique d'un nouveau candidat optimisé issu de sa plateforme platON™, OX401. Basé sur la technologie exclusive de leur agoniste d'Onxeo, OX401 se positionne à la fois sur le domaine de l'inhibition de la réponse aux dommages de l'ADN (DDR) et sur celui de l'immuno-oncologie. Les études précliniques d'OX401 in-vitro et in-vivo viseront notamment à valider son efficacité, seul et associé à un traitement par immunothérapie. Les résultats de ces études, attendus courant 2020, constitueront la preuve de concept préclinique de ce nouveau candidat.

- **Beleodaq® (belinostat)**

Belinostat est un inhibiteur d'histones déacétylases (HDACi) commercialisé aux États-Unis sous le nom de Beleodaq® depuis 2014 dans le cadre d'une approbation conditionnelle de la FDA pour le traitement de 2ème ligne des patients atteints de lymphome à cellules T périphériques.

Le 1er mars 2019, le partenaire historique Spectrum Pharmaceuticals a annoncé la conclusion de la vente de son portefeuille de sept produits d'hématologie/oncologie approuvés par la FDA, y compris Beleodaq®, à Acrotech Biopharma LLC, une filiale d'Aurobindo Pharma. Cette transaction n'a pas eu d'impact sur les activités et les résultats de Beleodaq® pour Onxeo en 2019.

2.2. FINANCEMENT

- **Utilisation de la ligne de financement en fonds propres mise en place le 15 juin 2018**

La société a mis en place le 15 juin 2018 une ligne de financement en fonds propres avec la société Nice & Green, au bénéfice de laquelle elle a émis 4,7 millions de bons de souscriptions d'action, conformément à l'autorisation donnée par l'assemblée générale du 24 mai 2017. À fin mai 2019, la totalité des bons avaient été exercés, procurant à la Société un produit net total de 4,6 millions d'euros, dont 1,9 millions d'euros sur le premier semestre 2019.

- **Nouvelle ligne de financements en fonds propres mise en place le 7 juin 2019**

Afin de poursuivre activement les programmes de R&D selon le calendrier prévu, la Société a mis en place avec la Société Nice & Green le 7 juin 2019, une nouvelle ligne de financement en fonds propres par émission d'actions nouvelles sur une période de 12 mois. Un total de 12 millions de bons de souscriptions d'action a été émis au bénéfice de l'investisseur, correspondant à un maximum de 12 millions de d'actions. Sur la base d'un cours théorique de l'action Onxeo de 0,5 euros, ce financement devrait étendre l'horizon de trésorerie de la société jusqu'au 3ème trimestre 2020.

Conformément aux termes de l'accord, Nice & Green s'est engagé, pour une période de 12 mois, à souscrire et exercer chaque mois à l'initiative d'Onxeo, un nombre de bons de souscription d'action correspondant à un financement mensuel de 850 milliers d'euros. Les actions seront émises, chaque mois, sur la base de la moyenne des cours de bourse pondérée par les volumes sur les trois jours de bourse précédant chaque émission, diminuée d'une décote maximale de 5,0%.

Par ailleurs, Nice & Green et Onxeo ont convenu de la poursuite du programme d'intéressement qui consiste en l'attribution en numéraire au profit de la Société d'une quote-part de la plus-value éventuelle que Nice & Green viendrait à réaliser lors de la cession des actions résultant de l'exercice des BSA.

Au 31 décembre 2019, 5 199 925 bons avaient été exercés, procurant à la Société un produit net total de 3 millions d'euros.

- **Obtention d'un financement de l'État français et de la Région Île-de-France dans le cadre d'un appel à projet**

Le 17 octobre 2019, Onxeo a annoncé avoir signé un contrat de collaboration avec l'État français et la Région Île-de-France dans le cadre du programme Innov'up Leader PIA (Programme d'investissement d'avenir) doté d'un financement de 495 milliers d'euros.

Ce financement sera dédié au développement d'un candidat médicament issu de la plateforme platON™ visant de nouvelles cibles thérapeutiques d'immuno-oncologie. La somme de 495 milliers d'euros, accordée par les partenaires publics pour le co-financement, représente 50% du montant total du projet et est composée d'une subvention de 330 milliers d'euros et d'une avance remboursable de 165 milliers d'euros. Elle est versée en deux tranches dont un premier versement à la signature de 247,5 milliers d'euros, encaissé sur l'exercice 2019.

2.3. ÉVÉNEMENTS POSTÉRIEURS AU 31 DÉCEMBRE 2019

- **Accord de règlement amiable avec les sociétés SpePharm et SpeBio**

Le 11 février, Onxeo a conclu un accord en vue du règlement amiable (ci-après l'« Accord de règlement ») des procédures résiduelles dans le litige qui l'opposait depuis 2009 aux sociétés SpePharm et SpeBio B.V. Cette dernière est une joint-venture dirigée par SpePharm qui était dédiée à l'exploitation en Europe de Loramyc®, un produit cédé par Onxeo à Vectans Pharma en juillet 2017.

Deux procédures résiduelles restaient en suspens depuis la décision de la Cour d'appel de Paris en décembre 2018. D'une part, Onxeo avait formé un pourvoi de cette décision devant la Cour de cassation. D'autre part, la procédure engagée auprès de la Cour internationale d'arbitrage de la Chambre de commerce internationale (CCI), qui avait été suspendue dans l'attente des décisions des juridictions françaises, avait repris.

L'Accord de règlement comprend le renoncement immédiat, complet et final à ces deux dernières actions en cours, ainsi qu'à toutes revendications ou causes d'action futures entre les parties en lien avec leurs désaccords passés.

En contrepartie, Onxeo cède immédiatement à SpePharm à leur valeur nominale les parts qu'elle détient dans SpeBio, lui transférant ainsi sa part des liquidités de la joint-venture d'un montant d'environ 3,5 millions d'euros, et versera 15 à 20% des montants nets à percevoir dans le cadre d'accords commerciaux futurs relatifs aux actifs de R&D d'Onxeo, pour un montant total cumulé de 6 millions d'euros dans un délai de 4 ans.

La signature de cet accord postérieurement à la clôture 2019 a conduit à comptabiliser au 31 décembre 2019 une provision pour risques de 6 millions d'euros, correspondant aux versements additionnels liés aux futurs accords de licence du Groupe.

- **Accord avec la société Acrotech Biopharma**

Le 6 avril 2020, la Société a conclu un accord avec Acrotech Biopharma LLC, une filiale détenue à 100 % par Aurobindo Pharma, qui étend les droits d'Acrotech sur belinostat à tous les territoires qui n'étaient pas couverts auparavant par un accord préalable entre Onxeo et Acrotech (i.e. les États-Unis, le Canada, le Mexique et l'Inde).

Onxeo a reçu un paiement unique de 6,6 M\$ d'Acrotech en échange de ces droits.

