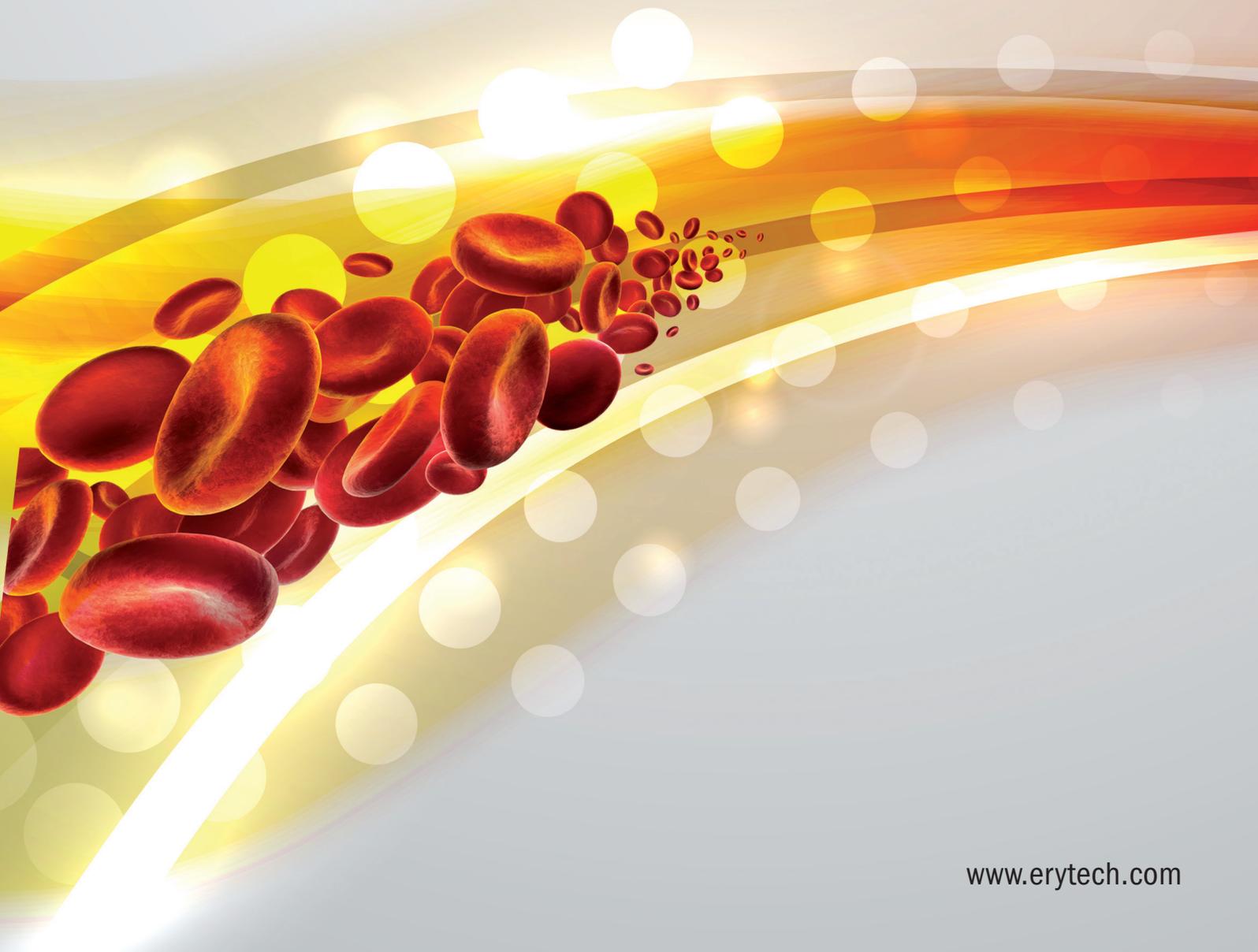




DOCUMENT DE REFERENCE 2013

Contenant le Rapport Financier Annuel
et le Rapport de Gestion





Société anonyme au capital de à 556 657,20 euros
Siège Social : Bâtiment Adénine– 60 Avenue Rockefeller
69008 LYON
RCS 479 560 013

DOCUMENT DE REFERENCE 2013

CONTENANT LE

RAPPORT FINANCIER ANNUEL

ET LE RAPPORT DE GESTION



AUTORITÉ
DES MARCHÉS FINANCIERS

En application notamment de l'article 212-13 de son Règlement général, l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** ») a apposé le visa n° R.14-038 en date du 4 juin 2014 sur le présent document de référence. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Ce document de référence a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

L'enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L. 621-8-1-I du Code monétaire et financier, a été attribué après que l'AMF a vérifié « si le document est complet et compréhensible, et si les informations qu'il contient sont cohérentes ». Il n'implique ni approbation de l'opportunité de l'opération, ni authentification des documents comptables et financiers présentés.

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège social d'ERYTECH Pharma, Bâtiment Adénine, 60, Avenue Rockefeller 69008 à LYON ainsi qu'en version électronique sur les sites Internet d'ERYTECH Pharma (www.erytech.com) et de l'AMF (www.amf-france.org).

TABLE DES MATIERES

TABLE DE CONCORDANCE	6
1. PERSONNES RESPONSABLES.....	10
1.1. Responsable du document de référence	10
1.2. Attestation de la personne responsable.....	10
1.3. Responsables de l'information financière.....	10
2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....	11
2.1. Commissaire aux comptes titulaire	11
2.2. Commissaire aux comptes suppléant	11
2.3. Attestation des honoraires versés aux contrôleurs légaux	12
3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	13
4. FACTEURS DE RISQUES	15
4.1. Risques opérationnels	15
4.2. Risques stratégiques.....	23
4.3. Risques juridiques	27
4.4. Risques réglementaires	28
4.5. Risques financiers	31
4.6. Risques sociaux et fiscaux.....	32
4.7. Risques de marché.....	34
4.8. Risque de volatilité.....	35
4.9. Assurance et couverture des risques	36
4.10. Faits exceptionnels et litiges	39
5. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE	40
5.1. Histoire et évolution de la Société.....	40
5.2. Investissements.....	46
6. APERCU DES ACTIVITES.....	46
6.1. Présentation générale	46
6.2. Introduction sur le traitement du cancer.....	50
6.3. Les leucémies aigües : un besoin médical insatisfait important	52
6.4. La L-asparaginase : un médicament décisif dans le traitement des leucémies aigües.....	57
6.5. ERYASP™/GRASPA®: Un traitement innovant aux portes de la commercialisation.....	69
6.6. Commercialisation de GRASPA® en Europe et en Israël.....	78
6.7. Développement d'ERYASP™ dans les leucémies aux Etats-Unis.....	80
6.8. Nouvelles indications potentielles d'ERYASP™: Les tumeurs solides	82
6.9. La technologie d'encapsulation d'ERYTECH.....	83
6.10. TEDAC et les autres projets en développement	86
6.11. Intérêt de l'industrie pharmaceutique pour les médicaments orphelins	89
6.12. Politique en matière de responsabilité environnementale, sociale et sociétale	90
7. ORGANIGRAMME	91
8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT.....	92
8.1. Propriété immobilière.....	92

8.2. Contraintes environnementales pouvant influencer l'utilisation des immobilisations.....	93
9. EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE.....	94
9.1. Présentation générale.....	94
9.2. Comparaison des deux derniers exercices.....	94
9.2. Dépenses non déductibles fiscalement.....	98
9.3. Analyse du bilan.....	98
10. TRESORERIE ET CAPITAUX.....	101
10.1. Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement de la Société.....	101
10.2. Flux de Trésorerie.....	102
10.3. Informations sur les conditions d'emprunt et la structure de financement.....	104
10.4. Restriction à l'utilisation des capitaux.....	104
10.5. Sources de financement nécessaires à l'avenir.....	104
11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES.....	105
11.1. L'activité de recherche et développement.....	105
11.2. Propriété intellectuelle.....	105
12. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES.....	114
12.1. Principales tendances depuis la fin du dernier exercice.....	114
12.2. Tendances connues, incertitude, demande d'engagement ou événement raisonnable susceptible d'influer sur les perspectives de la Société.....	114
13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE.....	115
14. ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....	116
14.1. Dirigeants et Administrateurs.....	116
14.2. Conflits d'intérêts potentiels et accords.....	121
15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES.....	122
15.1. Rémunérations et avantages en nature attribués pour le dernier exercice clos aux mandataires sociaux de la Société.....	122
15.2. Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraite ou d'autres avantages.....	131
15.3. Bons de souscription d'actions, bons de souscription de part de créateurs d'entreprises ou autres titres donnant accès au capital attribués aux administrateurs et dirigeants.....	131
15.4. Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé.....	131
16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....	132
16.1. Échéance du mandat des administrateurs.....	132
16.2. Etats de service liant les membres du Conseil d'administration et de la Direction Générale à la Société.....	132
16.3. Gouvernement d'entreprise, Contrôle Interne et Gestion des risques.....	132
16.4. Eléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique.....	147
17. SALARIES.....	151
17.1. Effectifs.....	151
17.2. Participation des mandataires sociaux.....	153
17.3. Participation des salariés de la Société non mandataires sociaux.....	154
17.4. Contrat d'intéressement.....	154

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....	155
18.1. Répartition du capital et des droits de vote.....	155
18.2 Actionnaires significatifs non représentés au Conseil d'Administration	
18.3. Droits de vote des actionnaires.....	156
18.4. Contrôle de la Société.....	157
18.5. Pacte d'actionnaires.....	157
18.6. Concerts.....	157
18.7. Accords susceptibles d'entraîner un changement de contrôle.....	157
19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES.....	158
19.1. Opérations intra-groupe.....	158
19.2. Opérations avec les apparentés.....	158
20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE.....	170
20.1. Comptes établis en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2012 et 2013.....	170
20.2. Rapports des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2013.....	201
20.3. Informations complémentaires relative aux comptes IFRS.....	202
20.4. Comptes sociaux établis (normes françaises) pour les exercices clos les 31 décembre 2012 et 2013.....	207
20.5. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis pour l'exercice clos le 31 décembre 2013 ..	240
20.6. Date des dernières informations financières.....	242
20.7. Tableau des résultats des cinq derniers exercices.....	242
20.8. Politique de distribution des dividendes.....	242
20.9. Procédures judiciaires et d'arbitrage.....	243
20.10. Changement significatif de la situation financière ou commerciale.....	243
20.11. Exposé sur les résultats économiques et financiers (comptes sociaux).....	243
20.12. Affectation du résultat.....	244
20.13. Dépenses somptuaires et charges non déductibles fiscalement.....	244
20.14. Information sur les délais de paiement.....	244
20.15. Conventions réglementées.....	245
21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.....	246
21.1. Capital social.....	246
21.2. Acquisition par la Société de ses propres actions.....	246
21.3. Capital autorisé non émis.....	247
21.4. Titres non représentatifs du capital.....	250
21.5. Autres titres donnant accès au capital.....	251
21.6. Capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option.....	253
21.7. Évolution du capital social.....	254
21.8. Évolution du titre.....	255
21.9. Principales dispositions statutaires.....	256
22. CONTRAT IMPORTANTS.....	265
22.1. Contrats de partenariat et collaboratifs.....	265
22.2. Contrat de licence.....	268
22.3. Contrat d'approvisionnement :.....	269
22.4. Contrats de sous-traitance.....	270

23. INFORMATIONS PROVENANT DES TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DE DECLARATIONS D'INTERETS	271
24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC.....	272
25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	273
26. GLOSSAIRE.....	274
ANNEXE 1 – RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT DU PRESIDENT	276
ANNEXE 2- POLITIQUE EN MATIERE DE RESPONSABILITE ENVIRONNEMENTALE, SOCIALE ET SOCIETALE	278

TABLE DE CONCORDANCE

La table de concordance ci-dessous permet d'identifier dans le présent document de référence :

- les informations qui constituent le rapport financier annuel (article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier et article 222-3 du Règlement général de l'AMF), et
- les informations qui constituent le rapport de gestion annuel (article L. 225-100 et suivants du Code de commerce).

