



MISE A JOUR AU 26 JUIN 2015 DU CHAPITRE SUR LES FACTEURS DE RISQUE DU DOCUMENT DE REFERENCE ENREGISTRE LE 11 DECEMBRE 2014 SOUS LE NUMERO R.14-074

#### **4. FACTEURS DE RISQUE**

---

*La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité à réaliser ses objectifs et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs à l'exception de ceux exposés dans le rapport financier annuel sur les comptes au 30 décembre 2014 et de ceux figurant au chapitre 4 du Document de Référence 2014, tels qu'actualisés comme ci-dessous. La présente mise à jour ne fait apparaître que les sections modifiées. Elle doit être lue en parallèle au chapitre 4 du Document de Référence enregistré le 11 décembre 2014 sous le numéro R.14-074.*

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

#### **4.1. RISQUES LIÉS A L'EXPLOITATION DE LA SOCIÉTÉ**

##### **4.1.1. Risque de liquidité et besoin de financement complémentaire de l'activité**

NEOVACS est une société de biotechnologie spécialisée dans la mise au point et le développement d'immunothérapies basées sur l'immunisation active anti-cytokines pour le traitement des maladies auto-immunes et de certains cancers.

La Société a réalisé d'importants investissements depuis sa création en 1993. Les dépenses opérationnelles ont été respectivement de 10,595 millions d'euros en 2011, 8,353 millions d'euros en 2012 et 7, 941 millions d'euros en 2013, ce en l'absence de revenus récurrents. Au 31 décembre 2014, ces dépenses représentaient 9 814 540 millions d'euros.

Pour répondre au besoin d'augmenter sa flexibilité financière, et afin d'accompagner son plan de développement, Néovacs a procédé en novembre 2014 à la mise en place d'une ligne pluriannuelle de financement en fonds propres avec Kepler Cheuvreux, sur délégation de l'assemblée générale des actionnaires du 19 mai 2014.

Kepler Cheuvreux s'est engagé à souscrire, sur une période de 12 mois, un nombre d'actions Néovacs permettant d'assurer un financement en fonds propres d'un montant égal à 7 millions d'euros, soit un nombre total indicatif d'actions égal à environ 2,15 millions représentant 9,9% du capital de la Société au 20 novembre 2014<sup>1</sup>, sous réserve que les conditions d'exercice définies par les parties soient respectées. Néovacs conserve ainsi la maîtrise du rythme de l'accompagnement financier offert par Kepler Cheuvreux. A ce titre, un total cumulé de 2 737 000 actions ont été souscrites au 26 juin 2015.

---

<sup>1</sup> Sur la base d'un cours à 3,50 euros et des 21 819 310 actions composant le capital de la Société au 20 novembre 2014

A la date des présentes, la Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère ne pas être en mesure de faire face à ses échéances à venir pour les 12 prochains mois. La Société estime que la trésorerie et les instruments financiers courants dont elle dispose, associés à la ligne de financement mise en place avec Kepler, sont suffisants pour satisfaire ses besoins en capitaux pendant 6 mois à compter de la date des présentes. Pour rappel, l'hypothèse de la continuité de l'exploitation retenue par le conseil d'administration dans le cadre de l'arrêté des comptes clos au 31 décembre 2014 compte tenu des éléments suivants :

- La situation déficitaire historique de la Société s'explique par le fait qu'elle est encore dans sa phase de développement pendant laquelle des dépenses de recherche non capitalisables sont encourues alors qu'aucun revenu récurrent ne peut être dégagé;
- Les prévisions de trésorerie établies au 31 décembre 2014 par la direction confirment que la Société devrait être en mesure de poursuivre ses activités de recherche pendant plus de 12 mois.

Toutefois, une fois définitivement réalisée la levée de fonds annoncée aux termes du communiqué de presse rendu public par la Société en date de ce jour, la Société estime pouvoir faire face à ses besoins en capitaux pour 12 mois.

Faute de pouvoir autofinancer sa croissance à plus long terme par le biais de partenariat industriels et commerciaux et aux termes de l'accord conclu avec Kepler Cheuvreux, Néovacs aura en outre la possibilité, à compter du 20 novembre 2015 et sur une période de 18 mois, de faire appel à deux lignes de financement en fonds propres supplémentaires, chacune d'un montant de 6,5 millions d'euros, dans les mêmes conditions que la première ligne de financement. Néovacs entend faire appel à ces lignes de financement uniquement dans la mesure où ses autres sources de financement s'avéreraient insuffisantes et dans le meilleur intérêt de la Société et de ses actionnaires.

Historiquement, le financement de la croissance de la Société s'est effectué par un renforcement de ses fonds propres par voie d'augmentations de capital. A la date des présentes, la Société n'a pas de dettes bancaires et n'est donc pas exposée à des risques de liquidité résultant de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires.

Compte tenu de l'activité de la Société et de la maturité des développements de ses produits, la Société n'attend pas de revenus liés à la mise sur le marché de ses produits avant plusieurs années. En conséquence, la Société ne pourra continuer son développement que si elle parvient à trouver de nouveaux financements pouvant prendre la forme d'une levée de fonds auprès d'investisseurs financiers ou industriels ou de la signature d'un contrat de licence sur l'un ou plusieurs de ses candidats-médicaments avec un grand laboratoire pharmaceutique.

Les besoins futurs en capitaux de la Société dépendent de nombreux facteurs, tels que :

- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés pour les programmes de recherche et développement ;
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux escomptés pour l'obtention des autorisations réglementaires, y compris le temps de préparation des dossiers de demande auprès des instances réglementaires ;
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance des brevets et autres droits de propriété intellectuelle.

Il est possible que la Société ne réussisse pas à lever des fonds suffisants à des conditions acceptables, voire à ne pas lever de fonds du tout, lorsqu'elle en aura besoin. Si les fonds nécessaires ne sont pas disponibles, la Société pourrait :

- retarder, réduire voire supprimer des programmes de recherche et développement;
- réduire ses effectifs;
- obtenir des fonds par le biais d'accords de partenariat qui pourraient obliger la Société à renoncer à différents droits sur ses brevets ou devoir signer des accords dans des conditions moins avantageuses ;
- envisager des cessions d'actifs, voire un rapprochement avec une autre société.