Ce nouveau contrat accorde notamment à Acrotech une licence libre de redevance pour la forme IV de belinostat dans tous les autres territoires. Dans le cadre de cette transaction, l'accord de licence actuel d'Onxeo avec Pint Pharma pour l'Amérique du Sud, ainsi que les contrats avec Clinigen plc et iQone pour les programmes de patients désignés dans les pays européens, et les accords connexes, ont également été attribués à Acrotech.

Cet accord n'a aucune incidence sur l'accord de monétisation de redevances existant entre Onxeo et SWK Holdings, qui a été conclu en juin 2018, et ne concerne que les redevances et les paiements d'étape futurs sur les ventes de Beleodaq® dans les territoires initialement concédés sous licence à SPPI. Ces redevances et paiements d'étape continueront d'être comptabilisées en chiffre d'affaires dans les comptes consolidés et à être affectés au remboursement des obligations détenues par SWK Holdings. Toute redevance ou tout paiement d'étape payable après remboursement des obligations reviendra à Acrotech.

Sur les 6,6 M\$ du contrat, un montant de 0,9 M€ sera utilisé pour payer les sommes dues en vertu de l'accord de règlement conclu avec SpePharm le 11 février 2020, exposé ci-dessus. Les fonds restants seront utilisés pour le programme de développement de médicaments dans le domaine de la réponse aux dommages de l'ADN de la Société et prolongeront la visibilité financière d'Onxeo jusqu'au deuxième trimestre 2021.

En conséquence de cet accord, la Société a comptabilisé une provision pour dépréciation de ses actifs incorporels de R&D relatifs au belinostat à hauteur de 11,6 millions d'euros, permettant d'ajuster la valeur comptable de ces actifs sur la valeur ressortant de cet accord. Une provision pour dépréciation des titres de la filiale Topotarget UK, qui détient une quote-part de ces actifs incorporels, a également été comptabilisée à hauteur de 0,7 millions d'euros.

- **Épidémie de COVID-19**

Le développement de la crise sanitaire globale majeure liée à l'épidémie de Covid-19 crée une situation incertaine. A ce stade, il est difficile d'en mesurer les répercussions sur l'activité et la situation financières de la Société, qui sera fonction de l'intensité et la durée de cette crise. La Société a mis en place les mesures appropriées à la protection de ses employés et pour assurer la continuité de ses opérations. Elle les adaptera en fonction des circonstances.

3. NOTES SUR LE BILAN

3.1. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

<i>En milliers d'euros</i>	31/12/2018	Augmentation	Diminution	31/12/2019
Actifs de R&D Beleodaq®	61 830	0	0	61 830
Actifs de R&D AsiDNA™	3 259	0	0	3 259
Fonds commercial	4 450	0	0	4 450
Autres immobilisation incorporelles	419	0	0	419
TOTAL Brut	69 958	0	0	69 958
Amortissement Beleodaq®	-5 399	-283	0	-5 682
Amortissement AsiDNA™	0	0	0	0
Amortissement autres immobilisations incorporelles	-419	0	0	-419
TOTAL Amortissements	-5 818	-283	0	-6 101
Dépréciation Beleodaq®	-41 993	-11 611	0	-53 603
TOTAL Dépréciations	-41 993	-11 611	0	-53 603
Total	22 147	-11 894	0	10 253

Les immobilisations incorporelles brutes s'élèvent à 69 959 milliers d'euros au 31 décembre 2019, et se composent principalement de :

- 65 089 milliers d'euros en Frais de Développement, alloués à Beleodaq® (belinostat) à hauteur de 61 830 milliers d'euros et à AsiDNA™ à hauteur de 3 259 milliers d'euros, ces deux produits provenant respectivement de l'opération de fusion-absorption de la société Topotarget en 2014 et de l'acquisition de DNA Therapeutics en 2016.
- Un fonds commercial d'un montant de 4 450 milliers d'euros représentant la différence entre la valeur d'acquisition de Topotarget et l'actif net apporté.

Le poste immobilisations incorporelles comporte par ailleurs des brevets et marques acquis par l'entreprise pour un montant brut de 181 milliers d'euros et des logiciels pour un montant brut de 238 milliers d'euros.

Les amortissements s'élèvent à 6 101 milliers d'euros, dont 5 682 milliers d'euros résultent de l'amortissement des actifs liés au produit Beleodaq® pour son indication en 2^{ème} ligne dans les lymphomes à cellules T

périphériques, générant des revenus au travers de la commercialisation par le partenaire Spectrum Pharmaceuticals. Ces actifs sont amortis sur la durée de commercialisation estimée du produit dans cette indication (17 ans).

Les actifs incorporels issus de la fusion avec Topotarget (actifs de R&D et fonds commercial) ont fait l'objet d'un test de valeur au 31 décembre 2019, comme suit :

- **Valeur recouvrable des actifs incorporels**

Le fonds commercial fait l'objet chaque année d'un test de perte de valeur ; ce test est réalisé au moins une fois par an à la date de clôture. Les actifs de R&D, qui sont amortissables, ont également été testés. Une dépréciation est comptabilisée lorsque la valeur recouvrable des actifs incorporels (valeur la plus élevée entre la juste valeur nette des coûts de cession et la valeur d'utilité) est inférieure à leur valeur comptable.

- **Fonds commercial**

Au 31 décembre 2019, la Société a déterminé la valeur recouvrable du fonds commercial comme étant la valeur la plus élevée entre la juste valeur et la valeur d'utilité. La juste valeur a été appréciée par référence à la capitalisation boursière d'Onxeo au 31 décembre 2019. La valeur d'utilité quant à elle a été déterminée sur la base des flux de trésorerie prévisionnels, sur la base d'un plan de financement construit par la Direction et représentant sa meilleure estimation. Ces flux de trésorerie intègrent l'ensemble des revenus et charges liés aux indications actuellement en portefeuille, y compris les développements potentiels sur les produits développés par la Société. La valeur recouvrable ainsi obtenue, nette des coûts de cession, étant supérieure à la valeur comptable du fonds commercial aucune dépréciation n'est apparue nécessaire.

- **Actifs de R&D**

Les actifs de R&D acquis dans le cadre de la fusion avec Topotarget et de l'acquisition de DNA Therapeutics, à savoir respectivement Beleodaq®/belinostat dans son indication actuelle PTCL (lymphome à cellules T périphériques) ainsi que dans ses potentielles indications futures et AsiDNA™, ont tous été testés, qu'ils soient commercialisés ou non. Les indications 1ère et 2e lignes de PTCL ont été regroupées en vue de réaliser ce test, le Groupe considérant qu'elles couvrent la même pathologie et ont un plan de développement commun. La valeur d'utilité de ces actifs de R&D a été déterminée en utilisant la méthode des flux de trésorerie prévisionnels, sur la base d'un plan de financement construit par la Direction et représentant sa meilleure estimation. Un taux d'actualisation de 20% a été appliqué aux flux de trésorerie, prenant en compte le risque de marché et les risques spécifiques liés à Onxeo.