Rapport financier annuel	Document de référence
1. Attestation de la personne responsable	Voir section 1.2
2. Comptes annuels sociaux – normes françaises	Voir section 20.4
3. Comptes annuels sociaux – normes IFRS	Voir section 20.1
4. Rapport de gestion	Voir index ci-dessous
5. Rapport du Président sur le contrôle interne	Voir chapitre 16
6. Document d'information annuel	Voir section 5.1.6
7. Communiqué relatif aux honoraires des commissaires aux comptes	Voir section 2.3
8. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels aux normes françaises et normes IFRS	Voir section 20.2 et 20.5
9. Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du Président	Voir annexe 1
Rapport de gestion annuel	Document de référence
1. Situation de la Société et activité au cours de l'exercice écoulé	Voir chapitres 6
2. Examen des comptes et résultats – Affectation des résultats – Rappel des dividendes distribués – Dépenses non déductibles fiscalement	Voir chapitre 20
3. Informations sur les délais de paiement des fournisseurs	Voir chapitre 20
4. Progrès réalisés ou difficultés rencontrées	Voir chapitre 6
5. Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée – Utilisation des instruments financiers par la Société	Voir chapitre 4
6. Activité en matière de recherche et développement	Voir chapitres 6 et 11
7. Evolution prévisible et perspectives d'avenir	Voir chapitres 6 et 12
8. Evènements importants survenus depuis la clôture de l'exercice social	Voir chapitre 20
9. Participation des salariés au capital	Voir chapitre 17
10. Direction générale de la Société	Voir chapitres 14, 15 et 16
11. Informations concernant les mandataires sociaux	Voir chapitres 14, 15 et 16
12. Prises de participations significatives dans des sociétés ayant leur siège en France, ou prises de contrôle de telles sociétés ; cessions de telles participations	Voir chapitres 7 et 25
13. Activités des filiales et des sociétés contrôlées	Voir chapitres 7 et 25
14. Renseignements relatifs à la répartition du capital et à l'autocontrôle – Programme de rachat d'actions	Voir section 18.1 et 21.2
15. Modifications intervenues au cours de l'exercice dans la composition du capital	Voir section 18.1 et 21.7
16. Evolution du titre – Risque de variation de cours	Voir section 4.7 et 21.8

17. Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé	Voir section 15.4
18. Informations requises par l'article L. 225-100-3 du Code de commerce	Voir section 16.6
19. Informations sociales et environnementales	Voir section 6.12 et chapitre 17
20. Tableau des résultats des cinq derniers exercices	Voir section 20.7
21. Délégations en matière d'augmentation de capital	Voir section 21.3

NOTE

Dans le présent document de référence (« le Document de référence »), les termes « ERYTECH » ou la « Société » désignent la société ERYTECH Pharma, société anonyme dont le siège social est situé 60 Avenue Rockefeller, Bâtiment Adénine, 69008 Lyon, France, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Lyon sous le numéro 479 560 013.

Le Document de référence présente notamment les comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables applicables en France (les « Comptes ») pour l'exercice clos le 31 décembre 2013 ainsi qu'un jeu de comptes pour la même année selon les normes comptables IFRS adoptées par l'Union Européenne. En application de l'article 28 du règlement (CE) n°809/2004 de la Commission, sont inclus par référence dans le présent Document de Référence :

- les comptes annuels établis selon les normes comptables applicables en France pour l'exercice clos le 31 décembre 2012 ainsi que le rapport d'audit des commissaires aux comptes correspondant, figurant à la Section 20 du Document de base enregistré le 17 avril 2013 par l'AMF sous le N°13-166;
- les comptes annuels établis selon les normes comptables applicables en France pour l'exercice clos le 31 décembre 2011 ainsi que le rapport d'audit des commissaires aux comptes correspondant, figurant à la Section 20 du Document de base enregistré le 17 avril 2013 par l'AMF sous le N°13-166 ;
- les comptes retraités en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2010, 2011 et 2012 ainsi que le rapport d'audit des commissaires aux comptes correspondant, figurant à la Section 20 du Document de base enregistré le 17 avril 2013 par l'AMF sous le N°13-166;
- les informations financières clefs et l'examen de la situation financière et du résultat de la Société figurant aux Sections 3, 9 et 10 du Document de base enregistré le 17 avril 2013 par l'AMF sous le N°13-166.

Le Document de Base est consultable sur les sites Internet d'ERYTECH Pharma (www.erytech.com) et de l'AMF (www.amf-france.org).

Sauf indication contraire, les informations financières relatives à la Société mentionnées dans le Document de référence sont extraites des comptes IFRS. Le Document de référence contient par ailleurs des indications sur les objectifs ainsi que sur les axes de développement de la Société. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que « considérer », « envisager », « penser », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entendre », « devoir », « ambitionner », « estimer », « croire », « souhaiter », « pouvoir », ou, le cas échéant la forme négative de ces mêmes termes, ou, encore, toute autre variante ou terminologie similaire. L'attention du lecteur est attirée sur le fait que ces objectifs et ces axes de développement dépendent de circonstances ou de faits dont la survenance ou la réalisation est incertaine.

Un glossaire définissant certains termes techniques auxquels il est fait référence dans le présent document de référence ainsi qu'un index des abréviations utilisées figurent au chapitre 26.

AVERTISSEMENT

Les objectifs et axes de développement présentés ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétés comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront, que les hypothèses seront vérifiées ou que les objectifs seront atteints. Par nature, ces objectifs pourraient ne pas être réalisés et les déclarations ou informations figurant dans le Document de référence pourraient se révéler erronées, sans que la Société se trouve soumise de quelque manière que ce soit à une obligation de mise à jour, ce sous réserve de la réglementation applicable et notamment du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers (« AMF »).

Le Document de référence contient par ailleurs des informations relatives à l'activité de la Société ainsi qu'au marché et à l'industrie dans lesquels elle opère. Certaines de ces informations proviennent de sources externes à la Société, qui n'ont pas été vérifiées de manière indépendante par cette dernière.

Les investisseurs sont invités à prendre attentivement en considération les facteurs de risques décrits au chapitre 4 « Facteurs de risques » du présent Document de référence avant de prendre leur décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet négatif sur

les activités, la situation, les résultats financiers de la Société ou la réalisation de ses objectifs. Par ailleurs, d'autres risques non encore actuellement identifiés ou considérés comme significatifs par la Société pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient perdre tout ou partie de leur investissement.

1. PERSONNES RESPONSABLES

1.1. RESPONSABLE DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

M. Gil Beyen
Président Directeur Général

1.2. ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE

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

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

Les informations financières historiques présentées dans le présent Document de référence ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux, figurant aux chapitres 19 et 20. »

Le 4 juin 2014

M. Gil Beyen



1.3. RESPONSABLES DE L'INFORMATION FINANCIÈRE

M. Gil Beyen
Président Directeur Général

M. Pierre-Olivier Goineau
Vice-Président – Directeur Général Délégué

Tel : +33 4 78 74 44 38
Fax : +33 4 78 75 56 29
e-mail : investors@erytech.com

2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1. COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE

KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne, société par actions simplifiée, RCS Lyon 512 802 828, 51, rue de Saint Cyr - 69338 Lyon cedex 9.

Date de première nomination : 11 juin 2010.

Date d'expiration du mandat : assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

KPMG SA a été commissaire aux comptes titulaire depuis la création de la Société et jusqu'à son remplacement par KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne le 11 juin 2010 à l'expiration de son mandat.

2.2. COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLÉANT

KPMG Audit Sud Est, société par actions simplifiée, RCS Marseille 512 802 729, 480, avenue du Prado 13269 Marseille Cedex 08.

Date de première nomination : 11 juin 2010.

Date d'expiration du mandat : assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

Le commissaire aux comptes suppléant depuis la création de la Société et jusqu'à l'expiration de son mandat le 11 juin 2010 a été M. Pierre Duranel, en son nom propre.

2.3. ATTESTATION DES HONORAIRES VERSÉS AUX CONTRÔLEURS LÉGAUX

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

En euros (HT)	KPMG SA puis KPMG Rhône Alpes Auvergne					
	2013	%	2012	%	2011	%
Audit :						
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels	69 750		15 300		15 000	100%
Diligences directement liées	1 800		11 390		21 026	
Sous-total	71 550	100%	26 690	100%	36 026	100%
Autres prestations :						
Juridiques, fiscal, social	Néant		Néant		Néant	
Audit interne Autres						
Sous-total						
Total	71 550	100%	26 690	100%	36 026	100%

3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Les principales informations financières présentées ci-dessous sont extraites des comptes en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013 figurant à la section 20.1 du présent Document de référence.

Les états financiers historiques légaux établis en normes françaises sont inclus au chapitre XX.

Ces principales données comptables et opérationnelles doivent être lues en parallèle avec les informations contenues dans les chapitres 9 « Examen de la situation financière et du résultat de la Société », 10 « Trésorerie et capitaux » et 20 « Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société ».

- **Bilan simplifié**

<i>au 31.12 en k€</i>	2012	2013
ACTIFS NON COURANTS	1 005	910
dont Immobilisations incorporelles	30	14
dont Immobilisations corporelles	771	813
dont Immobilisations financières	80	83
dont Impôt différé actif	125	0
ACTIFS COURANTS	9 139	17 039
dont Trésorerie et équivalents de trésorerie	7 875	15 113
TOTAL ACTIF	10 144	17 949
CAPITAUX PROPRES	(4 027)	13 587
PASSIFS NON COURANTS	6 694	848
PASSIFS COURANTS	7 477	3 515
TOTAL PASSIF	10 144	17 949

- **Compte de résultat simplifié**

<i>au 31.12 en k€</i>	2012	2013
Total des produits d'activités	5 737	1 802
dont Chiffre d'Affaires	-	-
Résultat opérationnel	(1 074)	(7 085)
Résultat financier	(1 090)	(1 100)
Resultat net	(2 172)	(8 145)

- **Tableau de flux de trésorerie simplifié**

<i>au 31.12 en k€</i>	2012	2013
Capacité d'autofinancement	389	(7 965)
Variation du besoin en fonds de roulement de l'activité	232	1 492
Flux de trésorerie généré par l'activité	621	(6 473)
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	(14)	(289)
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement	5 039	13 999
Flux de trésorerie nette	5 646	7 237

Nous vous invitons à consulter le chap. 20.3.2 du Document de Référence quant au changement de présentation des subventions relative au C.I.R. dans le flux net de trésorerie généré par l'activité, entre 2012 et 2013.

- **Informations complémentaires**

Au 31 mars 2014, la trésorerie et équivalents de trésorerie s'établissent à 12,7 millions d'euros contre 15,1 millions d'euros fin 2013.

Au cours du premier trimestre 2014, ERYTECH n'a pas comptabilisé de revenu d'activités.

4. FACTEURS DE RISQUES

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent Document de référence, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre. La Société a procédé à la revue des risques et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux présentés dans le présent chapitre. Ces risques sont, à la date d'enregistrement du Document de référence, ceux dont la Société estime que la réalisation pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.1. RISQUES OPÉRATIONNELS

4.1.1. Risques liés au développement des produits

Le développement des produits de la Société pourrait être retardé ou ne pas aboutir.