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

La Société estimant que les principales sources de financement de son activité se trouvent sur les marchés financiers, elle considère comme élevée sa dépendance à l'environnement économique et boursier.

#### **4.1.2. Historiques des pertes opérationnelles – Risques liés aux pertes prévisionnelles**

Depuis le début de ses activités en 1993, la Société a enregistré des pertes opérationnelles. Au 31 décembre 2013, les pertes nettes cumulées des 3 dernières années s'élevaient à 22 133 911 millions d'euros. La perte nette enregistrée au 31 décembre 2014 est de 7, 513 millions d'euros. Ces pertes résultent principalement des frais de recherche et de développement pour la réalisation des études précliniques et cliniques des candidat-médicaments.

Il est prévu de nouvelles pertes opérationnelles substantielles pour les prochaines années, au fur et à mesure que les activités de recherche et développement se poursuivront, et en particulier du fait :

- du passage de certains des produits du stade de développement préclinique à celui de développement clinique;
- du passage de certains des produits de phase d'études cliniques précoces (Phases I et IIa) à un stade plus avancé (Phase IIb/III) avec une nette augmentation du nombre de patients inclus ;
- de l'accroissement des exigences réglementaires pour la fabrication et les essais de produits en phase déjà avancée de développement ;
- de l'accroissement du portefeuille de produits par l'ajout de nouveaux produits pour de futurs développements ;
- de l'augmentation des dépenses liées aux demandes de brevets et d'entretien de ses brevets ;
- du développement des activités en dehors de France.

A la date des présentes, aucun des produits n'a généré de chiffre d'affaires provenant de sa mise sur le marché. La rentabilité dépendra de la capacité de la Société, seule ou avec un ou plusieurs partenaires, à développer, produire et commercialiser avec succès ses produits. La Société estime que ses seules sources de revenus pour les trois à quatre prochaines années seront :

- les paiements effectués par ses futurs partenaires ;
- les subventions publiques et remboursements de crédits d'impôt recherche ; et
- les produits de placement de sa trésorerie et de ses instruments financiers courants dans une moindre mesure.

L'interruption de l'une de ces sources de revenus pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

#### **4.1.3. Risques spécifiques liés aux études précliniques et aux essais cliniques**

La Société développe des vaccins thérapeutiques, les Kinoïdes, dont les essais cliniques à venir devront assurer la qualité pharmaceutique et démontrer la sécurité d'emploi et l'efficacité dans les indications visées.

Le tableau suivant résume les développements des principaux produits de NEOVACS depuis 2010 :

Produit	Indications	Statut	Prochaine étape
IFN $\alpha$ -Kinoïde	Lupus Erythémateux Disséminé  Dermatomyosite	Phase I/II terminée Résultats publiés en novembre 2011	Démarrage d'une étude de Phase IIb au 2 <sup>ème</sup> semestre 2015 en Europe, Asie et Amérique Latine  Démarrage d'une étude de Phase IIa début 2016 aux Etats-Unis*  Démarrage d'une Phase IIa début 2016
TNF-Kinoïde	Maladie de Crohn  Polyarthrite Rhumatoïde  Psoriasis	Phase IIa terminée Résultats publiés le 20 novembre 2012  Phase IIa terminée, résultats publiés en janvier 2012  Phase IIb terminée, résultats non concluants publiés en décembre 2014	<b>Développement supplémentaires suspendus dans l'attente des conclusions des analyses complémentaires menées sur les résultats l'étude de Phase IIb du TNF-Kinoïde dans la polyarthrite rhumatoïde.</b>
VEGF-Kinoïde	Dégénérescence Maculaire liée à l'Age  Tumeurs solides	Phase préclinique  Phase préclinique	Démarrage de la Phase I**  Démarrage de la Phase I**
IL4 - IL13-Kinoïde***	Allergies	Phase préclinique	Démarrage de la Phase I**

\* Afin de pouvoir prétendre, si ses essais cliniques se révélaient être concluants, à une autorisation de mise sur le marché américain, et suite à une demande de la FDA (Food and Drug Administration), NEOVACS va conduire un nouvel essai clinique de Phase IIa de l'IFN $\alpha$ -Kinoïde dans le lupus, cette fois-ci aux Etats-Unis. Ces résultats viendront compléter les résultats de phase I/II déjà obtenus en Europe avec l'IFN $\alpha$ -Kinoïde, et ceux de l'étude internationale de phase IIb initiés au second semestre 2015.

\*\* L'objectif de la Société est d'entrer en phase I (phase clinique) en 2017 avec l'un de ses produits précliniques (le VEGF-Kinoïde ou l'IL4-IL13-Kinoïde), dans une seule indication (DMLA ou tumeurs solides ou Allergies). Le terme « étude préclinique » décrit les études de pharmacologie dont les protocoles sont laissés au libre choix de la Société – contrairement aux études cliniques qui requièrent des autorisations de la part des autorités de santé.

\*\*\* Afin d'améliorer l'efficacité de son candidat médicament, NEOVACS a décidé de combiner deux Kinoïdes en un vaccin conjugué : l'IL4-IL13-Kinoïde. En effet, les cytokines interleukines IL-4 et IL-13 ont toutes deux pour rôle est d'induire la différenciation des lymphocytes T auxiliaires naïfs (lymphocytes Th0) en lymphocytes Th2. La neutralisation de ces deux cytokines améliorera l'efficacité du produit.

Les essais cliniques chez l'homme font l'objet d'une autorisation préalable et/ou d'un contrôle a posteriori et l'ensemble des données de développement seront évaluées par les autorités réglementaires compétentes. Ces autorités réglementaires pourraient imposer l'arrêt des essais cliniques ou la poursuite des développements cliniques s'il est avéré que les données présentées n'ont pas été produites en conformité avec la réglementation applicable ou si elles considèrent que le rapport entre les bénéfices escomptés du produit et ses risques éventuels n'est pas suffisant pour justifier l'essai. Il est précisé que la Société pourrait décider ou encore, les autorités réglementaires pourraient demander à la Société, de suspendre ou de mettre fin à des essais cliniques si les patients étaient exposés à des risques imprévus et graves. Des décès et d'autres événements indésirables, liés ou non au traitement faisant l'objet de l'essai, pourraient se

produire et ainsi imposer de retarder ou d'interrompre cet essai et par conséquent empêcher la Société de poursuivre le développement de ses produits dans l'indication ciblée voire dans d'autres indications.