Les valeurs d'utilité obtenues au 31 décembre 2019 pour Beleodaq® PTCL 1ère et 2e ligne d'une part, et pour les indications potentielles futures du produit d'autre part étant inférieures aux bases testées, les actifs de R&D acquis ont été dépréciés à hauteur de 11 611 milliers d'euros. Cette perte de valeur provient pour l'essentiel de la concession de droits additionnels sur Beleodaq®/belinostat à la société Acrotech Biopharma au mois d'avril 2020, ce partenaire détenant déjà précédemment les droits de commercialisation du produits en Amérique du Nord, au Mexique et en Inde. Cette opération a permis à Onxeo de recevoir immédiatement 6,6 millions de dollars et d'améliorer sa visibilité financière à court terme.

Il est précisé que les actifs de R&D relatifs à Beleodaq®, acquis au travers de la fusion avec Topotarget, sont détenus partiellement par la filiale Topotarget UK. Le test de valeur ci-dessus a impacté la valeur des actifs de cette filiale et en conséquence, une provision pour dépréciation des titres de participation détenus par Onxeo a été comptabilisée, comme indiqué au paragraphe 3.3 ci-après.

La société a mis en œuvre des tests de sensibilité en faisant varier le taux d'actualisation utilisé pour le modèle. Le tableau ci-dessous présente les niveaux potentiels de dépréciation des actifs de R&D liés à Beleodaq®, ainsi que du fonds commercial. Les actifs de R&D liés à AsiDNA™ n'ont pas fait l'objet de test de sensibilité dans la mesure où la valeur d'utilité est significativement supérieure à la valeur comptable.

<i>En millions d'euros</i>	Beleodaq	Fonds commercial
Variation du taux d'actualisation		
+1%	-0,07	0
+2%	-0,13	0
+3%	-0,19	-0.01

3.2. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

Les immobilisations corporelles se composent essentiellement de matériel de laboratoire et de recherche, de matériel informatique ainsi que d'autres agencements et équipements acquis par l'entreprise.

3.3. IMMOBILISATIONS FINANCIERES

Les immobilisations financières correspondent pour l'essentiel aux participations détenues par Onxeo dans ses filiales.

La variation de ce poste correspond principalement à la dotation sur l'exercice 2019 de la provision pour dépréciation des titres de la filiale Topotarget UK pour un montant de 715 milliers d'euros, comptabilisée en charges financières. Cette variation est due à la perte de valeur des actifs de R&D liés à Beleodaq®, exposée ci-dessus, dont la filiale détient une partie.

Le montant des actions propres détenues dans le cadre du contrat de liquidité au 31 décembre 2019 est de 189 milliers d'euros correspondant à 341 069 actions comptabilisées en « Autres titres immobilisés ». Les espèces non investies dans le cadre du contrat se montaient à 14 milliers d'euros.

3.4. CLIENTS

Les créances clients représentent un montant net de 1 175 milliers d'euros au 31 décembre 2019, dont 240 milliers d'euros vis-à-vis des autres sociétés du Groupe. Les clients hors groupe comprennent principalement :

- des créances vis-à-vis du partenaire Acrotech correspondant à des redevances sur ventes dues par ce partenaire pour un montant de 534 milliers d'euros,
- des créances relatives aux ventes de Beleodaq® dans le cadre d'un programme d'accès contrôlé pour Beleodaq®, aussi appelé Named Patient Program, pour un montant de 400 milliers d'euros.

3.5. AUTRES CREANCES

Les autres créances représentent un montant net de 7 972 milliers d'euros au 31 décembre 2019 et comprennent pour l'essentiel :

- Un produit à recevoir de la société Vectans correspondant au reversement différé de paiements d'étapes reçus par Vectans de ses partenaires au cours des exercices précédents : 2 362 milliers d'euros
- La valeur nette des comptes courants des filiales : 3 660 milliers d'euros
- Les crédits d'impôt-recherche en France et au Danemark au titre de 2019 : 1 424 milliers d'euros
- D'autres créances fiscales, notamment en matière de TVA : 494 milliers d'euros

La variation du poste par rapport à 2018 provient essentiellement du remboursement du compte courant par la filiale SpeBio pour un montant de 1 475 milliers d'euros ainsi que de la diminution du crédit d'impôt recherche en cohérence avec l'évolution des dépenses de R&D.

3.6. TRESORERIE

Au 31 décembre 2019, la trésorerie s'élève à 5 609 milliers d'euros, correspondant à des disponibilités incluant des comptes à terme à hauteur de 1 000 milliers d'euros.

La variation de la trésorerie nette est une diminution de 5 572 milliers d'euros par rapport à 2018. Elle provient pour l'essentiel des dépenses opérationnelles de la société pour un total de 13,6 millions d'euros, notamment en matière de recherche et développement. 1,3 million d'euros ont été versés au titre du litige Spepharm en début d'exercice. Ces décaissements ont été en partie compensés par les revenus issus des ventes de produits et accord de licence pour un montant de 1,9 million d'euros. Le financement au travers de la ligne de financement en fonds propres avec Nice & Green a apporté un total de 4,9 millions d'euros. Par ailleurs, la Société a encaissé la créance de CIR français 2018 à hauteur de 2,4 millions d'euros.

3.7. CHARGES CONSTATEES D'AVANCE

Les charges constatées d'avance au 31 décembre 2019 se montent à 185 milliers d'euros et correspondent pour l'essentiel à des prestations de sous-traitance et à des honoraires.

3.8. CAPITAUX PROPRES

Au 31 décembre 2019, le capital s'élève à 15 329 milliers d'euros, divisé en 61 317 851 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,25 € chacune, toutes de même catégories et entièrement libérées.

Au cours de l'exercice, le capital social a évolué comme suit :

		Nominal	Nb Actions	€
Actions entièrement libérées au 31/12/2018		0,25	53 376 375	13 344 093,75
Augmentation capital - ligne de financement en actions	(1)	0,25	7 416 059	1 854 014,75
Augmentation capital - acquisition définitive d'actions gratuites	(2)	0,25	525 417	131 354,25
Actions entièrement libérées au 31/12/2019		0,25	61 317 851	15 329 462,75

(3) Augmentation du capital résultant de l'exercice de bons de souscription d'actions dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres mise en place avec Nice & Green. 7 416 059 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,25 euro chacune ont été émises sur l'exercice 2019 à un prix unitaire situé dans une fourchette de 0,4922 à 0,9611 euro, ce qui correspond à une augmentation du capital social de 1 854 milliers d'euros avec une prime d'émissions de 3 031 milliers d'euros.

(4) Émission de 525 417 actions gratuites attribuées en 2018, définitivement acquises sur l'exercice, d'une valeur nominale de 0,25 euro chacune, soit un montant de 131 milliers d'euros.

Le poste prime d'émissions, d'apport, de fusion a augmenté de 28 524 milliers d'euros à 31 625 milliers d'euros en conséquence de l'augmentation de capital dans le cadre de la ligne de financement en fonds propres décrite ci-dessus.