Pour obtenir les autorisations réglementaires nécessaires à la commercialisation d'un candidat-médicament, la Société doit conduire des études précliniques et cliniques afin d'en démontrer la sécurité et l'efficacité. Ces études représentent des coûts élevés. La tendance de ces dépenses pourrait évoluer à la hausse avec le développement de la Société et la multiplication des produits développés par la Société. Si les résultats de ces études ne sont pas satisfaisants ou concluants, la Société peut être amenée à devoir choisir entre l'abandon du programme, entraînant la perte de l'investissement en temps et en argent correspondant, ou sa poursuite, sans garantie que les dépenses supplémentaires ainsi engagées permettent d'aboutir.

La Société pourrait choisir, ou les autorités réglementaires pourraient contraindre la Société, à suspendre ou à mettre fin à des essais cliniques si les patients étaient ou venaient à être exposés à des risques imprévus et graves ou de non efficacité clinique (perte de chance). Des décès et d'autres événements indésirables pourraient se produire pendant un essai clinique en raison de problèmes médicaux, pouvant être liés ou non au traitement faisant l'objet de l'essai, et imposer à la Société de retarder ou interrompre l'essai. Au vu des résultats d'essai, la Société pourrait de même décider d'abandonner des projets de développement que celle-ci estimait initialement prometteurs.

D'autres facteurs peuvent avoir un effet significatif défavorable sur l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement :

- La sélection en amont des nouveaux produits ou de nouveaux domaines de développement pourrait s'avérer peu pertinente et ne pas déboucher sur le lancement de nouveaux produits ;
- Les équipes de recherche et développement pourraient ne pas parvenir à développer les nouveaux produits nécessaires aux objectifs de la Société, tant pour la conquête de nouveaux marchés que pour le maintien des débouchés actuels ;
- Le co-développement avec d'autres partenaires pourrait s'avérer plus difficile qu'escompté et les lancements correspondants pourraient être retardés ou abandonnés.
- De nouvelles exigences réglementaires pourraient retarder ou faire échouer le développement préclinique et/ou clinique des candidats-médicaments;
- Le recrutement des patients aux essais pourrait également présenter des difficultés, retarder le début de l'étude, allonger sa durée ou limiter sa portée en raison du faible nombre de patients ;
- Les patients inclus dans l'essai peuvent, à tout moment et sans avoir à se justifier, interrompre leur participation ; si trop de patients se retirent, l'étude peut être interrompue pour non faisabilité ;
- Des difficultés d'approvisionnement en matières premières impactant la production des lots cliniques pourraient retarder ou interrompre un essai clinique en cours ou projeté ;
- Les essais de phase I visent notamment à démontrer la sécurité du candidat-médicament; des résultats négatifs en phase I pourraient conduire à l'abandon du programme d'essais ; même lors des phases ultérieures, alors que les résultats de la phase I étaient positifs, des problèmes de tolérance et de sécurité ou des effets secondaires nocifs, pourraient se manifester et retarder ou interrompre les essais ; et
- En cas de problèmes de tolérance grave ou de toxicité, les essais doivent être interrompus.

Enfin, aucune garantie ne peut être donnée quant aux résultats positifs des études précliniques et cliniques. Des résultats favorables lors d'études précliniques et d'essais cliniques préliminaires ne sont pas toujours confirmés pendant les essais cliniques ultérieurs. De plus, les essais cliniques peuvent produire des résultats sur la sécurité et l'efficacité des produits qui, bien que positifs, ne seront pas suffisants pour obtenir une autorisation de mise sur le marché. Des résultats positifs dans un essai clinique et/ou l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché d'un produit dans une indication donnée ne préjuge pas de l'efficacité, de la sécurité d'emploi et de l'obtention d'une AMM pour une autre indication, même si celle-ci peut être est connexe ou reliée par un rationnel scientifique.

4.1.2. Risques liés à la nature particulière des produits

ERYASP™/GRASPA®¹, le produit phare d'ERYTECH, pourrait présenter certaines risques qui existent dans le cadre d'une transfusion sanguine.

ERYASP™/GRASPA® doit être injecté au patient par voie intraveineuse en respectant les règles liées à l'administration de globules rouges (transfusion) et notamment la compatibilité vis-à-vis du donneur (groupe sanguin). Les globules rouges utilisés lors de la fabrication d'ERYASP™/GRASPA® proviennent de dons de sang préparés et qualifiés par des banques de sang, notamment l'établissement français du sang (EFS), réputées pour leurs hauts standards de qualité et de sécurité

Toutefois, ERYASP™/GRASPA® pourrait présenter certains risques qui existent dans le cadre d'une transfusion sanguine. Ces derniers demeurent rares mais possibles même s'ils n'ont jamais été observé avec ERYASP™/GRASPA® à la date d'enregistrement du Document de référence :

- Les risques de transmission d'agents infectieux :
 - viraux ;
 - bactériens ;
 - parasitaires ; et
 - prions.
- Les risques liés aux globules rouges:
 - le risque immunologique (allergique) est le plus préoccupant au niveau de sa gravité et de sa fréquence ; et
 - le risque de réaction du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle et purpura post-transfusionnel.

De plus, les banques de sang suivent un processus de préparation de globules rouge strict, validé par les autorités de santé, afin de détecter et réduire d'éventuels risques de contamination par des agents infectieux. Les risques liés aux molécules encapsulées dans les globules rouges peuvent être de nature variés et vont dépendre de sa toxicité connue ou inconnue. Par exemple les molécules biologiques de type enzyme (comme l'asparaginase) sont immunogènes chez l'homme et favorise le développement d'anticorps et les réactions allergiques, pouvant entraîner un choc anaphylactique et le décès du patient. Le degré de connaissance des risques de la molécule encapsulée sera plus important dans le cadre d'une molécule ayant déjà un statut d'AMM en France ou dans un autre pays que d'une nouvelle molécule qui n'a jamais été utilisé chez l'Homme. ERYASP™/GRASPA® utilise de l'asparaginase, produit utilisé en Europe depuis les années 70, et dont la toxicité est bien connue et documentée.

¹ La marque GRASPA® a été licenciée à Orphan Europe (Groupe Recordati) pour la commercialisation du produit dans la LAL et la LAM en Europe et au Groupe Teva en Israël.

4.1.3. Risque lié au circuit de production

Les coûts de production pourraient être plus élevés que prévus

ERYTECH produit selon les bonnes pratiques de fabrication applicables aux médicaments pour les essais cliniques et conformément aux spécifications approuvées par les autorités de tutelle. Seuls les produits répondant à ces normes sont libérés pour administration aux patients. Si un produit s'avérait non-conforme, ERYTECH se verrait obligée de produire à nouveau, ce qui entraîne un surcoût et pourrait empêcher de délivrer le produit dans les temps aux patients.

D'autres risques pourraient avoir le même effet, notamment :

- Contamination de la Zone en Atmosphère Contrôlée
- Locaux et équipements inutilisables ;
- Nouvelles exigences réglementaires nécessitant un arrêt partiel et/ou prolongé de l'unité de production pour y répondre ;
- Personnel qualifié indisponible ;
- Coupures d'électricité de longue durée;
- Erreur logistique ;
- Rupture de la chaîne du froid.

Ces risques pourraient, en cas de survenance, avoir un effet défavorable sur les activités, la situation financière, les résultats, la réputation ou le développement de la Société.

Par ailleurs, une hausse directe/indirecte des tarifs énergétiques pourrait accroître les coûts de fabrication et de logistique des produits, et donc avoir un effet défavorable sur les activités, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société

4.1.4. Risque lié aux capacités de production

Les capacités de production de la Société pourraient être insuffisantes

La capacité de production de la Société pourrait s'avérer insuffisante dans le futur pour accompagner le développement de son activité. Si la Société est obligé d'accroître sa capacité de production, elle pourrait avoir à effectuer des investissements significatifs susceptibles de générer des besoins de financement important ou lier des accords de sous-traitance afin d'externaliser une partie de la production.

4.1.5. Risque d'échec commercial

Le succès commercial des produits de la Société n'est pas garanti.

A ce jour, aucun produit développé par la Société n'a obtenu d'AMM. Pour le développement et la commercialisation de produits basés sur ses technologies, la Société est confrontée à un haut degré de risques et d'incertitudes qui sont susceptibles de ralentir ou de suspendre les efforts de développement de ses produits et d'affecter ainsi très négativement ses activités. Ainsi, même si elle est en mesure d'obtenir et de maintenir les autorisations réglementaires de commercialisation de ses produits, il est possible que :

- la Société n'obtienne pas assez rapidement les autorisations de mise sur le marché (AMM) pour ses produits lui permettant de bénéficier d'une position concurrentielle sur les marchés visés.
- Les autorités de santé imposent des restrictions d'utilisation qui limite l'intérêt thérapeutique et le potentiel du produit sur ces marchés cibles.
- la Société ne soit pas en mesure de fabriquer et de commercialiser avec succès ses futurs produits à un prix, à un taux de remboursement ou à une échelle lui permettant d'être rentable (*voir également la section 4.4 : Risques réglementaires*).
- les futurs produits de la Société perdent leur avantage concurrentiel, et soient rendus obsolètes par le développement par des tiers d'autres produits autant ou plus innovants (*voir également la section 4.2 du Document de référence*);

- les futurs produits de la Société ne soient pas commercialisables en raison de réclamations relatives à des droits de propriété intellectuelle de tiers (*Voir également la section 4. 2 du Document de référence*).

Le degré d'acceptation de chaque produit de la Société, par le marché dépendra également des facteurs suivants:

- De la perception du bénéfice thérapeutique du produit par les prescripteurs ;
- De la surveillance éventuelle d'effets indésirables une fois l'AMM obtenue ;
- De la facilité d'intégration du produit dans le processus de soins actuels ;
- De la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication scientifique ;
- Du soutien des leaders d'opinion.

Ces facteurs pourraient limiter ou freiner l'acceptation des produits de la Société par le marché, ce qui aurait un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société.

4.1.6. Risques liés aux ressources de vente, de marketing et de moyens de distribution

La Société dispose d'une expérience limitée de la vente, du marketing et de la distribution.

La Société n'a, jusqu'à présent, pas investi dans les domaines de la vente, du marketing et de la distribution. Elle devra développer une capacité de marketing et de vente, soit seule, soit avec des partenaires stratégiques.

Pour la commercialisation du premier produit, ERYASP™/GRASPA®, la société a conclu un partenariat avec un des spécialistes de la vente de médicaments orphelins, Orphan Europe (groupe Recordati) pour l'Europe et le Groupe Teva pour l'Israël (*Voir également la section 4.1 et le Chapitre 22 relatif aux Contrats importants*).

Pour d'autres produits ou territoires, la Société devra choisir de commercialiser ses produits :

- par ses propres moyens, ou
- par le biais d'un partenariat de commercialisation.

Dans le premier cas, la Société devra mettre en place sa propre infrastructure de vente et de marketing.

Dans le deuxième cas, il est possible que :

- la Société ne parvienne pas à conclure de partenariat à des conditions économiquement raisonnables ou ;
- un tel partenariat soit remis en cause ou ;
- les partenaires rencontrent des difficultés ou ne mettent pas en œuvre tous les moyens nécessaires à l'obtention des résultats attendus dans le cadre des accords conclus avec la Société. Des restrictions budgétaires au sein de ces partenaires ou la priorité donnée à d'autres programmes de développement notamment, pourraient retarder la validation du potentiel des produits de la Société et leur commercialisation ou ;
- que des conflits surviennent entre la Société et certains de ses partenaires. En particulier, la Société ne peut garantir qu'aucun de ses partenaires ne concevra ou ne cherchera à mettre en œuvre une activité à caractère commercial utilisant une technologie concurrente de celle de la Société (*voir également la section ci-dessous sur les risques liés à la concurrence*).

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

Dans tous les cas, elle aura par conséquent besoin d'engager des dépenses supplémentaires, de mobiliser des ressources de gestion, de recruter du personnel spécifique, de faire appel à de nouvelles compétences et de prendre le temps nécessaire pour mettre en place l'organisation et la structure appropriées pour accompagner le développement du produit, conformément à la législation en vigueur et, plus généralement, optimiser ses efforts de commercialisation.