Par ailleurs, la réalisation des essais précliniques et cliniques ainsi que la capacité de la Société à recruter des patients pour effectuer ces essais dépendent de nombreux facteurs comme :

- la capacité de la Société à convaincre des sociétés spécialisées de recruter des patients pour ses essais ;
- la possibilité de recruter et de traiter des patients sur un centre d'investigation clinique donné ;
- le nombre de patients affectés et éligibles au traitement ;
- la nature de l'indication ciblée ;
- l'évolution de la pathologie des patients inclus dans les essais ; et
- la disponibilité de quantités suffisantes de produit.

Pour les essais dont la réalisation est confiée à des sous-traitants, la Société dépend de la capacité de ces sous-traitants à effectuer leurs prestations dans des conditions et des délais convenus. L'éloignement ou la distribution géographique des centres d'investigation cliniques peut soulever des difficultés opérationnelles et logistiques, ce qui pourrait entraîner des coûts et délais.

Les essais cliniques et précliniques sont coûteux. Si les résultats de ces essais ne sont pas satisfaisants ou concluants la Société pourrait être amenée à devoir choisir entre l'abandon du programme, entraînant la perte de l'investissement financier et en temps correspondant, ou sa poursuite, sans garantie que les dépenses supplémentaires ainsi engagées permettent d'aboutir.

De nombreuses sociétés de biotechnologies et pharmaceutiques ont subi d'importants revers lors d'essais cliniques à un stade avancé ou lors de la procédure d'autorisation réglementaire, même après des résultats encourageants. Cela a déjà été le cas pour la Société. Néovacs a annoncé des résultats non-concluants sur son vaccin thérapeutique anti-TNF, le TNF-Kinoïde, dans la polyarthrite rhumatoïde en décembre 2014. Le TNF-Kinoïde n'avait pas non plus démontré d'efficacité clinique en maladie de Crohn lors d'une précédente étude (résultats publiés en juin et novembre 2012). Les résultats obtenus dans le cadre du programme de développement du TNF-Kinoïde ont toutefois renforcé le socle de connaissance scientifique de la Société concernant le mécanisme d'actions de ses candidats médicaments. Ils ont également démontré la très bonne tolérance du TNF-Kinoïdes chez plus de 200 patients.

L'incapacité de la Société à réaliser et à achever ses essais précliniques et cliniques avec succès pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement. Bien qu'il s'agisse de risques communs à tous les acteurs de l'industrie pharmaceutique, ils sont d'autant plus significatifs pour le stade de développement des produits de la Société que ses capacités financières et humaines sont limitées.

## 4.2. RISQUES RELATIFS A L'ACTIVITE DE LA SOCIETE

### 4.2.1. Risque de dépendance lié au candidat-médicament IFN $\alpha$ -Kinoïde

La Société développe des vaccins thérapeutiques, les Kinoïdes, dont les essais cliniques à venir devront assurer la qualité pharmaceutique et démontrer la sécurité d'emploi et l'efficacité dans les indications visées. Leur développement a nécessité et continuera d'exiger des investissements importants en temps et en ressources financières ainsi que l'implication totale du management de la Société.

A la date des présentes, et suite à la publication des résultats non-concluants en phase IIb pour le candidat-médicament TNF-Kinoïde (voir 4.1.3) le portefeuille produit de NEOVACS ne compte qu'un seul candidat-médicament en phase de développement clinique, l'IFN $\alpha^2$ -Kinoïde. La dépendance vis-à-vis de l'IFN $\alpha$ -Kinoïde est considérée par la Société comme significative.

---

<sup>2</sup> Les IFN (« Interferon ») sont des protéines (glycoprotéines de la famille des cytokines) naturellement produites par les cellules du système immunitaire, mais également par d'autres types cellulaires (cellules dendritiques, mononuclées, épithéliales, etc.) en fonction des sous types. La plupart des vertébrés en produisent en réponse à la présence d'une double hélice d'ARN étranger dans l'organisme. Ils ont pour rôle de défendre l'organisme des agents pathogènes tels les virus, bactéries, parasites et cellules tumorales en induisant la production de protéines antivirales et anti-bactériennes, de protéines de la fonction immunitaire (notamment à

La Société poursuit le développement d'autres candidats-médicaments afin de réduire cette dépendance. Le portefeuille-produits de NEOVACS compte à ce jour deux produits en phase de développement préclinique : le VEGF<sup>3</sup>-Kinoïde, l'IL4-IL13<sup>4</sup>-Kinoïde. L'entrée de l'un de ces deux candidats-médicaments en clinique est prévue à horizon 2017 dans une seule indication. La Société conduit par ailleurs des analyses complémentaires sur les résultats de l'étude de Phase IIb du TNF-Kinoïde afin de déterminer les causes du manque d'efficacité clinique observé lors de précédentes études cliniques<sup>5</sup>, et potentiellement d'améliorer la formulation de ce candidat-médicament, dans l'espoir de pouvoir reprendre des essais cliniques chez l'homme à moyen-long terme.

Le futur succès et la capacité à générer des revenus à moyen terme dépendront de la réussite technique et commerciale de ces trois produits et notamment de la survenance de facteurs, tels que :

- la réussite des programmes précliniques et cliniques en cours et à venir de ces produits ;
- le succès du lancement commercial ;
- l'autorisation de mise sur le marché (AMM) accordée par les autorités réglementaires ;
- la fabrication et la production en quantité et en qualité suffisante des candidats médicaments

Si la Société ne parvenait pas à développer et donc à terme à commercialiser l'IFN $\alpha$ -Kinoïde et si, en parallèle, la Société ne parvenait pas à développer d'autres produits, les perspectives, la situation financière, les résultats de la Société pourraient en être significativement affectés.