3.9. AUTRES FONDS PROPRES

Les autres fonds propres correspondent à :

- Une avance Bpifrance d'un montant de 562 milliers d'euros versée en 2010 dans le cadre du programme AsiDNA™, remboursable en cas de succès commercial. Le solde de 326 milliers d'euros au 31 décembre 2019 sera remboursé sur la période 2020 à 2021.
- Une avance Bpifrance d'un montant de 83 milliers d'euros versée en 2019 dans le cadre du programme INNOV'UP, liée au programme PlatON™. Ce montant sera remboursé sur la période 2021 à 2025.

3.10. PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES

Les provisions pour risques et charges d'un montant de 6 433 milliers d'euros comprennent pour l'essentiel une provision pour risques de 6 000 milliers d'euros relative aux paiements additionnels dus à la société SpePharm en conséquence de l'Accord de règlement intervenu le 11 février 2020.

Le poste comprend par ailleurs des provisions pour risque de change et des provisions pour litiges pour un montant total de 433 milliers d'euros.

3.11. AUTRES EMPRUNTS OBLIGATAIRES

La société a émis en juin 2018 des obligations au profit de la société SWK Holdings pour un montant initial de 7,5 millions de dollars. Le remboursement de cette dette, pour un montant total de 13,5 millions de dollars, est effectué au moyen des redevances sur les ventes de Beleodaq® versées par le partenaire américain Acrotech Biopharma. Le capital restant dû au 31 décembre 2019 se monte à 5 008 milliers d'euros et les intérêts courus totalisent 266 milliers d'euros.

3.12. DETTES FOURNISSEURS

Les dettes fournisseurs diminuent de 5 156 milliers d'euros au 31 décembre 2018 à 4 910 milliers d'euros au 31 décembre 2019, en cohérence avec l'activité de la Société.

La Société mène des recherches précliniques et cliniques et contractualise avec des partenaires externes qui assistent Onxeo dans ses travaux. Dans le cadre des essais cliniques, les dépenses de recherche provisionnées à la clôture sont déterminées selon les estimations des coûts non encore facturés par patient établies par la

direction. Ces estimations s'appuient sur les informations fournies par les centres investigateurs (hôpitaux) sous contrat et les analyses de coûts réalisées par la direction.

3.13. DETTES FISCALES ET SOCIALES

L'augmentation des dettes fiscales et sociales de 924 milliers d'euros à 1 334 milliers d'euros est principalement la conséquence de la comptabilisation des rémunérations variables sur objectifs qui avaient été pour l'essentiel versées sous forme d'actions gratuites et de stock-options en 2018.

3.14. AUTRES DETTES

Ce poste de 4 479 milliers d'euros correspond au compte courant créditeur de la filiale Topotarget UK.

3.15. PRODUITS CONSTATES D'AVANCE

Les produits constatés d'avance d'un montant de 168 milliers d'euros se composent :

- Des revenus de licence différés à moins d'un an avec la société Pint Pharma, dont la constatation en résultat est étalée sur plusieurs exercices en fonction d'une date estimée d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché et dont le solde au 31 décembre 2019 s'établit à 64 milliers d'euros.
- De la part non-remboursable de la subvention INNOV'UP dont la constatation en résultat est étalée sur plusieurs exercices en fonction de l'avancement des dépenses liées au projet PlatON™ dont le solde au 31 décembre 2019 s'établit à 104 milliers d'euros.

4. NOTES SUR LE RESULTAT

4.1. CHIFFRE D'AFFAIRES

Le chiffre d'affaires de l'exercice 2019 d'un montant de 1 151 milliers d'euros provient des ventes de produits dans le cadre d'un programme d'accès contrôlé (Managed Access) - aussi appelé Named Patient program – pour Beleodaq® pour 1 119 milliers d'euros ainsi que diverses prestations de service pour 32 milliers d'euros.

4.2. REDEVANCES DE LICENCES ET AUTRES PRODUITS.

Ce poste d'un montant de 3 165 milliers d'euros comprend une quote-part des montants reçus à la signature des accords de licence de commercialisation pour un montant de 348 milliers d'euros, étalés dans le temps, des redevances sur les ventes des partenaires en licence pour un montant de 2 053 milliers d'euros ainsi que des revenus de licence non récurrents pour un montant de 639 milliers d'euros perçus dans le cadre de l'accord avec la société Vectans Pharma. Les produits divers de gestion courante s'élèvent à 124 milliers d'euros et correspondent aux différences positives de changes liés à l'exploitation.

4.3. CHARGES D'EXPLOITATION

Les charges d'exploitation diminuent de 16 463 milliers d'euros sur 2018 à 15 193 milliers d'euros sur 2019.

Cette variation provient essentiellement d'une diminution de 1 052 milliers d'euros des autres achats et charges externes, lié à l'évolution des programmes de R&D et d'une manière générale à une maîtrise des frais généraux.

Les frais de recherche et développement sur 2019 s'élèvent à 7,6 millions d'euros.

4.4. RESULTAT FINANCIER

Les produits financiers comprennent principalement des gains de change à hauteur de 108 milliers d'euros, ainsi que des intérêts de comptes courants inter-compagnies pour 113 milliers d'euros.

Les charges financières comprennent les intérêts sur l'emprunt obligataire SWK pour un montant de 1 065 milliers d'euros, en forte augmentation par rapport à 2018 en raison des bonnes performances commerciales du partenaire Acrotech sur l'exercice 2019, les intérêts étant proportionnels au montant des redevances sur ventes perçues de ce partenaire. Les charges financières comprennent également la provision pour dépréciation

des titres de la filiale Topotarget UK provenant de la dépréciation des actifs de R&D liés à Beleodaq® dont la filiale détient une quote-part, pour un montant de 715 milliers d'euros, des intérêts de comptes courants inter-compagnies pour un montant total de 225 milliers d'euros ainsi que des pertes de changes ou provisions pour pertes de change pour 338 milliers d'euros.

4.5. RESULTAT EXCEPTIONNEL

Le résultat exceptionnel négatif de (17 657) milliers d'euros correspond principalement

- à la dotation de la provision pour risques de 6 000 milliers d'euros relative au règlement du litige avec les sociétés SpePharm et SpeBio.
- à la dotation d'une provision pour dépréciation des actifs de R&D pour un montant de 11 611 milliers d'euros (voir note 3.1)

4.6. IMPOTS SUR LES BENEFICES

Le poste Impôts de l'exercice est un produit de (1 382) milliers d'euros correspondant aux crédits d'impôt-recherche français et danois.

La société Onxeo dispose d'un déficit reportable français qui s'élève à 288 millions euros au 31 décembre 2019.

5. ENGAGEMENTS HORS BILAN

5.1. ENGAGEMENTS DE RETRAITE

La méthode d'évaluation actuarielle retenue est la méthode d'évaluation rétrospective. Cette méthode prévoit de déterminer la valeur actuelle des prestations sur la base des services rendus par le salarié à la date d'évaluation. Il s'agit d'un régime à prestations définies.