4.1.7. Risque de dépendance vis-à-vis de ses distributeurs exclusifs du GRASPA®

La commercialisation de GRASPA® dans 38 pays européens et en Israël est largement dépendante de Orphan Europe (groupe Recordati) et du Groupe Teva

4.1.7.1. Groupe Teva

La Société a choisi le Groupe Teva comme distributeur exclusif du produit GRASPA® dans le traitement de la LAL pour l'Israël (*Voir également le Chapitre 22 du Document de référence*).

Un contrat de licence et de distribution exclusive a été conclu entre les parties en date du 28 mars 2011.

Le succès de la commercialisation israélienne de GRASPA® dépend donc des efforts marketing et commerciaux déployés par ce distributeur ainsi que de sa capacité à vendre les traitements développés par la Société. Toute défaillance de la part du Groupe Teva aurait des conséquences défavorables pour la Société. La Société a fait en sorte de limiter ces risques en mettant en place un comité de pilotage pour le suivi du développement et de la commercialisation des produits développés par la Société.

4.1.7.2. Orphan Europe (groupe Recordati)

La Société a choisi la société Orphan Europe comme distributeur exclusif du produit GRASPA® dans les traitements de la LAL et de la LAM pour 38 pays de l'Europe dont l'Union Européenne (*Voir également le Chapitre 22 du Document de référence*).

Le risque résultant de ce contrat est le risque de dépendance dans la mesure où :

- Orphan Europe est le distributeur exclusif du produit GRASPA® pour toute l'Europe. Le succès de la commercialisation européenne de GRASPA® dépend donc des efforts réglementaires, marketing et commerciaux déployés par ce distributeur ainsi que de sa capacité à vendre les traitements développés par la Société. Toute défaillance de la part d'Orphan Europe aurait des conséquences défavorables pour la Société. La Société a fait en sorte de limiter ces risques en mettant en place un comité de pilotage pour le suivi du développement et de la commercialisation des produits développés par la Société.
- Les paiements seront effectués au profit de la Société, par étape: un premier paiement a été effectué à la date de signature du contrat, les autres s'effectueront lors d'autorisation de mise sur le marché des traitements développés par la Société et par pallier selon le montant des ventes effectivement réalisé par Orphan Europe. Dès lors, si la Société n'atteignait pas ces objectifs, cela aurait un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement.
- La rupture fautive du contrat, à l'initiative d'Orphan Europe, pourrait générer le versement de dommages et intérêts importants. Cependant, la Société pourra également résilier ledit contrat en cas de faute grave de la part d'Orphan Europe, et prétendre à l'octroi de dommages et intérêts importants.
- Le non-respect de garanties données par la Société pourrait réduire les paiements d'étape.

4.1.8. Risque de dépendance vis-à-vis de son produit le plus avancé : ERYASP™/GRASPA®

ERYASP™/GRASPA® est le seul produit en développement clinique et susceptible d'être sur le marché dans les 5 prochaines années

ERYASP™/GRASPA® est à ce jour le seul produit de la société à suivre un développement clinique. De fait le développement clinique d'ERYASP™/GRASPA® n'est pas encore achevé.

Le développement d'ERYASP™/GRASPA® a exigé et continuera d'exiger de la Société la mobilisation de multiples ressources. L'avenir de la Société est sous-tendu à la réussite du développement de son produit phare : ERYASP™/GRASPA®. En effet, si la Société ne parvient pas à développer et in fine à commercialiser ERYASP™/GRASPA®, et si elle n'arrive pas, en parallèle, à diminuer sa dépendance vis-à-vis de celui-ci,

son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient être significativement affectés.

La Société juge sa dépendance vis-à-vis de ERYASP™/GRASPA® comme importante.

4.1.9. Risques de dépendance à l'égard des collaborations scientifiques clef

La perte de certaines collaborations scientifiques pourrait gêner le développement de la Société

La Société s'appuie, et entend continuer à s'appuyer, sur des collaborations notamment avec des instituts de recherche publics et privés, pour mener une part importante de ses activités de découverte. Si l'une de ces collaborations venait à ne pas respecter ou à résilier son contrat avec la Société ou venait, de toute autre façon, à ne plus travailler efficacement avec la Société, la recherche, le développement ou la commercialisation des produits envisagés dans le cadre de cette collaboration pourraient être retardés ou résiliés. En cas de résiliation d'un des contrats de collaboration conclus par la Société, ou dans l'hypothèse où la Société se trouverait dans l'impossibilité de renouveler lesdites collaborations dans des conditions acceptables, les activités de la Société pourraient être retardées voire pénalisées.

4.1.10. Risques de conflit d'intérêt

Un administrateur ou membre du comité scientifique pourrait être en conflit d'intérêt et porter préjudice à la Société

Les administrateurs (*voir également les chapitres 14 et 16 du Document de référence*) sont soumis à un cadre réglementaire et légal traitant notamment des conflits d'intérêts. Cependant, aucune disposition ne peut remplacer la conduite éthique d'un administrateur. Aussi, en cas de conflit d'intérêt, un administrateur risque de perdre son indépendance intellectuelle ou son objectivité. La réalisation de ce risque pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats, la réputation ou le développement de la Société.

Les membres du comité scientifique (*voir également le chapitre 16 du Document de référence*) déclarent contractuellement leur(s) intérêt(s). La Société apprécie les risques en conséquence mais ne vérifie pas la véracité de ces déclarations. En cas d'omission ou de fausse déclaration, un membre risque de perdre son indépendance intellectuelle ou son objectivité. La réalisation de ce risque pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats, la réputation ou le développement de la Société.

4.1.11. Risques de dépendance vis-à-vis de sous-traitants et de fournisseurs de matières premières-cléf

L'accès aux matières premières et produits nécessaires à la réalisation des essais cliniques et à la fabrication des produits de la Société n'est pas garanti.

La Société se fournit, notamment, en :

- Asparaginase (voir également le chapitre 22 du Document de référence).
- Concentrés de Globules Rouges (CGR).

ERYTECH est sous contrat d'approvisionnement auprès de l'EFS (Établissement Français du Sang) dans le cadre de ses essais cliniques en cours et en vue d'une autorisation temporaire d'utilisation. La collecte et distribution de sang est organisée en France par l'EFS, établissement public en situation de monopole, opérateur unique de la transfusion sanguine chargé de satisfaire les besoins nationaux en produits sanguins, qu'il doit fournir en quantité suffisante et en qualité optimale. En cas de crise majeure et/ou internationale impactant l'activité des banques de sang et la pratique des dons, il se pourrait que la Société ne puisse plus suffisamment s'approvisionner en CGR et répondre aux essais cliniques et/ou aux marchés.

Le marché de l'asparaginase est un marché fermé, avec peu d'acteurs internationaux et de multiples exclusivités de commercialisations entre les acteurs et les zones géographiques. ERYTECH se fournit exclusivement auprès d'une société avec laquelle elle a signé un contrat long terme de fourniture d'asparaginase.

La Société est dépendante de ses sous-traitants.

La Société externalise, notamment :

- la fabrication des équipements nécessaires à l'exploitation de son procédé de fabrication (voir également le chapitre 22 du Document de référence).
- la gestion de ses essais cliniques à des entreprises spécialisées (Contract Research Organizations ou « CROs ») ;
- la réalisation de certaines études de recherche et développement
- le transport de ses produits.

En cas de défaillance, de faillite ou d'arrêt d'exploitation de ses sous-traitants et/ou fournisseurs-cléfs ou de mésentente avec ces derniers, il se pourrait alors que la Société ne soit pas en mesure de conclure de nouveaux contrats avec d'autres prestataires à des conditions commercialement acceptables et donc qu'elle ne soit plus en mesure de développer, tester, fabriquer et commercialiser ses produits dans les délais escomptés et à un coût acceptable. Ceci pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société.

De plus, les contrats conclus par la Société avec ces entreprises contiennent habituellement des clauses limitatives de responsabilité en leur faveur, ce qui signifie que la Société ne pourra pas obtenir un dédommagement complet des pertes éventuelles qu'elle risquerait de subir en cas de défaillance.

Afin de réduire sa dépendance envers ces entreprises, la Société prévoit, lorsque cela est possible, dans les contrats une longue période de préavis avant toute résiliation ou arrêt d'activité, afin d'avoir suffisamment de temps pour retrouver un nouveau prestataire qualifié si besoin et pouvant répondre au même besoin.

Par ailleurs, lorsque cela est possible, la Société dédouble ses sous-traitants dans le cadre de sa politique d'achats, et met en place un suivi de ses sous-traitants grâce à des audits gérés par le département Assurance Qualité de la Société. Par ailleurs, les sous-traitants de la Société sont généralement soumis à un cahier des charges précis. Cependant, la Société ne peut pas garantir que ces sous-traitants respectent les directives de la Société.

Si des produits fournis ou fabriqués par des entreprises tierces s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions pourraient être imposées à la Société. Ces événements pourraient inclure des amendes, des injonctions, le refus des instances réglementaires de nous laisser poursuivre nos essais cliniques, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations, la saisie ou le rappel de nos produits et des

poursuites pénales, toutes ces mesures pouvant avoir un impact négatif et considérable sur l'activité de la Société.

Dans la mesure où la Société se verrait obligée de changer de fournisseurs clefs ou de sous-traitant pour ses prestations, il lui serait demandé de démontrer que le changement n'a pas d'impact sur la qualité des produits fabriqués. Cette vérification pourrait être coûteuse, consommatrice de temps, et pourrait requérir l'attention des personnels les plus qualifiés. Afin de démontrer l'absence d'impact du changement la Société peut être amenée à réaliser des essais chez l'animal ou d'autres études cliniques. Certains changements sont soumis à approbation par les autorités de tutelle. Si le changement était refusé, la Société pourrait être contrainte de chercher un autre fournisseur/ sous-traitant ce qui pourrait retarder la production, le développement et la commercialisation des produits et accroître les coûts de fabrication de ces produits.

4.1.12. Risques liés à l'hygiène, la sécurité et à l'environnement

La Société est exposée à des risques liés à la manipulation de substances dangereuses

Les activités de recherche et développement de la Société l'exposent aux risques chimiques et biologiques et la contraignent à prendre et à respecter des mesures de prévention et de protection conformément aux réglementations en vigueur.

Dans le cadre des programmes de recherche et développement et des tests précliniques de la Société, celle-ci utilise des matières dangereuses notamment des gaz comprimés, et des matériaux biologiques, du sang de donneurs, mais également de patients (*Voir également la section Risque lié à la nature particulière des produits issus de la technologie du Document de référence*), des solvants et autres produits chimiques susceptibles d'être génotoxiques.

Il existe donc des risques en termes de santé liés à la manipulation de ces matières dangereuses par les salariés et/ou par les sous-traitants de la Société. En conséquence, la Société est soumise à des législations et à des réglementations en matière d'environnement et de sécurité régissant l'utilisation, le stockage, la manipulation, l'émission et la mise au rebut des matières dangereuses, y compris les produits chimiques et biologiques. Bien que la Société estime que les mesures de sécurité satisfont aux normes prescrites par les législations et réglementations en vigueur et permettent à ses salariés et sous-traitants d'exercer leur activité dans de bonnes conditions, le risque de contamination accidentelle ou de maladies professionnelles lié à la manipulation de matières dangereuses ne peut être complètement éliminé

Bien que la Société n'identifie pas de risques environnementaux majeurs liés à son activité, ainsi que dans le cas d'un accident, la Société pourrait être tenue comme responsable de tous dommages en résultant et la responsabilité encourue pourrait excéder le plafond des assurances souscrites par la Société, voire ne pas être couverte par celles-ci.