#### **4.2.2. Risques liés au retard ou à l'arrêt du développement d'un ou de plusieurs des produits de la Société**

Le développement d'un candidat-médicament est un processus en plusieurs phases, long, coûteux et incertain, dont l'objectif est de démontrer le bénéfice thérapeutique apporté par ce candidat-médicament dans une ou plusieurs indications. La Société pourrait être dans l'incapacité de démontrer la bonne tolérance ou l'efficacité d'un ou plusieurs de ses produits au stade préclinique ou au stade clinique. Cela a déjà été le cas pour la Société. Voir sur ce point section 4.1.3.

Tout retard dans le développement préclinique d'un candidat entraînerait un retard dans l'initiation du développement clinique de ce candidat. Un échec dans le développement préclinique d'un candidat entraînerait un abandon ou un retard potentiellement significatif du développement de ce candidat. Tout échec aux différents stades cliniques pour une indication donnée pourrait retarder le développement, la production et la commercialisation du produit voire entraîner l'arrêt de son développement. Si la Société était dans l'incapacité de démontrer un bénéfice thérapeutique pour l'ensemble des produits d'une classe en développement, la Société pourrait être amenée à stopper tout développement pour cette classe.

Si les produits se révélaient inefficaces, ou s'ils entraînaient des effets secondaires inacceptables, la Société ne pourrait les commercialiser, ce qui aurait un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Le risque lié à l'échec du développement des produits est hautement lié au stade de maturité du candidat médicament. Étant donné la précocité du portefeuille de NEOVACS, la Société estime qu'il existe un risque non négligeable que certains d'entre eux n'atteignent pas le stade de l'AMM.

#### **4.2.3. Risques liés à l'environnement concurrentiel**

---

effet sur la réponse immune), et à visée anti-prolifératives. L'interféron alpha (IFN $\alpha$ ) est une cytokine de la famille interféron, dont la surexpression est impliquée dans le développement de certaines maladies auto-immunes comme le lupus.

<sup>3</sup> Le *vascular endothelial growth factor*, VEGF ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire est une protéine dont le rôle dans l'organisme est de déclencher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et qui est nécessaire pour accompagner la croissance des tissus et le développement des organes du corps humain – y compris des tumeurs.

<sup>4</sup> Les interleukines (IL) 4 et 13 sont des cytokines impliquées dans le développement des allergies, notamment respiratoires.

<sup>5</sup> Le TNF-Kinoïde est un vaccin thérapeutique anti-TNF, dont la finalité est de permettre la neutralisation de la cytokine TNF (« *Tumor Necrosis Factor* ») surexprimée. Ce vaccin a déjà été évalué dans le cadre d'étude clinique de phase I et IIa/IIb, mais n'avait pas réussi à démontrer d'efficacité clinique.

NEOVACS a développé une nouvelle approche pour traiter les troubles liés à la surexpression de cytokines, en ciblant les pathologies auto-immunes et inflammatoires. Cette approche d'immunothérapie active déclenche la production d'anticorps polyclonaux neutralisants contre les cytokines visées.

Le marché de l'immunothérapie se caractérise par une évolution rapide des technologies, une prédominance de produits protégés par des droits de propriété intellectuelle et une concurrence intense de la part de nombreuses structures comme les laboratoires pharmaceutiques, les sociétés de biotechnologie, les institutions académiques et les autres organismes de produits d'immunothérapie active et/ou passive. Les produits développées par NEOVACS pourraient concurrencer un certain nombre de thérapies innovantes en cours de développement ou récemment commercialisées, telles que l'immunothérapie passive, les vaccins anti-cancer, la thérapie génique, les inhibiteurs de kinases.

Un grand nombre des concurrents développant des produits d'immunothérapie passive comme les anticorps monoclonaux bénéficient de ressources et d'une expérience en matière de gestion, de fabrication, de commercialisation et de recherche plus avancées et importantes que celles de la Société. En particulier, les grands laboratoires pharmaceutiques, qui ont une bien plus grande expérience que la Société dans la conduite des essais cliniques et de l'obtention des autorisations réglementaires. Des sociétés plus petites ou plus jeunes, surtout dans le domaine de l'immunothérapie, peuvent également se révéler être des concurrents non négligeables.

Les principaux concurrents actuels pour le produit le plus avancé de NEOVACS, l'IFN $\alpha$ -Kinoïde, sont :

- Benlysta® (belimumab) de GlaxoSmithKline (Royaume Uni), est le principal concurrent de l'IFN $\alpha$ -Kinoïde. La mise sur le marché de ce médicament a eu lieu en 2011 aux Etats-Unis et en Europe. Benlysta® est le premier médicament approuvé dans le lupus depuis plus de 50 ans, malgré une efficacité qualifiée de « marginale » par la FDA<sup>6</sup> ;
- des anticorps monoclonaux actuellement en phase développement dans le traitement du lupus visant l'IFN $\alpha$  comme le sifalimumab développé par AstraZeneca/Medimmune ;
- des anticorps monoclonaux actuellement en phase développement dans le traitement du lupus visant s'autres cibles comme epratuzumab (anti-CD22) d'Immunomedics/UCB (Belgique) ou le blisibimod (BAFF) d'Anthera (Etats-Unis).

La Société ne peut garantir que ses produits :

- obtiennent les résultats d'essais et/ou les autorisations réglementaires, soient protégés par des brevets ou soient mis sur le marché plus rapidement que ceux de ses concurrents ;
- restent concurrentiels face à d'autres produits développés par ses concurrents qui pourraient s'avérer plus sûrs, plus efficaces ou moins coûteux ;
- restent concurrentiels face aux produits de concurrents, plus efficaces dans leur production et leur commercialisation ;
- soient un succès commercial ; ou
- ne soient pas rendus obsolètes ou non rentables par les progrès technologiques ou d'autres thérapies développées par ses concurrents.

De tels évènements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

La Société estime que le risque concurrentiel est élevé pour son activité, en particulier compte tenu de la taille de certains de ses concurrents potentiels. La problématique concurrentielle est intégrée dans les choix de développement de la Société.