Les hypothèses actuarielles retenues sont les suivantes :

- Convention Collective : CNN des Entreprises du Médicament
- Age de départ en retraite : A partir de 65 ans, en application de la loi du 10 novembre 2010 portant réforme sur les retraites
- Date de calcul : 31/12/2019
- Table de mortalité : INSEE 2018
- Taux d'actualisation : 0,86 %
- Taux de revalorisation des salaires : (taux d'augmentation des salaires + inflation) 2 %
- Taux de rotation (turn-over) : Par structure d'âge
- Taux de charges sociales : 46 %

Au 31 décembre 2019, les engagements de retraite s'élèvent à 422 milliers euros.

5.2. ENGAGEMENTS DE CREDIT-BAIL

Les engagements en matière de crédit-bail s'élèvent à 77 milliers d'euros au 31 décembre 2019.

6. REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX

Les rémunérations des mandataires sociaux s'élèvent à 646 milliers d'euros, incluant les indemnités de retraite du directeur général pour un montant de 114 milliers d'euros.

7. PARTIES LIEES

Les parties liées à Onxeo SA sont :

- Financière de la Montagne qui, en sa qualité de principal actionnaire de la société avec 13,2% du capital au 31 décembre 2019 et de membre du conseil d'administration, est considérée comme exerçant une influence notable sur la société.

Il n'existe pas de transactions effectuées sur l'année 2019 avec la société Financière de la Montagne.

- La présidente du Conseil d'administration, en tant que l'un des principaux dirigeants présentant les états financiers.

Il n'existe pas de transactions effectuées sur l'année 2019 avec la présidente du Conseil d'administration.

8. TRANSACTIONS INTRA GROUPE

Les transactions intervenues avec d'autres sociétés apparentées au Groupe concernent exclusivement les sociétés incluses dans le périmètre de consolidation. Il s'agit pour l'essentiel de ventes de produits finis et de services, de facturations de redevances de licence de commercialisation ainsi que de prêts et emprunts intra-groupe dans le cadre de conventions de trésorerie.

Le tableau ci-dessous présente l'impact des transactions intra-groupes au 31 décembre 2019 :

en milliers €	31/12/2019	31/12/2018
Actif	76 020	76 906
Passif	5 765	4 827
Produits	27	36
Charges	791	1 289

Le montant de l'actif correspond principalement au compte courant de la filiale Topotarget Switzerland et aux titres de participation, le montant du passif à celui du compte courant de la filiale Topotarget UK et des dettes vis-à-vis de la filiale US.

TABLEAUX ANNEXES

IMMOBILISATIONS

En milliers d'euros	Montant début 2019	Augmentations	Diminutions	Montant fin 2019
Frais d'établissement et de développement	65 089			65 089
Autres postes d'immobilisations incorporelles	4 869			4 869
TOTAL DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	69 959			69 959
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Inst. générales, agencements des constructions				
Inst. techniques, mat. , et outillages industriels	1 298	3		1 302
Inst. générales, agencnts, aménagements divers	1 460	4		1 463
Matériel de transport				
Matériel de bureau et mobilier informatique	363		1	362
Emballages récupérables et divers				
Immobilisations corporelles en cours				
Avances et acomptes				
TOTAL DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES	3 121	7	1	3 127
Participations évaluées par mise en équivalence				
Autres participations	48 630			48 630
Autres titres immobilisés	97	92		189
Prêts et autres immobilisations financières	297		163	134
TOTAL DES IMMOBILISATIONS FINANCIERES	49 024	92	163	48 953
TOTAL GENERAL	122 104	99	164	122 039

TABLEAU DES AMORTISSEMENTS

En milliers d'euros	Montant début 2019	Augmentations	Diminutions	Montant fin 2019
Frais d'établissement, de recherche et de dév.	5 398	284		5 682
Autres postes d'immobilisations incorporelles	419			419
TOTAL DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	5 817	284		6 101
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Installations générales, agencements des constr.				
Installations techniques, matériel et outillage indust.	1 065	21		1 087
Installations générales, agencements, aménagements	1 392	23		1 415
Matériel de transport				
Matériel de bureau et informatique, mobilier	344	15		358
Emballages récupérables et divers				
TOTAL DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES	2 801	59		2 860
TOTAL GENERAL	8 618	343		8 961

TABLEAU DES PROVISIONS

En milliers d'euros	Montant début 2019	Augmentations : Dotations de l'exercice	Diminutions :			Montant fin 2019
			Utilisées au cours de l'exercice	Non Utilisées au cours de l'exercice	Reprises de l'exercice	
Provisions réglementées						
Provisions pour reconst. des gisements (mines, pétrole)						
Provisions pour investissement						
Provisions pour hausse des prix						
Amortissements dérogatoires						
Dont majorations exceptionnelles de 30%						
Provisions pour prêts d'installation						
Autres provisions règlementées						
TOTAL DES PROVISIONS REGLEMENTEES						
Provisions pour risques et charges						
Provisions pour litiges						
Provisions pour garanties données aux clients						
Provisions pour pertes sur marchés à terme						
Provisions pour amendes et pénalités						
Provisions pour pertes de change	7	305			6	307
Provisions pour pensions et obligations similaires						
Provisions pour impôts						
Provisions pour renouvellement des immobilisations						
Provisions pour gros entretien et grandes révisions						
Prov. pour charges soc. et fisc. sur congés à payer						
Autres provisions pour risques et charges	127	6 000				6 127
TOTAL DES PROV. POUR RISQUES ET CHARGES	134	6 305			6	6 433
Provisions pour dépréciation						
Sur immobilisations incorporelles	41 993	11 610				53 603
Sur immobilisations corporelles	158					158
Sur immobilisation de titres mis en équivalence						
Sur immobilisation de titres de participation	43 080	715				43 795
Sur autres immobilisations financières						
Sur stocks et en-cours						
Sur comptes clients	152				152	
Autres provisions dépréciations	23 387	46				23 434
TOTAL DES PROVISIONS POUR DEPRECIATION	108 772	12 371			152	120 990
TOTAL GENERAL	108 905	18 676			158	127 423
Dont dotations et reprises d'exploitation			56			152
Dont dotations et reprises financières			1 009			6
Dont dotations et reprises exceptionnelles			17 610			

CREANCES

En milliers d'euros	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
Créances rattachées à des participations			
Prêts (1) (2)			
Autres immobilisations financières	134		134
Total actif immobilisé	134		134
Clients douteux ou litigieux			
Autres créances clients	1 175	1 175	
Créances représentatives de titres prêtés			
Personnel et comptes rattachés	15	15	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux			
Impôts sur les bénéfices	1 424	1 424	
Taxe sur la valeur ajoutée	407	407	
Autres impôts, taxes et versements assimilés			
Divers	90	90	
Groupe et associés (2)	27 094	27 094	
Débiteurs divers	2 370	2 370	
Total actif circulant	32 574	32 574	
Charges constatées d'avance	185	185	
TOTAL DES CREANCES	32 893	32 759	134