Par ailleurs, le respect des réglementations relatives à l'environnement, la santé et la sécurité impose à la Société des coûts complémentaires, et elle pourrait être amenée à engager des dépenses significatives pour se conformer aux législations et réglementations futures en matière d'environnement.

4.2. RISQUES STRATÉGIQUES

4.2.1. Risque lié au personnel-clef

La Société pourrait perdre des collaborateurs clefs et ne pas être en mesure d'attirer de nouvelles personnes qualifiées.

Le succès de la Société dépend en grande partie des actions et des efforts entrepris par ses dirigeants et son personnel occupant des postes clefs. Dans l'hypothèse où la Société ne serait pas capable de conserver ses dirigeants et scientifiques clefs, ses activités de recherche et de développement (tant pré clinique que clinique) pourraient être retardées, et la mise en œuvre de sa stratégie pourrait être défavorablement affectée. A mesure que la Société avancera dans ses programmes et étendra le champ de ses activités, celle-ci pourra être amenée à recruter de nouveaux salariés possédant des compétences dans des domaines tels que les essais cliniques, les questions réglementaires, les procédures de remboursement, les ventes et le marketing. Dans le cadre du recrutement et de la fidélisation de son personnel qualifié, la Société se trouve confrontée à une concurrence intense de la part d'autres sociétés du secteur, d'universités, d'établissements de recherche publics et privés, ainsi que d'autres organismes. Dans ces conditions, la Société ne peut garantir sa capacité à recruter et/ou à conserver son personnel qualifié à des conditions qui soient acceptables d'un point de vue économique. Le décalage d'un recrutement ou la perte d'un employé clef pourrait empêcher la Société d'atteindre globalement ses objectifs et en conséquence avoir un impact négatif sur ses activités, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

Par ailleurs, la perte ou l'invalidité d'un ou plusieurs membres de la Direction de la Société serait susceptible d'entraîner des effets défavorables significatifs sur les activités, la situation financière, les résultats et le développement global de la Société. Bien que la Société bénéficie d'une police d'assurance « Hommes-clef », (décrite en section 4.9 du Document de référence), pour Messieurs Gil Beyen, Pierre-Olivier Goineau et Yann Godfrin, celle-ci pourrait s'avérer insuffisante pour compenser les préjudices subis.

4.2.2. Risques liés à la non-atteinte d'objectifs clefs

La Société pourrait ne pas atteindre les objectifs sur lesquels elle s'est engagée dans le cadre de certaines collaborations et accords de partenariat

La Société est liée à des partenaires académiques ou industriels, par des accords de financements de programmes de recherches ou par des accords de développement industriel. Ces accords conditionnent le versement de royalties, financements publics, à l'atteinte d'objectifs de type commerciaux, industriels, preuves de concepts ou autres.

Dès lors, si la Société n'atteignait pas ces objectifs, cela aurait un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.2.3. Risques liés à la gestion de la croissance interne

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

Dans le cadre de sa stratégie de développement, la Société va devoir recruter du personnel supplémentaire et développer ses capacités opérationnelles, ce qui pourrait mobiliser de manière excessive ses ressources internes. Pour ce faire, la Société devra :

- former, gérer, motiver et conserver un nombre croissant d'employés ;
- anticiper des dépenses en liaison avec cette croissance et les besoins de financement associés ;
- agrandir ou transférer son unité de production et ses locaux ;
- prévoir de façon précise la demande de produits de la Société et les revenus qu'ils peuvent générer ; et
- développer ses systèmes d'information.

Si la Société ne parvenait pas à gérer cette croissance ou si elle rencontrait des difficultés inattendues pendant son développement, cela pourrait avoir un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement

4.2.4. Risques liés à la concurrence

Des solutions concurrentes directes ou indirectes pourraient freiner le développement de la Société ou rendre obsolète ses produits.

Les marchés sur lesquels intervient la Société sont bien définis, très concurrentiels et connaissent une évolution rapide. La Société est en concurrence avec des sociétés de taille plus importante, qui ont une plus grande expérience industrielle et commerciale et qui disposent de ressources nettement supérieures.

En conséquence, la Société ne peut garantir que ses médicaments :

- atteindront les marchés visés plus rapidement que ceux de ses concurrents ;
- seront concurrentiels face à d'autres produits développés ou en cours de développement qui s'avèreraient plus sûrs, plus efficaces ou moins onéreux ;
- s'adapteront assez rapidement à l'apparition et au développement de nouvelles technologies et aux avancées scientifiques ;
- seront acceptés par les centres médicaux, les médecins ou les patients aux lieux et place des traitements existants ;
- seront effectivement compétitifs par rapport aux autres produits pour traiter les mêmes indications.

Enfin, la Société ne peut garantir que ses partenaires et/ou employés ne préféreront pas, à plus ou moins long terme, rejoindre ou travailler avec des structures concurrentes.

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives de développement.

Il est probable que de nouveaux développements se poursuivront au sein de l'industrie pharmaceutique et dans les instituts de recherche publics et privés. Outre le développement de produits plus sûrs, plus efficaces ou moins onéreux que ceux développés par la Société, ses concurrents pourraient fabriquer et commercialiser leurs produits dans de meilleures conditions. La Société ne peut exclure à ce titre que les sociétés et autres organismes publics et privés qui se trouvent actuellement en concurrence avec elle, ne fusionnent ou ne concluent des partenariats ou d'autres types d'alliance entre eux, et qu'ils ne deviennent, en conséquence, des concurrents plus agressifs. De plus, des développements technologiques rapides par ces concurrents pourraient rendre les médicaments de la Société ou ses éventuels produits obsolètes avant qu'elle n'ait pu rentabiliser les frais de recherche, de développement et de commercialisation engagés pour ses produits.

A la connaissance de la Société il existe de nouvelles formes d'asparaginase en cours de développement ainsi que plusieurs autres produits qui pourraient être utilisés dans le traitement des leucémies aiguës (*voir également la section 6.4 Le marché de la L-asparaginase*). Néanmoins compte tenu de l'avancée du développement clinique, ERYTECH estime être plus avancé et anticipe que ces traitements à base d'asparaginase ne devraient pas être disponibles sur le marché avant 4 ans.

Même si les produits de la Société étaient commercialisés avec succès, ils pourraient tarder à être reconnus par le marché et la Société pourrait ne pas être en mesure de compenser ses coûts par ses éventuels revenus. Afin de faire accepter au marché ses produits plutôt que ceux déjà présents, la Société devra consentir des efforts importants tant en termes de marketing que d'investissements. A ce jour, la Société n'a pas entrepris d'activité marketing significative et dispose de peu de ressources notamment financières et humaines à cet effet.

4.2.5. Risques liés à la confidentialité des informations de la Société et de son savoir-faire

La Société pourrait ne pas être en mesure de protéger la confidentialité de ses informations et/ou de son savoir-faire.

Dans le cadre de contrats de collaborations, actuels ou futurs, de la Société avec des personnes physiques ainsi qu'avec d'autres entités publiques ou privées, des sous-traitants, ou tout tiers cocontractant, des informations et/ou produits peuvent leur être confiés afin de conduire une prestation ou une évaluation. Dans

ces cas, la Société exige la signature d'accord de confidentialité. En effet, les technologies, procédés, savoir-faire et données propres non brevetés et/ou non brevetables sont considérés comme des secrets commerciaux que la Société tente de protéger par de tels accords de confidentialité.

Il ne peut être exclu que les accords de confidentialité n'assurent pas la protection recherchée ou soient violés, que la Société n'ait pas de solutions appropriées contre de telles violations, ou que ses secrets commerciaux soient divulgués à ses concurrents ou développés par eux.

Plus particulièrement, la Société n'a aucun contrôle sur les conditions dans lesquelles les tiers, avec lesquels elle contracte, ont eux-mêmes recours à des tiers, et protègent ses informations confidentielles.

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

4.2.6. Risques liés à l'utilisation des systèmes d'information

ERYTECH pourrait être la cible d'attaques informatiques

Afin de préserver la sécurité des systèmes d'information et protéger leurs utilisateurs, la Société a formalisé des règles régissant leur utilisation (charte informatique, procédures de contrôle interne) et dont l'objet est de préciser les principales précautions et recommandations d'usage que tout utilisateur doit observer dans l'utilisation des systèmes d'information au sein de la Société.

Cependant, la Société ne peut garantir que les utilisateurs respectent ces règles et que ces dernières soient suffisantes pour éviter des risques d'attaques informatiques, de perte des données sensibles, d'une discontinuité de l'exploitation et de mise en jeu de la responsabilité de la Société. Ces risques pourraient, en cas de survenance, avoir un effet défavorable sur les activités, la situation financière, les résultats, la réputation ou le développement de la Société.

4.2.7. Risques d'espionnage industriel

ERYTECH pourrait être victime d'espionnage industriel

Compte tenu de son activité hautement technologique et innovante, de ses projets de recherche et développement avancés et susceptible de lui conférer un avantage concurrentiel sur son marché, la Société est exposée à un risque d'espionnage industriel.

Une divulgation ou un vol du contenu de ses recherches scientifiques déposséderaient la Société de sources de revenus potentiels et affecteraient l'activité de cette dernière.

Une telle situation, si elle se produisait, serait susceptible d'avoir un impact défavorable sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.2.8. Risques spécifiques liés à l'utilisation de technologies appartenant à des tiers

La Société ne peut garantir la propriété intellectuelle liée aux technologies qui appartiennent à des tiers et qu'elle utilise

La Société a conclu des contrats avec des chercheurs travaillant pour des entités publiques et/ou privées (*voir le chapitre 22 du Document de référence*). Les contrats conclus avec ces entités contiennent des stipulations relatives aux droits de propriété intellectuelle et des engagements de confidentialité.

Il ne peut être exclu que ces accords n'assurent pas la protection recherchée ou ne soient pas respectés par les cocontractants de la Société. La Société est également dépendante des modalités commerciales de licences qui lui seront, le cas échéant, conférées sur les résultats des expériences couvertes par de tels contrats.

Enfin, la Société ne peut pas garantir que les entités avec lesquelles elle contracte disposent de tous les droits d'exploitation sur les technologies et qu'elles pourront donc octroyer à la Société des licences portant sur de tels droits.

Lorsque la Société obtient une licence de brevet auprès de tiers (*voir le chapitre 22 du Document de référence*), la Société s'oblige à respecter certaines conditions afin de maintenir ses droits sur le brevet. En outre, la Société est dépendante de la protection et de l'application du brevet.

Les conditions du maintien des droits sur la technologie peuvent comprendre notamment des éléments tels que la réalisation d'efforts de développement pour transformer le brevet en produit commercial, le paiement de redevances lors de la réalisation d'étapes prédéfinies et le paiement de redevances annuelles assises sur le chiffre d'affaires généré par le brevet.

Toute défaillance de la Société peut aboutir à une perte d'exclusivité du brevet. Si la Société devait perdre ses droits sur ce brevet obtenus sous licence ou si elle ne pouvait pas obtenir de nouveaux droits similaires à des conditions raisonnables, cette situation pourrait constituer un obstacle au développement, à la fabrication ou à la vente de ses produits.

4.2.9. Risques liés à la propriété intellectuelle

La protection offerte par des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle est incertaine. La Société pourrait ne pas être en mesure de maintenir une protection adéquate de ses droits de propriété intellectuelle et, par là-même, perdre son avantage technologique et concurrentiel. Une partie de l'activité de la Société pourrait dépendre de ou violer des brevets et/ou d'autres droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers. Le caractère exclusif conféré par les droits de propriété intellectuelle pourrait être contourné par des tiers/concurrents de la Société.

Le succès de la Société dépend de sa capacité à obtenir, à conserver et à protéger ses brevets et ses autres droits de propriété intellectuelle. Si un ou plusieurs marques ou brevets couvrant une technologie, le procédé de fabrication ou un produit devaient être invalidés ou jugés inapplicables, le développement et la commercialisation d'une telle technologie ou d'un tel produit pourraient être directement affectés ou interrompus.