---

<sup>6</sup>[www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/arthritisdrugsadvisorycommittee/ucm233579.pdf](http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/arthritisdrugsadvisorycommittee/ucm233579.pdf)

### 4.3. RISQUES LIÉS A LA SOCIÉTÉ

#### 4.3.1. Risques liés à la nécessité de conserver, d'attirer et de retenir le personnel clé et les conseillers scientifiques

La réussite dépend du travail et de l'expertise des membres du Conseil d'administration et de l'équipe de direction, en particulier, Miguel Sieler, Directeur Général, Thérèse Croughs, Directeur Médical, Olivier Dhellin, Directeur du Développement Pharmaceutique, Géraldine Grouard-Vogel, Directeur Scientifique et Nathalie Thomas-Pujol, Directeur des Affaires Réglementaires. La perte de leurs compétences pourrait altérer la capacité à atteindre les objectifs de la Société.

Par ailleurs, NEOVACS pourrait avoir besoin de recruter du personnel scientifique qualifié pour la réalisation des essais cliniques et au fur et à mesure que la Société se développera dans les domaines qui nécessitent un surcroît de compétences, tels que le marketing, la fabrication et les affaires réglementaires. La Société est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir les personnels scientifiques, techniques et de gestion hautement qualifiés. Dans la mesure où les profils recherchés sont rares, la Société pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir ces personnels clés et conseillers scientifiques à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique.

La Société a mis en place pour cela un comité de rémunération statuant sur une politique de rémunération incluant la distribution d'instruments donnant accès au capital (BSA et stock-options). Cependant, si la Société ne parvenait pas à attirer et à retenir ces personnes clés, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

#### 4.3.2. Risques de pénurie de matières premières et des matières clés nécessaires à son activité

Les Kinoïdes intègrent 3 composants majeurs :

- la cytokine visée, provenant de fabricants reconnus ;
- une protéine porteuse, *Keyhole Limpet Hemocyanin* (KLH), ou l'une de ses sous-unités, qui sert de support à la cytokine et recrute les cellules T-helper qui sont essentielles pour activer les cellules B réactives à l'auto-antigène et casser ainsi la tolérance ;
- un adjuvant, Montanide ISA 51.

D'après les estimations de la Société, la dépendance vis-à-vis des produits et de leurs fabricants pourrait être classée par ordre décroissant d'importance de la manière suivante :

- les producteurs de KLH;
- les producteurs de cytokines;
- les fournisseurs d'adjuvants;
- les façonniers qui réalisent des travaux de développement et de production de lots de substances pharmaceutiques.

KLH est une hémocyanine extraite de la lymphé d'un mollusque gastéropodes marin *Megathura crenulata*. La KLH est un ingrédient pharmaceutique bien connu qui a été intégré à beaucoup d'études cliniques. Il est fourni par la société Stellar Biotechnology (Californie) en qualité de grade GMP (Good Manufacturing Practices).

L'adjuvant utilisé, Montanide ISA 51, est une émulsion huileuse. Il est fabriqué selon les normes de GMP par SEPPIC, une filiale de chimie fine du groupe AIR LIQUIDE.

La Société est dépendante de fournisseurs pour l'approvisionnement de cytokines (IFN $\alpha$ , VEGF, IL4-IL13) pour la réalisation de ses essais cliniques et précliniques.



Même si la Société essaie de nouer des relations contractuelles de long terme avec ses fournisseurs stratégiques, l'approvisionnement pour l'une de ses matières premières pourrait être limité, interrompu, ou restreint. Si tel était le cas, la Société pourrait être dans l'impossibilité de trouver d'autres fournisseurs de qualité acceptable, dans des volumes appropriés et à un coût acceptable ou équivalente. Si les principaux fournisseurs ou fabricants faisaient défaut ou si l'approvisionnement en produits et matières premières était réduit ou interrompu, la Société pourrait ne pas être capable de continuer de développer, et de produire ses produits à temps et de manière concurrentielle. Les matières premières sont soumises à des exigences de fabrication strictes et doivent répondre à des spécifications établies et validées par Neovacs. Des retards dans l'achèvement et la validation des installations et des procédés de fabrication de ces matières premières chez ses fournisseurs pourraient affecter la capacité de la Société à terminer les essais précliniques et cliniques de ses produits de manière rentable et dans des délais raisonnables.

Il n'existe pas de fournisseurs en situation de monopole et Neovacs a déjà identifié des fournisseurs alternatifs pour les matières premières cytokines et KLH. Cependant, le changement de fournisseurs entraînerait l'obligation pour la Société de fabriquer de nouveaux lots et de démontrer la bioéquivalence des produits par le biais d'études précliniques dans une espèce relevante voire même à travers des études cliniques de comparabilité. Le coût de changement d'un fournisseur de matières premières est estimé à environ 1 million d'euros, soit 540 Keuros pour l'achat de matières premières et la fabrication d'un lot aux normes cGMP (*Current Good Manufacturing Practices*) auxquels s'ajoutent les coûts des études de validation. Par ailleurs, le changement de fournisseur pourrait entraîner un décalage dans le calendrier de développement des produits d'environ 6 à 12 mois.

Si la Société rencontrait des difficultés dans l'approvisionnement de ces matières premières, produits chimiques ou biologiques, si elle n'était pas en mesure de maintenir ses accords de sous-traitance, de nouer de nouveaux accords, ou d'obtenir les matériaux, produits chimiques ou biologiques nécessaires pour développer ses produits dans le futur, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient en être significativement affectés.

#### 4.4. RISQUES JURIDIQUES

Les principaux risques juridiques sont liés à la mise en jeu de la responsabilité du fait des produits de la Société. La Société est exposée à des risques de mise en jeu de responsabilité, en particulier la responsabilité liée aux produits, liée aux essais, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques chez l'homme. La responsabilité de la Société peut également être engagée au titre des essais cliniques dans le cadre de la préparation des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits. Des plaintes ou des poursuites pourraient être déposées ou engagées contre la Société par des patients, des agences réglementaires, des sociétés biopharmaceutiques et tout autre tiers utilisant ou commercialisant les produits de la Société. Ces actions peuvent inclure des plaintes résultant d'actes de nos partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels nous n'exerçons peu ou pas de contrôle. La Société ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle. Si la responsabilité de la Société ou celle de ses partenaires, licenciés et sous-traitants était ainsi mise en cause, si la Société ou ses partenaires, licenciés et sous-traitants n'étaient pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité du fait des produits, ceci aurait pour conséquence d'affecter gravement la commercialisation des produits et plus généralement nuire aux activités, aux perspectives, à la situation financière, aux résultats et au développement de la Société.