(1) Montant des prêts accordés en cours d'exercice	
(1) Montant des remboursements obtenus en cours d'exercice	
(2) Prêts et avances consentis aux associés (personnes morales)	

DETTES

En milliers d'euros	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an 5 ans au plus	A plus de 5 ans
Emprunts obligataires convertibles (1)				
Autres emprunts obligataires (1) (A)	4 980	4 980		
Emprunts et dettes auprès des ets de crédit à un an maxi	3	3		
Emprunts et dettes auprès des ets de crédit à + de un an				
Emprunts et dettes financières divers (1) (2)	267	267		
Fournisseurs et comptes rattachés	4 910	4 910		
Personnel et comptes rattachés	692	692		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	523	523		
Impôts sur les bénéfices				
Taxe sur la valeur ajoutée	22	22		
Obligations cautionnées				
Autres impôts, taxes et assimilés	98	98		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés				
Groupe et associés (2)				
Autres dettes	4 479	4 479		
Dettes représentatives de titres empruntés				
Produits constatés d'avance	168	168		
TOTAL DES DETTES	16 141	16 141		

(1) Emprunts souscrits en cours d'exercice	
(1) Emprunts remboursés en cours d'exercice	
(2) Montant des emprunts et dettes dus aux associés	

Les autres emprunts obligataires sont composés essentiellement du prêt consenti par SWK Holdings. Son remboursement étant lié aux redevances versées par le partenaire Spectrum, il n'est pas possible d'indiquer de façon certaine la ventilation du remboursement dans le temps.

PRODUITS A RECEVOIR

En milliers d'euros	2019	2018
Immobilisations financières		
Créances rattachées à des participations		
Autres immobilisations financières		
Total immobilisations financières		
Créances		
Créances clients et comptes rattachés	534	467
Autres créances	2 459	1 967
Total créances	2 993	2 434
Disponibilités et divers		
Valeurs mobilières de placement		
Disponibilités	3	19
Total disponibilités et divers	3	19
TOTAL	2 996	2 453

CHARGES A PAYER

En milliers d'euros	2019	2018
Dettes financières		
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires	267	222
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		
Emprunts et dettes financières divers		
Avances et acomptes reçus sur commande en cours		
Total dettes financières	267	222
Dettes d'exploitation		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 615	4 481
Dettes fiscales et sociales	1 138	652
Total dettes d'exploitation	4 753	5 133
Dettes diverses		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		19
Autres dettes		2 878
Total dettes d'exploitation		2 897
TOTAL	5 020	8 252

TABLEAU DES VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES

En milliers d'euros	01/01/2019	Augmentation de capital	Diminution de capital	Affectation résultat 2018	Autres mouvements	Résultat 2019	31/12/2019
Capital social ou individuel	13 344	1 985					15 329
Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	28 524	3 052			48		31 625
Écarts de réévaluation							
Réserve légale							
Réserves statutaires ou contractuelles							
Réserves réglementées							
Autres réserves	179				(179)		
Report à nouveau				(12 955)			(12 955)
Résultat de l'exercice	(12 955)			12 955		(29 175)	(29 175)
Subventions d'investissement							
Provisions réglementées							
Dividendes versés							
.	29 092	5 038			(131)	(29 175)	4 823

CREDIT-BAIL

IMMOBILISATIONS EN CREDIT-BAIL (en milliers d'euros)	Coût d'entrée	Dotations aux amortissements		Valeur nette
		de l'exercice	cumulées	
Terrains				
Constructions				
Installations techniques, matériel, outillage	198	40	129	69
Autres immobilisations corporelles	67	17	59	8
Immobilisations en cours				
TOTAL	265	56	188	77

ENGAGEMENTS DE CREDIT-BAIL (en milliers d'euros)	Redevances payées		Redevances restant à payer			Prix d'achat résiduel
	de l'exercice	cumulées	jusqu'à 1 an	de 1 à 5 ans	plus de 5 ans	
Terrains						
Constructions						
Installations techniques, ...	44	144	44	39		1
Autres immo corporelles	25	86	12			
Immobilisations en cours						
TOTAL	68	230	56	39	95	1

EFFECTIF MOYEN

Catégories	Effectif moyen salarié		Effectif moyen mis à disposition		Total	
	2019	2018	2019	2018	2019	2018
Cadres	24	30			24	30
Agents de maîtrise						
Employés et techniciens	6	9			6	9
Total	30	39			30	39

ENTREPRISES LIEES ET PARTICIPATIONS

En milliers d'euros	Montant concernant les entreprises	
	liées	avec lesquelles la société a un lien de participation
Immobilisations financières		
Avances et acomptes sur immobilisations		
Participations	48 630	
Créances rattachées à des participations		
Prêts		
Total immobilisations financières	48 629	
Créances		
Avances et acomptes versés sur commandes		
Créances clients et comptes rattachés	296	
Autres créances	27 094	
Capital souscrit appelé non versé		
Total créances	27 390	
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		
Emprunts et dettes financières divers		
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 316	
Autres dettes	4 479	
Total dettes	5 795	
Éléments financiers		
Produits de participation		
Autres produits financiers	27	
Charges financières	791	
Autres		
Total éléments financiers	(763)	

TABLEAU DES FILIALES ET PARTICIPATIONS (EN MILLIERS D'EUROS)

Sociétés	Capital	Quote-part du capital détenu (en %)	Valeur comptable des titres détenus		Prêts et avances consentis par la société et non encore remboursés	Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos)
			Brute	Nette		
BIOALLIANCE PHARMA SWITZERLAND	92	100	32		240	(10)
SPEBIO	40	50	20	20		(77)
TOPOTARGET SWITZERLAND	631	100	9 918		25 371	(14)
TOPOTARGET UK LTKD	1 606	100	38 659	4 815	(4 479)	(4 037)
ONXEO US	1	100	1		1 483	(52)
Total			48 630	4 835	22 615	(4 190)

24.3 RAPPORTS DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS

GRANT THORNTON
 29, rue du Pont - CS 20070
 92200 Neuilly-sur-Seine
 S.A. au capital de € 2 297 184
 632 013 843 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
 Membre de la compagnie
 régionale de Versailles

ERNST & YOUNG Audit
 Tour First
 TSA 14444
 92037 Paris-La Défense cedex
 S.A.S. à capital variable
 344 366 315 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
 Membre de la compagnie
 régionale de Versailles

Onxeo

Exercice clos le 31 décembre 2019

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

A l'Assemblée Générale de la société Onxeo,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Onxeo relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2019, tels qu'ils sont joints au présent rapport. Ces comptes ont été arrêtés par le conseil d'administration le 17 avril 2020 sur la base des éléments disponibles à cette date dans un contexte évolutif de crise sanitaire liée au Covid-19.