Dans le secteur pharmaceutique dans lequel la Société opère, le droit des brevets varie en fonction du pays et est en constante évolution. Il existe donc beaucoup d'incertitudes dans ce domaine. Par conséquent, la Société ne peut pas garantir que :

- ses brevets fourniront une base pour des produits commercialement viables ;
- ses demandes de brevet en instance aboutiront à la délivrance de brevets ;
- ses demandes de brevet, même si elles sont accordées, ne seront pas contestées, invalidées ou jugées inapplicables ;
- la portée de toute protection offerte par des brevets sera suffisante pour protéger la Société contre ses concurrents ;
- ses produits ne violeront pas les droits de propriété intellectuelle ou les brevets détenus par des tiers, et qu'elle ne sera pas contrainte de se défendre contre de telles accusations par des tiers ;
- des tiers ne se verront pas accorder des brevets ou ne déposeront pas des demandes de brevet portant sur les produits de la Société avant que la Société ne reçoive de tels brevets ou ne dépose de telles demandes ; ou
- des tiers ne se verront pas accorder ou ne déposeront pas de demandes de brevet ou ne disposeront pas de tout autre droit de propriété intellectuelle qui, même s'ils n'empiètent pas sur ceux de la Société, viennent la limiter dans son développement.

Les litiges en matière de propriété intellectuelle sont fréquemment longs, coûteux et complexes. Certains des concurrents de la Société disposent de ressources plus importantes et peuvent être plus à même de mener de telles procédures. Une décision judiciaire défavorable pourrait affecter sérieusement la capacité de la Société à poursuivre son activité, et, plus précisément, pourrait contraindre la Société à :

- cesser de vendre ou d'utiliser certains de ses produits ;
- acquérir le droit d'utiliser les droits de propriété intellectuelle à des conditions onéreuses ; ou
- changer la conception, retarder le lancement ou même abandonner certains de ses produits.

Les demandes de brevet en Europe et aux États-Unis ne sont généralement publiées que 18 mois après la date de priorité figurant sur la demande et, en outre, aux États-Unis, certaines demandes ne sont pas publiées avant l'octroi d'un brevet. De plus, aux États-Unis, si la législation vient de changer, la notion de droit au brevet pour toutes les demandes de brevet déposées avant mars 2013, est liée à la notion de premier inventeur, qui repose sur la date de conception de l'invention, tandis que dans d'autres pays, le droit au brevet est accordé au premier déposant d'une demande de brevet. La nouvelle législation prévoit aux États-Unis que le droit appartienne désormais au premier inventeur déposant avec des règles nouvelles. Par conséquent, la Société ne peut pas garantir que des tiers ne seront pas en mesure d'être considérés comme premier inventeur ou premier inventeur déposant d'une invention couverte par ses brevets américains et ses demandes de brevet en instance aux États-Unis. Si tel est le cas, la Société pourrait devoir conclure des contrats de licences avec des tiers (sous réserve que ces licences soient elles-mêmes disponibles), modifier certaines de ses activités ou certains de ses procédés de fabrication, ou développer ou acquérir des technologies différentes.

La Société est confrontée à des risques similaires pour ses marques commerciales.

La Société compte également sur sa technologie, ses procédés de fabrication, son savoir-faire et ses données confidentielles non brevetées, qu'elle protège par le biais d'engagements de confidentialité signés par ses employés, ses consultants et certains de ses sous-traitants. La Société ne peut pas garantir que ces engagements seront toujours respectés, que la Société disposera de voies de recours en cas de rupture de tels engagements ou que lesdites informations confidentielles ne seront pas divulguées à des tiers ou développées de façon indépendante par des concurrents. La Société ne peut également pas garantir que, malgré les mesures mises en place, un consultant ou un employé ne réclamera pas des droits sur une invention découverte dans le cadre d'une mission réalisée par la Société.

La survenance de l'une quelconque de ces situations concernant l'un des brevets ou droits de propriété intellectuelle de la Société pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société.

4.3. RISQUES JURIDIQUES

La responsabilité de la Société peut être engagée en cas de dommage généré par un de ses produits

L'utilisation, à bon ou à mauvais escient, des produits de la Société lors d'études de faisabilité, d'essais cliniques, ainsi que la vente, la promotion et l'utilisation de produits futurs y afférents, risquent d'exposer la Société à des actions en responsabilité.

Des plaintes peuvent être déposées et des poursuites judiciaires peuvent être intentées contre la Société par des patients, des autorités réglementaires, des laboratoires pharmaceutiques ou d'autres tiers utilisant ou vendant des produits de la Société. La Société ne peut pas garantir que ses polices d'assurances en vigueur seront suffisantes pour protéger la Société contre de telles poursuites. Si la Société, ses sous-traitants ou ses autres partenaires voyaient leur responsabilité engagée (même en cas de poursuites ne donnant pas lieu à condamnation), ou s'il s'avérait impossible d'obtenir ou de maintenir en vigueur des polices d'assurances appropriées à un prix acceptable ou d'obtenir une autre protection, cela pourrait affecter significativement le développement et, à un stade ultérieur, la commercialisation des produits de la Société et avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats, la réputation ou le développement de la Société.

4.4. RISQUES RÉGLEMENTAIRES

4.4.1. Risques liés à l'environnement réglementaire

L'obtention des autorisations préalables à toute commercialisation est incertaine.

A ce jour, aucun des produits de la Société, y compris son produit le plus avancé ERYASP™/GRASPA®, n'a encore reçu d'AMM de la part d'une quelconque autorité administrative. La Société ne peut être assurée qu'elle recevra les autorisations nécessaires pour commercialiser l'un quelconque de ses produits. La Société ainsi que ses produits sont soumis à de nombreuses dispositions législatives ou réglementaires très rigoureuses et à des contrôles de la part des autorités administratives compétentes, notamment de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en France de la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis et de la European Medicines Agency (EMA) pour l'Europe. Les exigences réglementaires applicables sont connues mais sujettes à modification. Tout manquement à ces obligations de conformité peut entraîner des sanctions, y compris des amendes, ordonnances, sanctions civiles refus d'autorisation de mise sur le marché, retards, suspension ou retrait d'autorisations, saisie ou rappel de produits, restriction d'emploi et poursuites pénales.

Pour obtenir une autorisation de commercialisation pour l'un quelconque de ses produits, la Société doit démontrer, par de longs et multiples essais cliniques coûteux et à l'issue incertaine, que l'utilisation de ses produits est sans danger pour l'homme et efficace. Si la Société n'était pas en mesure de respecter son calendrier de développement ou si elle ne parvenait pas à mener à bien les essais cliniques de ses produits dans les délais prévus, ses activités, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient en être affectés défavorablement de manière significative.

La capacité de la Société à obtenir une autorisation de commercialisation pour ses produits dépendra de plusieurs facteurs, au rang desquels figurent les suivants :

- la possibilité de poursuivre le développement de ses produits qui, à l'exception d'ERYASP™/GRASPA®, sont actuellement dans des phases cliniques précoces ou de faire passer ses produits actuellement en développement préclinique à un stade clinique ;
- le fait que seule ou avec des partenaires éventuels, elle parvienne à mener à bien, et dans les délais impartis, les essais cliniques, avec les ressources et dans les conditions prévues initialement ;
- le fait que les essais de la Société démontrent l'innocuité et l'efficacité de ses produits ; ainsi qu'un bénéfice/risque positif pour le patient
- l'obtention de résultats cliniques plus prometteurs que ceux de ses concurrents.
- les résultats des essais cliniques, bien que positifs, ne répondent pas aux critères réglementaires applicables ;
- la Société ne peut pas faire valoir auprès de l'autorité compétente sur un territoire les résultats d'essais cliniques conduits dans un autre pays ou sur d'autres candidat-médicaments ;
- la Société est contrainte d'effectuer des essais cliniques supplémentaires demandés par les autorités réglementaires ; et
- les concurrents de la Société annoncent les résultats d'essais cliniques ayant pour conséquence la modification des critères d'évaluation utilisés par les autorités réglementaires compétentes.
- la capacité de la Société à obtenir les autorisations d'essais cliniques dans les territoires concernés dans les délais prévus dans le plan de développement.

De plus, des produits de la Société déjà approuvés pourraient se révéler peu sûrs et être retirés du marché, ou produire des effets dans le temps différents de ceux initialement prévus, ce qui pourrait limiter ou rendre impossible leur commercialisation.

Pour obtenir l'autorisation de commercialiser ses produits sur un territoire donné, la Société doit démontrer qu'ils répondent aux critères de qualité, de sécurité et d'efficacité définis par les autorités compétentes dans les indications ciblées.

Si la Société n'obtient pas l'autorisation de commercialisation d'un produit sur un territoire donné, elle ne pourra pas vendre le produit en question pour l'indication ciblée dans le territoire concerné. De plus, un refus

d'autorisation de mise sur le marché sur l'un des territoires clefs pour la Société pourrait avoir une influence négative sur l'autorité en charge de délivrer les autorisations de mise sur le marché dans un autre territoire clef.

Dès lors, si la Société n'obtenait pas l'autorisation de commercialiser ses produits sur un territoire donné, cela aurait un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.4.2. Risques liés à la réglementation sur la collecte d'échantillons humains

La collecte d'échantillons humains est strictement encadrée

ERYTECH et ses collaborateurs respectent les réglementations en vigueur sur la collecte d'échantillons humains. Ces réglementations requièrent, dans certains cas, l'obtention de l'accord du patient, la préservation de la confidentialité de son identité, l'approbation des tests cliniques par des comités (hospitaliers) d'éthique et/ou d'autres comités de surveillance et, le cas échéant, la délivrance de certaines autorisations réglementaires.

Si ERYTECH et ses collaborateurs venaient à manquer à leurs obligations de respecter ces réglementations ou si les réglementations en question venaient à être modifiées de manière défavorable, les projets et activités de recherche et de développement d'ERYTECH ainsi que son calendrier en la matière pourraient être pénalisés.

4.4.3. Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des soins de santé

Les conditions de détermination du prix et du taux de remboursement des produits de la Société constitueront un facteur clef du succès commercial de la Société.

Le succès commercial de la Société dépendra, en partie, du niveau de remboursement de ses produits par les organismes de santé publique, les assureurs privés, les organismes de gestion intégrée des soins de santé et tout autre organisme.

Aucune garantie n'existe sur les modalités de remboursement qui seront appliquées aux produits de la Société, ni sur le caractère suffisant d'un tel remboursement.

Si les produits de la Société n'obtenaient pas un niveau de remboursement raisonnable, leur acceptation par le marché pourrait se trouver affectée de manière défavorable.

Par ailleurs, l'effet de mesures législatives ou réglementaires visant à maîtriser ou réduire les dépenses de santé ou à réformer les programmes de soins de santé pourrait se traduire par des prix de vente moins élevés pour les tests et produits proposés par la Société. Un niveau de prix faible pour les produits concernés limiterait la capacité de la Société à générer un chiffre d'affaires en ligne avec leur potentiel, tel qu'aujourd'hui estimé par la Société.

4.4.4. Risques liés aux statuts réglementaires de la Société

Le maintien des statuts requis pour fabriquer et commercialiser les produits de la Société est incertain.

A ce jour, la Société détient le statut d' « Etablissement Pharmaceutique de Fabrication » et celui d' « Etablissement Pharmaceutique d'Exploitation ». La Société ne peut être assurée qu'elle ou que ses partenaires conserveront ces statuts nécessaires pour fabriquer et commercialiser l'un quelconque de ses produits. La Société ainsi que ses produits sont soumis à de nombreuses dispositions législatives ou réglementaires très rigoureuses et à des contrôles de la part des autorités administratives compétentes, notamment de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) de la FDA et de l'EMA. Les exigences réglementaires applicables sont connues mais sujettes à modification. La Société doit démontrer qu'elle répond aux critères de qualité et de sécurité définis par les autorités compétentes.