##### 4.4.1. Litiges

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de litige susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des douze derniers mois une incidence significative sur la situation financière, le résultat, l'activité et le patrimoine de la Société<sup>7</sup>.

---

<sup>7</sup> La Société a décidé de ne plus mentionner le différend avec ULB concernant le développement d'une nouvelle composition vaccinale à base d'une protéine E7 mutée particulière, la protéine E7Δ21-26. La Société estime qu'il n'y a pas de risque avéré

## 4.5. RISQUES FINANCIERS

### 4.5.1. Risques liés à l'accès aux aides publiques et au crédit d'impôt recherche

Depuis le début des activités de NEOVACS, la Société a bénéficié de financements publics de dépenses de recherche, et notamment du crédit d'impôt recherche français, pour financer ses activités. Les produits opérationnels liés aux financements publics de recherche se sont respectivement élevés à 0 euro, 363 898 euros, 99 071 euros et 0 euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2010, 2011, 2012 et 2013. Le crédit d'impôt recherche s'est respectivement élevé à 1,532 millions d'euros, 1,316 millions d'euros, 1,596 millions d'euros, 1,156 millions d'euros, 1,148 millions d'euros et 2,167 millions d'euros pour les exercices clos aux 31 décembre 2009, 2010, 2011, 2012, 2013 et 2014.

Le crédit d'impôt recherche est une source importante de financement. Cette source pourrait être remise en cause par un changement de réglementation.

### 4.5.2. Risque de taux

Les avances reçues d'organismes publics pour le financement des activités de recherche de la Société dont le remboursement est conditionnel sont présentées au passif sous la rubrique « Autres fonds propres – Avances conditionnées ». Les autres avances reçues dont le remboursement n'est pas conditionnel, sont présentées en « Emprunts et dettes financières – Autres ».

#### (a) Emprunts et dettes financières – autres

(En euros)	31/12/2014	30/06/2014	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011	31/12/2010
Prêt Debiopharm	665 336	658 111	651 678	662 691	658 111	639 795
OSEO avances remboursables				0	25 000	0
OSEO Tracker Intérêts courus	623 181	540 715	460 079	310 294	179 129	73 802
<b>TOTAUX</b>	<b>1 288 517</b>	<b>1 198 826</b>	<b>1 111 757</b>	<b>972 985</b>	<b>862 240</b>	<b>713 597</b>

- La Société a mis fin en date du 8 juin 2007 à sa collaboration avec la société Debiopharm. A ce titre, elle a perçu une indemnité de rupture de contrat d'un montant de 800 000 CHF (665 336 € au 31 décembre 2014). Ce montant étant remboursable en cas de revenus générés par le TNF, il a été porté au passif du bilan.

#### (b) Avances conditionnées

OSEO Anvar a accordé en janvier 2007 une avance remboursable conditionnelle pour le « développement d'un vaccin anti-cytokine contre le cancer ciblant le VEGF » pour un total de 1 200 000 euros, avance au titre de laquelle, NEOVACS avait reçu un total de 600 000 euros au 31 décembre 2009. L'échec de ce projet ayant été constaté, OSEO a accepté de ne pas demander le remboursement de l'avance à hauteur de 450 000 euros et cette somme a donc été constatée en profit exceptionnel sur 2011. 125 000 euros ont été remboursés le 30 septembre 2011 et 25 000 euros ont été remboursés au troisième trimestre 2012. La Société n'a donc plus de dette au titre de cette avance Oséo-Anvar.

Sur l'exercice 2008, la Société a également obtenu une aide accordée par OSEO Innovation pour le projet « Tracker ». L'aide prévoit le versement d'avances remboursables à hauteur de 40% des dépenses de développement expérimental estimées et le versement de subventions d'exploitation à hauteur de 50% des dépenses de recherche industrielle estimées, les versements devant être effectués à la fin de chaque étape clé et sur présentation de justificatifs de dépenses. Le montant maximal des aides ne pourra excéder 4 180 935 euros sous forme d'avances remboursables et 2 261 882 euros sous forme de subventions.

---

concernant ce différent car i) ce produit ne fait pas partie de la famille des Kinoïdes et ne fait plus l'objet de développement clinique de la part de NEOVACS, ii) ce différent n'a jamais donné lieu à une procédure judiciaire ou d'arbitrage, iii) il n'y a pas de manque à gagner concernant ce différent.

La Société a reçu à ce titre sur 2008 une avance remboursable d'un montant de 631 329 euros, comptabilisée dans la rubrique « Autres fonds propres », ainsi qu'une subvention de 1 530 422 euros, comptabilisée en résultat d'exploitation. Au cours de l'exercice 2010, la Société a également comptabilisé en « autres fonds propres » une avance remboursable pour un montant de 963 137 euros. Sur 2011, la Société a reçu une avance remboursable de 1 084 035 euros au titre de ce programme, comptabilisée dans la rubrique « autres fonds propres », ainsi qu'une subvention de 363 898 €, comptabilisée en résultat d'exploitation. Au cours de l'exercice 2013, la Société a reçu en mai 2013 le versement d'une avance remboursable accordée OSEO d'un montant de 414 839 euros. Le solde de ces aides ne devrait pas être reçu avant 2016.

L'aide reçue sous forme d'avance devra être remboursée lorsque la société atteindra un chiffre d'affaires cumulé supérieur à 10 000 000 euros, à hauteur de 1% du chiffre d'affaires réalisé sur la commercialisation et la cession de licences du vaccin TNF-Kinoïde, sur une période de 8 ans. Dans ces conditions le montant des remboursements peut excéder le montant total des avances accordées. Les avances remboursables consenties par OSEO ne sont pas porteuses d'intérêts, en dehors de l'avance accordée pour le projet « Tracker » qui porte intérêt au taux fixe annuel de 4,59%. A ce titre, 623 181 euros d'intérêts ont été comptabilisés en charges au 31 décembre 2014.