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 2019 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, arrêtés dans les conditions rappelées précédemment, et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n’exprimons pas d’opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

Reconnaissance du revenu relatif aux accords de licence (Cf. notes 1.9.1., 4.1. et 4.2. de l’annexe aux comptes annuels)

Risque identifié	Notre réponse
<p>Les revenus de votre société proviennent notamment des accords de licence mis en place avec des partenaires. Ces accords génèrent l’encaissement de paiements initiaux, ainsi que des versements conditionnés à l’atteinte d’objectifs techniques, réglementaires ou commerciaux par le partenaire.</p> <p>Ces accords prévoient, en outre, le versement de redevances correspondant à un pourcentage des ventes nettes réalisées par les partenaires.</p> <p>Les produits d’exploitation « redevances de licence et autres produits » générés au titre de l’exercice clos au 31 décembre 2019 proviennent des produits générés par les différents accords de licence en cours, ainsi que des revenus de licence non récurrents issus de la cession de molécules par votre société.</p> <p>Les revenus liés aux paiements initiaux reçus à la signature d’un contrat de licence sont étalés jusqu’à la date estimée d’obtention de l’autorisation de mise sur le marché. Dans le cas de la cession d’actifs, les paiements initiaux sont intégralement comptabilisés à la date de signature du contrat. Les paiements ultérieurs conditionnés à la réalisation d’objectifs définis contractuellement sont comptabilisés en autres produits à la date où la condition contractuelle est remplie. Les redevances relatives aux ventes sont comptabilisées sur la base du pourcentage de redevance prévu au contrat ainsi que des ventes du partenaire sur l’exercice.</p>	<p>Nos travaux d’audit ont porté sur les contrats en cours ou achevés durant l’exercice. Nos contrôles ont ainsi consisté à :</p> <ul style="list-style-type: none"> analyser les clauses contractuelles et le traitement comptable applicable aux paiements initiaux et aux versements ultérieurs conditionnés, ainsi qu’aux redevances sur ventes ; apprécier les hypothèses utilisées pour la reconnaissance du chiffre d’affaires et notamment l’estimation des dates d’obtention des autorisations de mise sur le marché ainsi que des frais de développement restants à engager après la signature du contrat. Dans ce cadre, nous avons procédé à des entretiens, en particulier avec la direction financière et les équipes de R&D et examiné les données historiques, ainsi que les documents communiqués par les partenaires ; rapprocher les relevés de ventes transmis par les partenaires à la clôture de l’exercice aux hypothèses de ventes retenues pour le calcul des redevances ; dans le cas de cessions d’actifs, analyser le transfert effectif des droits de propriété intellectuelle aux partenaires.

La comptabilisation de ces contrats s'appuie donc sur des estimations et des hypothèses soumises à un certain degré d'incertitude, en particulier les dates d'obtention des autorisations de mise sur le marché. Les principaux enjeux nous semblent résider dans la capacité de la direction à :

estimer de façon fiable les dates d'obtention des autorisations de mise sur le marché et les frais de développement restants à engager après la signature du contrat ;

estimer de façon fiable les ventes effectivement réalisées par le partenaire et déterminer le montant des redevances correspondantes à comptabiliser.

Dès lors, nous considérons que la reconnaissance du revenu relatif aux accords de licence constitue un point clé de l'audit.

Evaluation des actifs incorporels relatifs à la R&D et du fonds commercial (Cf. notes 1.1., 2.1 et 3.1. de l'annexe aux comptes annuels)

Risque identifié	Notre réponse
<p>La valeur nette comptable des actifs incorporels relatifs à la R&D et du fonds commercial s'élève, au 31 décembre 2019, à M€ 10,2.</p> <p>Ces actifs immobilisés sont essentiellement constitués :</p> <p>d'actifs incorporels relatifs à la R&D (i) provenant d'une part des travaux de recherche réalisés par la société danoise Topotarget et apportés à votre société dans le cadre de la fusion-absorption datant du 5 août 2014 pour M€ 61,8, et (ii) d'autre part issus de l'acquisition de la société DNA Therapeutics le 29 février 2016 pour M€ 3,3 ;</p> <p>d'un fonds commercial comptabilisé à l'occasion de la fusion mentionnée ci-avant avec la société Topotarget pour un montant de M€ 4,45.</p> <p>Le paragraphe « Actifs de R&D » de la note 3.1 de l'annexe aux comptes annuels décrit les modalités de réalisation des tests de dépréciation des actifs incorporels relatifs à la R&D et au fonds commercial :</p> <p>le fonds commercial et les actifs de R&D non encore commercialisés (et donc non amortis) font l'objet d'un test de perte de valeur au moins une fois par an. Votre société réalise ce test à la date de clôture ;</p> <p>les actifs de R&D relatifs à des produits commercialisés (et donc amortis), font l'objet d'un test de perte de valeur, lorsque des circonstances nouvelles indiquent que ces actifs pourraient avoir subi une perte de valeur. Ils ont été testés à la clôture de l'exercice 2019.</p>	<p>Notre approche d'audit concernant les actifs incorporels relatifs à la R&D et le fonds commercial repose principalement sur des contrôles (i) du business plan établi par la direction de votre société et incluant différentes hypothèses opérationnelles ainsi que les probabilités de réalisation de ces flux de trésorerie prévisionnels et (ii) du modèle financier contribuant à déterminer la valeur recouvrable de chacun des actifs utilisés par votre société.</p> <p>Nous avons focalisé notre attention sur les éléments suivants :</p> <p>Les principales hypothèses opérationnelles incluses dans le business plan : nous avons examiné les estimations et les hypothèses retenues et avons rapproché ces données avec les informations prévisionnelles communiquées par les partenaires aux contrats de licences de votre société.</p> <p>Probabilité de succès : nous avons apprécié, avec l'aide de nos experts en évaluation financière, les différentes probabilités de succès retenues et comparé celles-ci aux pratiques observées dans le secteur des biotechnologies.</p> <p>Taux d'actualisation retenus : nous avons apprécié la pertinence des taux retenus, avec l'assistance de nos experts en évaluation financière. Des tests de sensibilité ont ainsi été réalisés par la direction financière de votre société et examinés par nos soins.</p> <p>Arithmétique : nous avons examiné les calculs réalisés par la direction de votre société dans le business plan et le modèle financier.</p>

Ces tests de dépréciation ont été réalisés en utilisant la méthode des flux de trésorerie prévisionnels afin d'établir la valeur d'utilité des actifs. Ces flux de trésorerie prévisionnels prennent en considération le risque de marché ainsi que les risques spécifiques liés au groupe Onxeo.

Les tests de dépréciation réalisés au 31 décembre 2019 ont conduit à la comptabilisation d'une dépréciation de M€ 11,6.

Nous avons considéré que la détermination de la valeur recouvrable des actifs incorporels relatifs à la R&D et du fonds commercial constitue un point clé de l'audit en raison (i) de l'importance de ces actifs dans les comptes de votre société, (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.