Tout manquement à ces obligations de conformité peut entraîner des sanctions, y compris des amendes, ordonnances, sanctions civiles refus d'autorisation de mise sur le marché, retards, suspension ou retrait d'autorisations, saisie ou rappel de produits, restriction d'emploi et poursuites pénales.

Si la Société ou ses partenaires ne maintiennent pas ces statuts, elle ou ils ne pourront pas fabriquer et/ou vendre le produit en question dans le territoire concerné, cela aurait un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.5. RISQUES FINANCIERS

4.5.1. Risques liés aux pertes historiques et prévisionnelles

La Société a un historique de pertes d'exploitation, pertes qui pourraient perdurer.

La Société a enregistré des pertes comptables et fiscales depuis le début de ses activités en 2004. Au 31 Décembre 2013, les pertes cumulées s'élevaient à 30,2 millions d'euros en normes comptables IFRS. Ces pertes d'exploitation résultent principalement d'investissements dans des frais de recherche et dans des coûts de développement pour la réalisation des études précliniques et des essais cliniques. La Société anticipe de nouvelles pertes d'exploitation substantielles pour les prochaines années au fur et à mesure que ses activités de recherche et développement, d'études précliniques et d'essais cliniques se poursuivront. A la date d'enregistrement du Document de Référence, ni ERYASP™/GRASPA® ni aucun autre de ses produits n'ont généré de chiffre d'affaires.

La rentabilité de la Société dépendra de sa capacité à développer, produire et commercialiser avec succès ses produits. Les ressources financières propres de la Société proviendront, dans un proche avenir, des premières ventes d'ERYASP™/ GRASPA®, de versements effectués par ses partenaires dans le cadre d'accords de distribution en place ou d'accords de licence liés au développement de nouveaux produits et/ou à l'utilisation de la plate forme de recherche.

Des financements complémentaires par subventions publiques ou via des associations privées sont également possibles. La Société n'anticipe pas de revenus consécutifs à la vente de produits autres que ERYASP™/GRASPA® à moyen terme. En cas d'absence ou de retard conséquent d'AMM sur ce produit, elle pourrait même ne vendre aucun produit à court moyen ou long terme.

4.5.2. Risques lié aux financements complémentaires incertains

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

Les phases ultimes de développement des produits de l'industrie biotechnologique et biopharmaceutique nécessitant des investissements croissants, les besoins de financement de la Société continueront à augmenter à mesure que la Société investira pour développer des produits existants et nouveaux. La Société considère cependant que ses capacités d'autofinancement seront suffisantes pour couvrir ses besoins de financement à moyen terme, soit jusqu'en 2016, année où les revenus de la Société seront suffisants à assurer son activité. Ces besoins de financement, autre que les frais structurels concernent les essais cliniques que la Société a prévu de mener (se référer à la section 6.5 et 6.7 et 6.8) ainsi que les dépenses à engager dans les programmes de recherche aidés par Oséo (se référer à la section 9.3). La Société pourrait toutefois avoir besoin de lever de façon anticipée des fonds supplémentaires en raison de divers facteurs, tels que :

- des opportunités imprévues de développement de nouveaux produits prometteurs ou d'acquisition de technologies ou d'autres activités ;
- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés par la Société pour le développement de nouveaux produits et pour l'obtention des AMM indispensables ;
- des coûts exposés par la Société pour déposer, maintenir et défendre des brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- des coûts exposés par la Société pour répondre aux développements technologiques et du marché, pour conclure et maintenir en vigueur des accords de collaboration et pour assurer la fabrication et la commercialisation efficaces de ses produits ; et
- l'incapacité de la Société à établir des accords de collaboration dans les délais envisagés.

La Société compte une trésorerie disponible de 15,1 millions d'euros à fin décembre 2013 couvrant ses besoins sur plus d'un an.

4.5.3. Risque de crise financière majeure

La Société peut se retrouver liée à des événements majeurs, conjoncturels et extérieurs à son activité, son existence. Un risque financier systémique ayant une probabilité non négligeable de dysfonctionnement tout à fait majeur peut provoquer une grave dégradation -sinon de la paralysie- de l'ensemble du système financier sur la totalité d'une filière économique, sur une vaste zone géographique voire à l'échelon planétaire.

Une crise de cette ampleur aurait un effet défavorable significatif sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.5.4. Risque de dilution

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants, administrateurs et employés, la Société a émis ou attribué des bons de souscription d'actions. La Société pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou l'attribution de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital de la Société.

Toute attribution ou émission complémentaires d'actions ou autres instruments financiers donnant accès au capital entraînerait une dilution, potentiellement significative, pour les actionnaires de la Société.

4.6. RISQUES SOCIAUX ET FISCAUX

4.6.1. Risques liés au dispositif fiscal CIR

La Société bénéficie de financements publics auxquels l'ensemble des entreprises innovantes ont accès, en particulier le crédit d'impôt-recherche (« CIR »). Les dépenses de recherche éligibles au CIR incluent notamment des salaires et traitements, des consommables, des prestations de services sous-traitées à des organismes de recherche agréés (publics ou privés), et des frais de propriété intellectuelle.

La créance sur le Trésor Public que représente le CIR est mobilisée lors du premier trimestre de l'exercice suivant.

Seuls les projets de recherche (et les dépenses associées) remplissant les critères d'éligibilité au crédit d'impôt recherche au sens de l'article 244 quater B du Code général des Impôts (CGI) ouvrent droit au dispositif de crédit d'impôt recherche.

De part sa nature même, son objet social, et son « pipeline » de projets en préclinique et clinique, la société est confiante dans son éligibilité au dispositif du CIR. Par ailleurs, la société a elle-même obtenu en 2013 le renouvellement de son agrément du Ministère de la recherche et de l'Enseignement Supérieur.

Enfin, la Société a fait l'objet d'une vérification de comptabilité par l'Administration Fiscale portant sur le CIR 2010, 2011 et 2012, le risque étant donc éteint pour ces années ainsi que les années antérieures par prescription.

La Société estime que les éventuelles conséquences financières de contrôles fiscaux ultérieurs pourraient remettre en cause et/ou freiner le développement de la Société.

4.6.2. Risques liés à la fluctuation des taxes sur les médicaments

Le déficit de certains systèmes nationaux de mutualisation et de prise en charge du coût des médicaments a conduit et pourrait conduire les pouvoirs publics dans certains pays à imposer des taxes sur les activités des entreprises exploitant des médicaments. L'introduction de telles taxes ou leur augmentation pourrait avoir un impact négatif sur l'activité et la rentabilité de la Société.

4.6.3. Risques liés aux modifications de la législation fiscale ou sociale

Les sources de risques fiscaux sont multiples. Si l'on écarte le risque lié à la violation délibérée de la loi fiscale (risque légal ou d'illégalité), les risques peuvent être courants ou non courants ; ils peuvent être d'origine externe ou interne comme ils peuvent être liés aux personnes, aux processus opérationnels, à la technologie ou aux procédures de gestion fiscale de l'entreprise.

La fiscalité constitue aussi un aspect du risque de marché en tant qu'élément de coût et de la formation du prix.

Risque de transaction

Chaque transaction rencontre l'impôt. Plus la transaction est complexe, plus elle peut générer des incertitudes fiscales et, par conséquent, des risques fiscaux. Plus la transaction est non courante, non routinière, plus elle expose à des risques spécifiques.

La Société n'est cependant pas spécifiquement concernée par ce risque au regard de la situation actuelle.

Risque de situation

Le risque fiscal dépend de son impact et de sa probabilité de survenance. La probabilité de survenance dépend de l'action ou de la réaction de l'administration fiscale face à une situation. Ainsi, cette probabilité est plus élevée lorsque l'entreprise se trouve dans certaines situations génératrices en elle-même d'un fort attrait du contrôle fiscal telle que l'entreprise générant un crédit chronique de TVA ou d'IS notamment lors des premières demandes de restitution.

La Société n'est cependant pas spécifiquement concernée par ce risque en l'absence de nouveaux éléments fiscaux particuliers, à l'heure actuelle.

Risque opérationnel

Généralement, les opérations répétitives supportent mal les incertitudes, car une incertitude qui pèse sur les activités courantes peut avoir des conséquences en termes de risques élevés. Les risques opérationnels impliquent tous les services et toutes les personnes concernées par la fiscalité et non uniquement la fonction fiscale de l'entreprise (approvisionnement, transit, comptabilité des stocks, personnel, trésorerie et finances, commercial, facturation, livraison, transport, investissement, comptabilité, etc...). Une bonne formation et une bonne documentation des personnes concernées et une bonne communication entre toutes les parties impliquées par les opérations ayant un impact fiscal direct constitue un dispositif clef pour la gestion des risques fiscaux opérationnels.

La Société ne considère pas être concernée par ce risque, à l'heure actuelle dans la mesure où la communication interne et l'intervention des Commissaires aux Comptes garantissent une bonne application des règles fiscales.

Risque de rétroactivité à la loi

Une bonne technique de conformité fiscale consiste à se tenir informé et à tenir compte de la doctrine administrative ou, encore mieux, à obtenir l'agrément ou l'accord de l'administration fiscale sur l'approche retenue pour la résolution d'une difficulté fiscale. Le risque est d'autant plus grand que la législation fiscale comme sociale peut s'avérer être rétroactive dans le temps et être génératrice de surcoût pour la société (par ex. la fiscalité des BSPCE).

La Société ne considère pas que sa fiscalité actuelle peut particulièrement être sujette à un risque de rétroactivité fiscale.

Risques comptables

La comptabilité, en tant qu'outil de centralisation, de synthèse et d'assiette fiscale, constitue la principale base du contrôle fiscal et, par conséquent, de base aux contentieux fiscaux. La comptabilité incarne aussi les options de la direction qui ont une conséquence fiscale (théorie de l'affectation, dégrèvement physique, choix des méthodes comptables, etc...). La comptabilité apparaît donc comme étant l'outil de formalisation des options jugées offrir une opportunité pour l'entreprise. Des procédures efficaces de saisie et d'imputation, d'analyse et de justifications comptables et de rapprochements comptabilité-fiscalité sont de nature à réduire

les risques fiscaux d'origine comptable. La Société ne considère pas que sa comptabilité est porteuse de risque à l'heure actuelle, de part la stabilité du personnel et des logiciels dédiés, ainsi que son encadrement par le Comité d'Audit et des Commissaires aux Comptes.

Les risques de management

Peu d'entreprises documentent et formalisent leur gestion du risque fiscal. Dans ce cas, le principal risque réside dans le fait que la gestion du risque fiscal se trouve sous la responsabilité des dirigeants qui en ont la charge. Si ces personnes quittent l'entreprise, il y a un risque de relève difficile et surtout de perte de la capacité de saisir les opportunités pendant la période de relève. Le recours à des conseils externes, en plus des compétences internes, offre un certain confort de stabilité et de continuité et, du moins, une assistance pour une relève plus facile.

La Société n'est cependant pas spécifiquement concernée par ce risque à l'heure actuelle vue la stabilité de son management ainsi que de ses conseils externes.

Risque de réputation

Une défaillance fiscale grave peut porter une atteinte à la réputation d'une entreprise, de ses dirigeants, de son personnel et de ses auditeurs.

Etant donné ses expositions aux risques sus-cités, la Société ne se considère pas être exposée, à l'heure actuelle, à un risque de réputation particulier.

4.7. RISQUES DE MARCHÉ

4.7.1. Risque de liquidité

La Société est structurellement déficitaire depuis sa création. Les flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles de la Société ont été respectivement de +0,6 million d'euros au 31 décembre 2012 et -6,5 millions d'euros au 31 décembre 2013.