#### (c) Placements de trésorerie et Disponibilités

Les valeurs mobilières de placement possédées par la Société sont composées uniquement de Fonds Communs de Placement à court terme dont les valeurs de marché à la clôture étaient de 450 565€ au 31 décembre 2014

La Société a, par ailleurs un montant de liquidités disponibles au 31 décembre 2014 de 3 200 000€ placés sur des comptes à terme (se référer à la Note 7 de l'annexe aux comptes au 31 décembre 2014).

NEOVACS a peu d'exposition au risque de taux d'intérêt, dans la mesure où les valeurs mobilières de placements sont constituées de SICAV et FCP monétaires non dynamiques à court terme et où aucune dette à taux variable n'a été souscrite.

#### **4.5.3. Risque de change**

A la date des présentes, la Société n'est pas exposée au risque de change de l'USD par rapport à l'EUR, car pour les trois derniers exercices, les revenus et les dépenses ont été respectivement versés et facturés en euros. Cette situation pourrait toutefois changer si la Société développe ses activités aux États-Unis. En outre, si NEOVACS parvient à commercialiser ses produits aux États-Unis, elle pourrait réaliser une partie de son chiffre d'affaires en USD. La Société n'a pas encore pris de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de change. La Société suivra l'évolution de son exposition au risque de change en fonction de l'évolution de la situation de la Société. Si la Société ne parvient pas à prendre des dispositions de couverture efficaces dans le futur, ses résultats opérationnels pourraient en être altérés.

Dans le cadre du Contrat NEOVACS / DEBIOPHARM DIAGNOSTICS SA, il est stipulé qu'en cas de « succès » d'un produit du portefeuille NEOVACS utilisant des données, des informations, des droits de propriété intellectuelle / savoir faire à venir de DEBIOPHARM DIAGNOSTICS SA, NEOVACS remboursera, au fur et à mesure des redevances perçues, à DEBIOPHARM DIAGNOSTICS SA, le montant de l'indemnité de rupture de contrat (CHF 800.000) et des coûts de développement engagés par DEBIOPHARM DIAGNOSTICS SA et ce, à hauteur maximale de CHF 9.000.000.

A ce jour, cette somme n'est pas exigible mais la Société suivra l'évolution de son exposition au risque de change Euro / CHF en fonction de l'évolution de la situation de la Société. Si la Société ne parvient pas à prendre des dispositions de couverture efficaces dans le futur, ses résultats opérationnels pourraient en être altérés.

NEOVACS est ainsi exposée au risque de change du fait d'une dette comptabilisée auprès de DEBIOPHARM pour un montant de 800 000 CHF (665 336€ au 31 décembre 2014), correspondant à une indemnité de rupture de contrat.

Par ailleurs, la Société a réalisé des achats en devises étrangères sans pour autant avoir mis en place d'outils de gestion du risque de change. Les achats de devises sont réalisés « spot » le jour du règlement de la facture.

#### **4.5.4. Risque sur actions**

La Société n'est soumise au risque sur actions que sur ses propres actions, détenues dans le cadre d'un contrat de liquidité conclu avec Invest Securities suite à son introduction en bourse sur le marché NYSE-Alternext à Paris.

A la date des présentes, la Société détenait 67 818 actions propres, représentant 0,27% du capital de la Société.

#### **4.5.5. Risque de dilution**

Dans le cadre de la politique de motivation des dirigeants, employés et consultants, la Société a régulièrement attribué ou émis des options de souscription d'actions, des bons de souscriptions de parts de créateurs d'entreprises, des bons de souscriptions d'actions et des actions gratuites. L'exercice de l'ensemble de ces instruments donnant accès au capital, permettrait la souscription de 1 745 150 actions nouvelles représentant environ 7,1 % du capital social à la date des présentes.

D'autre part, pour répondre à ses besoins de flexibilité financière, la Société a mis en place, en novembre 2014, une ligne pluriannuelle de financement en fonds propres avec Kepler Cheuvreux, sur délégation de l'assemblée générale des actionnaires du 19 mai 2014. Kepler Cheuvreux s'est engagé à souscrire sur 12 mois à un nombre d'actions Néovacs permettant d'assurer un financement en fonds propres d'un montant égal à 7 millions d'euros. , A la date des présentes, un total cumulé de 2 737 000 actions ont été souscrites dans le cadre de cette ligne de financement.

Le prix d'émission des actions est fonction du cours de bourse de Néovacs du moment, diminué d'une décote maximale de 7%. Cette décote permet à Kepler Cheuvreux, qui intervient en tant qu'intermédiaire financier et qui n'a pas vocation à rester au capital de la Société, de garantir la souscription des actions en dépit d'une éventuelle volatilité des marchés financiers.

Faute de pouvoir autofinancer sa croissance à plus long terme aux termes de l'accord conclu avec Kepler Cheuvreux et par le biais de partenariat industriels et commerciaux, Néovacs aura en outre la possibilité, à compter du 20 novembre 2015 et sur une période de 18 mois, de faire appel à deux lignes de financement en fonds propres supplémentaires, chacune d'un montant de 6,5 millions d'euros, dans les mêmes conditions que la première ligne de financement.

### **4.6. ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES**

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec la nature de son activité et ses impératifs de consommation de trésorerie. Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurances souscrites s'est élevé à environ 44 K€ au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014.