Evaluation des titres de participation (Cf. notes 1.3 et 3.3. de l'annexe aux comptes annuels)

Risque identifié	Notre réponse
<p>Au 31 décembre 2019, les titres de participation sont inscrits au bilan pour une valeur nette comptable de 4 835 milliers d'euros représentant 15,6 % du total actif. Comme mentionné dans la note 1.3 « immobilisations financières » de l'annexe aux comptes annuels, 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. La valeur d'utilité est déterminée sur la base de l'actif net ou de l'actif net réévalué à la date de clôture.</p> <p>Les perspectives de rentabilité requièrent l'exercice du jugement de la direction afin de confirmer l'évaluation faite de la valeur nette comptable des titres de participation.</p> <p>Compte tenu du poids des titres de participation et de l'impact important qu'aurait une diminution des perspectives de rentabilité sur leur valeur d'utilité, nous avons considéré l'évaluation des titres de participation comme un point clé de l'audit.</p>	<p>Notre appréciation de l'évaluation de la valeur d'inventaire des titres de participation est fondée sur le processus mis en place par votre société pour déterminer la valeur d'utilité de ces titres.</p> <p>Nos travaux ont notamment consisté à :</p> <p>examiner la méthodologie retenue par la direction pour évaluer la valeur recouvrable de chaque titre de participation,</p> <p>analyser, pour les évaluations reposant sur des éléments historiques, que les capitaux propres retenus concordent avec les comptes des entités et que les ajustements, le cas échéant, de ces capitaux propres sont fondés sur une documentation probante,</p> <p>apprécier le résultat de ces évaluations, reposant sur des éléments historiques, au regard des travaux d'évaluation des actifs relatifs à la R&D et du fonds commercial reposant sur des éléments prévisionnels.</p>

Evaluation des dépenses engagées pour la réalisation des essais cliniques (Cf. notes 1.1 et 3.12. de l'annexe aux comptes annuels)

Risque identifié	Notre réponse
<p>Comme mentionné dans la note 3.12. de l'annexe aux comptes annuels, votre société réalise dans le cadre du développement de ses produits, des essais cliniques en collaboration avec des centres de recherche.</p>	<p>Nos procédures d'audit ont notamment consisté à prendre connaissance de l'évaluation et des éléments justifiant les hypothèses clés utilisées par la direction pour déterminer le montant des provisions. Dans ce cadre, nous avons :</p>

Les dépenses engagées à ce titre sont reconnues en charges selon l'avancement des traitements. A la clôture, une estimation des coûts non facturés, par patient, est déterminée par la direction et enregistrée en charge de l'exercice. L'estimation des coûts est déterminée par la direction sur la base des informations communiquées par les centres investigateurs (hôpitaux) sous contrat et des analyses de coûts réalisés par votre société.

Compte tenu du poids des frais de recherche et développement au bilan et de leur méthode d'estimation à la clôture de l'exercice, nous avons considéré leur évaluation comme étant un point clé de l'audit.

pris connaissance des procédures de contrôle interne mises en place afin d'identifier et d'estimer les coûts à provisionner à la clôture de l'exercice,

examiné les contrats significatifs conclus avec les centres d'essais cliniques, ainsi que les éléments établis par la direction permettant de justifier le coût des traitements par patient,

analysé le débouclage des provisions de l'exercice précédent afin d'apprécier la cohérence des estimations de la direction,

examiné la cohérence du stade d'avancement des traitements par patient et le calcul de la charge afférente, au regard des informations communiquées par les centres de recherche ou des analyses effectuées par la direction sur la base de données historiques,

analysé les charges comptabilisées en période subséquente afin d'apprécier leur cohérence par rapport aux estimations effectuées.

Continuité d'exploitation (Cf note 1. Principes et méthodes comptables)

Risque identifié	Notre réponse
<p>Au 31 décembre 2019, les trésoreries et équivalents de trésorerie de votre société s'élèvent à M€ 5,6.</p> <p>Le financement des opérations de votre société est réalisé essentiellement par des apports en capitaux - augmentation de capital - émissions de dette ou emprunt. La capacité de votre société à se financer est déterminante pour mener à terme son plan de développement.</p> <p>L'évaluation des besoins de financement estimés pour les douze mois à venir et la capacité de votre société à trouver des financements appropriés sont des éléments clés de notre audit afin de déterminer si le principe de continuité d'exploitation peut être appliqué pour la préparation des comptes annuels.</p>	<p>Nous avons examiné les financements disponibles ou à venir permettant à votre société de faire face à ses besoins de trésorerie. Nos travaux ont notamment constitué à :</p> <p>analyser les prévisions de dépenses à horizon douze mois et leur cohérence par rapport à l'activité et à la stratégie de votre société ;</p> <p>évaluer le montant des financements nécessaires pour faire face aux dépenses attendues ;</p> <p>analyser les contrats relatifs aux lignes de financement disponibles, notamment les éventuelles clauses interdisant leur utilisation ;</p> <p>analyser le contrat relatif à la concession des droits mondiaux de Beleodaq à la société Acrotech Biopharma.</p> <p>Nous avons par ailleurs procédé à un examen critique :</p> <p>du caractère approprié, par entretiens avec la direction financière, des principales données et des hypothèses sur lesquelles se fondent les prévisions de flux de trésorerie futurs à horizon douze mois ;</p> <p>de ces prévisions par rapport aux données réelles du 31 décembre 2019 ;</p> <p>de la méthodologie appliquée et des données utilisées dans la mise en place des différentes options ;</p> <p>de la sensibilité de chacune des hypothèses clés mises en œuvre par la direction sur l'évolution de ce plan.</p>

Nous avons également examiné que la note « Principes et Méthodes Comptables » de l'annexe aux comptes annuels donnait une information appropriée.

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 arrêté le 17 avril 2020 et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires. S'agissant des événements survenus et des éléments connus postérieurement à la date d'arrêté des comptes relatifs aux effets de la crise liée au Covid-19, la direction nous a indiqué qu'ils feront l'objet d'une communication à l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D. 441-4 du Code de commerce.

Rapport sur le gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L. 225-37-3 et L. 225-37-4 du Code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-37-3 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés ou attribués aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des entreprises contrôlées par elle qui sont comprises dans le périmètre de consolidation. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

Autres informations

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Onxeo par votre assemblée générale du 25 février 1997 pour le cabinet GRANT THORNTON et du 7 novembre 2005 pour le cabinet ERNST & YOUNG Audit.

Au 31 décembre 2019, le cabinet GRANT THORNTON était dans la vingt-troisième année de sa mission sans interruption (dont quinze années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé) et le cabinet ERNST & YOUNG Audit dans la quinzième année.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Neuilly-sur-Seine et Paris-La Défense, le 24 avril 2020

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON

ERNST & YOUNG Audit

Samuel Clochard

Franck Sebag



49, boulevard du général Martial Valin
75015 Paris
France

Téléphone +33 (0) 1 45 58 76 00
Courriel contact@onxeo.com

onxeo.com