**Tableau récapitulatif des assurances souscrites par la Société et en vigueur à ce jour (11 juin 2015) :**

Type d'assurance	Assureur	Montants couverts	Franchise par sinistre
<b>Responsabilité Civile des Dirigeants</b>  Le contrat couvre les dirigeants pour toute réclamation introduite à leur encontre pendant la période d'assurance (du 1 <sup>er</sup> janvier ou 31 décembre) mettant en jeu leur responsabilité civile individuelle ou solidaire et imputable à toute faute professionnelle réelle ou alléguée, commise dans l'exercice de leurs fonctions de dirigeant.	AIG	10 000 000 Euros par année	Néant
<b>Responsabilité Civile Exploitation</b>  Tous dommages confondus dont : (y compris corporels) Dont : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Faute inexcusable</li> <li>▪ Dommages matériels et immatériels                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Dont :                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dommages immatériels non consécutifs</li> <li>✓ Pollution soudaine et accidentelle</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> Défense et Recours	CHUBB	<i>(par sinistre et par année)</i>  3 500 000 EUR  1 000 000 EUR 1 500 000 EUR  150 000 EUR 300 000 EUR  15 000 EUR	Néant  3 000 EUR 1 000 EUR  3 000 EUR 3 000 EUR  1 500 EUR
<b>Multirisque Professionnelle</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dommages aux biens <i>Contenu (mobilier, aménagement, matériels de laboratoire, ...)</i></li> <li>- Tous Risques Informatiques <i>Matériels informatiques</i></li> </ul>	AXA	160 000 EUR  150 000 EUR	Néant  200 EUR
<b>Assurances de l'étude clinique TNF-K-006</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pologne</li> <li>- Ukraine</li> <li>- Hongrie</li> <li>- Belgique</li> <li>- Moldavie</li> <li>- Géorgie</li> <li>- République Tchèque</li> <li>- Russie</li> <li>- Liban</li> <li>- Serbie</li> <li>- Macédoine</li> </ul>	WARTA  HDI  HDI  HDI GERLING  ASITO  ALDAGI  HDI  INGOSSTRAKH  ALIG  DUNAV  TRIGLAV	<i>(dans le respect des pratiques et obligations locales)</i>  8 134 200 PLN par patient et par protocole  799 300 UAH par patient et 55 951 000 UAH par protocole  100 000 EUR par patient et 1 000 000 EUR par protocole 450 000 EUR par patient et 3 000 000 EUR par protocole 1 000 000 EUR par patient et par protocole 200 000 EUR par patient et 1 000 000 EUR par protocole 6 000 000 CZK par patient et 60 000 000 CZK par protocole  2 000 000 RUR max par protocole  1 000 000 EUR par patient et par protocole  320 000 EUR par patient et 1 600 000 EUR par protocole	Néant  Néant  Néant  Néant  Néant  Néant  Néant  Néant  Néant  Néant  Néant  Néant  Néant  Néant  Néant

		200 000 EUR par patient et 1 000 000 EUR par protocole	
<b>Assurances de l'étude clinique IFN-K-002</b>		<i>(dans le respect des pratiques et obligations locales)</i>	
- Argentine	HDI	200 000 USD par patient et 2 000 000 USD par protocole	Néant
- Belgique	CNA	400 000 EUR par patient et 3 000 000 EUR par protocole	Néant
- Chili	CHUBB	250 000 USD par patient et 1 000 000 USD par protocole	Néant
- Colombie	HDI	200 000 EUR par patient et 2 000 000 EUR par protocole	Néant
- Croatie	KVARNER	1 000 000 EUR par patient et par protocole	Néant
- France	CHUBB	1 000 000 EUR par patient et 6 000 000 EUR par protocole	Néant
- Géorgie	ALDAGI	1 000 000 EUR par patient et par protocole	Néant
- Allemagne	CHUBB	500 000 EUR par patient et 5 000 000 EUR par protocole	Néant
- Italie	CNA	1 000 000 EUR par patient et 5 000 000 EUR par protocole	Néant
- Mexique	HDI	200 000 USD par patient et 2 000 000 USD par protocole	Néant
- Pays-Bas	CNA	450 000 EUR par patient et 3 500 000 EUR par protocole	Néant
- Pérou	HDI	200 000 EUR par patient et 2 000 000 EUR par protocole	Néant
- Philippines	HDI	200 000 EUR par patient et 2 000 000 EUR par protocole	Néant
- Pologne	CHUBB	2 000 000 EUR par patient et par protocole	Néant
- Russie	INGOSSTRAKH	2 000 000 RUR par patient et par protocole	Néant
- Corée du Sud	HDI	200 000 EUR par patient et 2 000 000 EUR par protocole	Néant
- Taiwan	HDI	100 000 EUR par patient et 2 000 000 EUR par protocole	Néant
- Thaïlande	HDI	200 000 EUR par patient et 2 000 000 EUR par protocole	Néant

Les polices d'assurances sont souscrites auprès de compagnies bénéficiant d'une bonne notation financière et choisies pour leur capacité à accompagner le développement de la Société.

La Société estime que ces polices d'assurance couvrent de manière adaptée les risques assurables inhérents à ses activités et que sa politique d'assurance est cohérente avec les pratiques dans son secteur d'activité. La Société n'envisage pas de difficulté particulière pour conserver, à l'avenir, des niveaux d'assurance adaptés dans la limite des conditions du marché. La Société ne peut cependant garantir qu'elle sera toujours en mesure de conserver, et le cas échéant d'obtenir, des couvertures d'assurances similaires à un coût acceptable, ce qui pourrait la conduire à accepter des polices d'assurances plus onéreuses et/ou à assumer un niveau de risque plus élevé. Ceci en particulier au fur et à mesure qu'elle développera ses activités.

#### 4.7. FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES

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

*La Société attire l'attention des investisseurs sur le fait que les sections du Chapitre 4 du Document de Référence enregistré le 11 décembre 2014 sous le numéro R.14-074 listées ci-dessous n'ont pas été mises à jour et sont toujours d'actualité :*

*4.1.4 Risques liés à la recherche et à la dépendance vis-à-vis de partenariats actuels et futurs*

*4.2.4 Risques d'échec commerciale*

*4.3.3 Risques de défaut de sous-traitance (et notamment ceux liés à l'externalisation de fabrication des produits de la Société)*

*4.3.4. Risques liés à l'expérience limitée en vente, marketing et distribution*

*4.4.1 Risques liés à l'environnement réglementaire*

*4.4.2 Risques spécifiques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)*

*4.4.3. Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments*

*4.4.4. Risques relatifs à l'hygiène, à la sécurité, aux installations techniques et à l'environnement*

*4.4.5 Risques relatifs à l'hygiène, à la sécurité, aux installations techniques et à l'environnement*

*4.5.1 Risques liés à la protection des actifs de la Société*

---