Historiquement, la Société a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres sous forme d'augmentations de capital et d'émission d'obligations convertibles. L'augmentation de capital liée à l'introduction en bourse en mai 2013 permet à la Société d'assurer sa continuité d'exploitation sur plusieurs années. De même, le budget 2014 voté au Conseil d'Administration en janvier 2014 implique une visibilité à plus d'un an de l'activité.

Les échéances contractuelles résiduelles des passifs financiers s'analysent comme suit (y compris les paiements d'intérêts) :

en euros	2013			
	Valeur comptable	Flux de trésorerie contractuels		
		Total	A moins d'1 an	1 an à 5 ans
Emprunts	15 000	(15 000)	(15 000)	-
Avances conditionnées	693 669	(701 000)	(115 000)	(586 000)
Dettes financières liées aux crédits baux	303 217	(303 217)	(82 841)	(220 376)
Obligations convertibles	-	-	-	-
Découverts bancaires	-	-	-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 421 436	(1 421 436)	(1 421 436)	
Total	2 433 322	(2 440 653)	(1 634 277)	(806 376)

Toutes les obligations convertibles ont été converties lors de l'introduction en bourse de la société en mai 2013.

en euros	2012			
	Valeur comptable	Flux de trésorerie contractuels		
		Total	A moins d'1 an	1 an à 5 ans
Emprunts	30 000	(30 000)	(15 000)	(15 000)
Avances conditionnées	759 953	(816 000)	(115 000)	(701 000)
Dettes financières liées aux crédits baux	158 649	(158 649)	(84 933)	(73 716)
Obligations convertibles	10 151 228	(9 000 000)		(9 000 000)
Découverts bancaires				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 274 244	(1 274 244)	(1 274 244)	
Total	12 374 074	(11 278 893)	(1 489 177)	(9 789 716)

Les 9 M€ de flux de trésorerie contractuels correspondent aux flux de trésorerie sur les obligations convertibles détenues par des fonds d'Idinvest Partners et par Auriga Venture III (valeur nominale de 4 M€, prime de non conversion de 2 M€ et intérêts dus à échéance 3 M€).

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir. La trésorerie nette disponible au 31 mars 2014 s'élève à 12,7 millions d'euros.

4.7.2. Risque de taux de change

La Société utilise l'euro comme devise de référence dans le cadre de ses activités d'information et de communication financière. Cependant, une part significative, de l'ordre de 10% des dépenses d'exploitation, est libellée en dollars américains (bureau de représentation à Philadelphie, collaborations en matière de production de lots cliniques avec l'American Red Cross, consultants pour élaboration d'essais cliniques aux États-Unis, collaborations diverses autour de tests et de projets cliniques aux États-Unis). À ce jour, la Société n'a pas opté pour des techniques actives de couverture, et n'a pas eu recours à des instruments financiers dérivés à cette fin. Des fluctuations de change défavorables entre l'euro et le dollar difficilement prévisibles pourraient affecter la situation financière de la Société. La dépendance va augmenter car la société va mener des essais cliniques aux États-Unis et à plus long terme vendre sur ce marché. La société optera pour des techniques de couverture de change.

Les dépenses en US Dollars se sont élevées à 556 547 \$ lors de l'exercice comptable 2013. Les contrevaleurs enregistrées en comptabilité se sont élevées à 420 094 € au gré des saisies des factures et des fluctuations de cours. Ce qui représente une parité moyenne annuelle de 1,3248 \$ pour 1€.

4.7.3. Risque de taux d'intérêt

L'exposition de la Société au risque de taux d'intérêt concerne principalement les équivalents de trésorerie et les titres de placement.

Ceux-ci sont composés exclusivement de Comptes à Terme. Les variations de taux d'intérêt ont une incidence directe sur le taux de rémunération de ces placements lors de leurs renouvellements, ainsi que sur les flux de trésorerie générés. Ces instruments financiers sont mobilisables à échéance au plus un mois.

Au cours de l'année 2013, une variation de 10 points de base des taux d'intérêt n'aurait pas eu d'incidence significative sur le résultat de l'exercice.

4.8. RISQUE DE VOLATILITÉ

Le cours des actions de la Société est susceptible d'être affecté par une volatilité importante.

Le cours de l'action de la Société est susceptible d'être affecté par une volatilité importante. Outre la réalisation des risques décrits au présent chapitre, 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.

Les facteurs suivants pourraient notamment avoir une influence significative sur le cours de l'action :

- une évolution défavorable des conditions de marché propres au secteur d'activité de la Société ;
- des annonces de la part de la Société, de ses concurrents de concurrents ou d'autres sociétés ayant des activités similaires et/ou des annonces concernant le marché des biotechnologies, y compris celles portant sur la performance financière et opérationnelle ou les résultats scientifiques de ces sociétés
- des variations des prévisions ou des perspectives de la Société ou de ceux de ses concurrents d'une période à l'autre,
- des évolutions concernant les brevets ou droits de propriété intellectuelle de la Société ou ceux de ses concurrents,
- l'évolution du contexte politique, économique et monétaire international, et notamment des évolutions défavorables de l'environnement réglementaire applicable dans les pays ou les marchés propres au secteur d'activité de la Société ou à la Société elle-même ;
- 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 ; et
- des annonces portant sur le périmètre des actifs de la Société (acquisitions, cession, etc.).

Par ailleurs, les marchés boursiers connaissent d'importantes fluctuations qui ne sont pas toujours en rapport avec les résultats et les perspectives des sociétés dont les actions y sont négociées. De telles fluctuations de marché ainsi que la conjoncture économique pourraient donc également affecter de manière significative le prix de marché des actions de la Société.

4.9. ASSURANCE 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 ses impératifs de consommation de trésorerie et ses activités.

Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurances de la Société s'est élevé à 79 893 euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013, 30 056 euros en 2012 et 25 725 euros en 2011.

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

Police	Assureur	Risques couverts	Principales caractéristiques	Expiration
Homme-clef	April	Décès, Invalidité absolue et définitive pour Pierre-Olivier Goineau, Yann Godfrin Décès pour Gil Beyen.	Plafond de garantie de 500 000 euros par personne.	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.
Responsabilité Civile Exploitation	Chubb	Activités garanties : - Développement d'une nouvelle génération de médicaments en matière de pathologies graves, des indications orphelines ou des sous-populations de patients dans les domaines de l'hématologie, du cancer	Tous dommages confondus y compris corporels : 7.500.000 euros par sinistre avec les sous-limitations prévues au contrat Défense Pénale – Recours : 30.000 euros par litige	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.

Police	Assureur	Risques couverts	Principales caractéristiques	Expiration
		et des maladies métaboliques. - Encapsulation des molécules thérapeutiques dans les globules rouges - Développement d'un pipeline de solutions thérapeutiques innovantes basées sur sa technologie propriétaire et son expertise des propriétés physiologiques des érythrocytes		
Multirisques Entreprise	COVEA RISKS	Adresse du risque : 60 Avenue Rockefeller 69008 LYON	Incendie et risques annexes Dégâts des eaux : Matériel – mobiliers- effets et objets personnels : garantis à hauteur de 1.800.000 euros Catastrophes naturelles Dommages électriques Recours des voisins et des tiers Bris de Glace Vol Bris de Machines Tous risques Informatiques et bureautiques Assurance automatique sur investissement Frais et pertes consécutifs Pertes d'Exploitation risques directs, Bris de Machines et Dommages électriques Impossibilité d'accès	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.
Responsabilité Civile des Dirigeants et des mandataires sociaux	Chubb	Responsabilité civile des dirigeants sociaux.	Frais de comparution Conjoint collaborateur Aide psychologique Amendes civiles Frais de constitution de caution pénale Réclamation pour faute non séparable Réclamation contre la personne morale administrateur Frais de gestion de crise Montant maximum global par période d'assurance : 5.000.000 euros	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.

Police	Assureur	Risques couverts	Principales caractéristiques	Expiration
			avec les sous-limitations prévues au contrat	
Marchandises Transportées	Chubb	<p>Les marchandises consistent notamment en :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ERYASP™/GRASP A® - ENHOXY® <p>Garantie Monde entier A l'exclusion des expéditions en provenance ou à destination des pays suivants :</p> <p>Afghanistan, Birmanie, Irak, Iran, Cuba, Corée du Nord, Soudan et tous pays en guerre</p>	<p>Transport terrestre et aérien</p> <p>Garanties complémentaires :</p> <p>Emballages et conditionnements</p> <p>Chargement et déchargement</p> <p>Colis non délivrés</p> <p>Marchandises en retour et réexpéditions</p> <p>Température dirigée</p> <p>Destruction</p> <p>Exclusion : rouille, oxydation, rayures diverses, dérangements internes</p>	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.
Automobile	COVEA FLEET	L'ensemble des collaborateurs en mission pour un total de 10 000 km maximum par an.	<p>Responsabilité civile automobile</p> <p>Défense pénale et recours</p> <p>Dommages tous accidents, vol et tentative de vol,</p> <p>Incendie</p> <p>Bris de glace</p> <p>Bagages et objets personnels</p> <p>Dommages corporels du conducteur</p>	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.
Déplacements professionnels	Chubb	Missions effectuées par 5 personnes pour le compte du souscripteur.	<p>Accidents corporels</p> <p>Assistance</p> <p>Voyages d'affaires</p> <p>Sureté des personnes</p>	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.
Essais cliniques	HDI Gerling	Couvre la responsabilité civile de la Société en tant que promoteur de recherche biomédicale. Le montant des garanties souscrites pour les essais dépendent du nombre d'essais entrepris, de leur localisation et du nombre de sujets y participant.	Montant fixé par patient et par protocole en fonction de chaque programme d'essai clinique.	—
Essais cliniques	CHUBB	Couvre la responsabilité civile de la Société en tant que promoteur de recherche biomédicale aux Etats-Unis	Montant maximum global par période d'assurance : 10.000.000 \$	_

Compte tenu de l'absence de chiffre d'affaires de la Société, cette dernière n'a pas encore souscrit des polices d'assurance couvrant les risques de perte d'exploitation.

La Société ne peut garantir qu'elle sera toujours en mesure de conserver, et le cas échéant d'obtenir, des couvertures d'assurance similaires à un coût acceptable, ce qui pourrait la conduire, notamment au fur et à mesure de son développement, à accepter des polices d'assurance plus onéreuses et à assumer un niveau de risque plus élevé. Par ailleurs, l'occurrence d'un ou de plusieurs sinistres importants, même s'ils sont couverts par ces polices d'assurances, pourrait sérieusement affecter l'activité de la Société et sa situation financière compte tenu de l'interruption de ses activités pouvant résulter d'un tel sinistre, des délais de remboursement par les compagnies d'assurance en cas de dépassement des limites fixées dans les polices et enfin en raison du renchérissement des primes qui s'en suivrait.

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 ou le développement de la Société.

Compte tenu des perspectives de la Société, et notamment des activités aux Etats-Unis en cours et à venir, tels que décrits à la section 6.7 du Document de référence, la Société anticipe que le montant de ses primes d'assurances devrait croître tout en restant peu significatif par rapport au montant de ses dépenses de recherche et développement, de ses pertes annuelles et de la valeur de ses actifs.

4.10. FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES

Dans le cours normal de ses activités, la Société n'est impliquée dans aucune procédure juridictionnelle. A la connaissance de la Société, il n'existe pas de litige ou arbitrage ou précontentieux ayant eu dans un passé récent ou étant susceptible d'avoir dans le futur une influence significative sur la situation financière, les résultats, l'activité et le patrimoine de la Société.

5. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIÉTÉ

5.1. HISTOIRE ET ÉVOLUTION DE LA SOCIÉTÉ

5.1.1. Raison sociale, nom commercial et siège social de la Société

La dénomination sociale de la Société est ERYTECH Pharma S.A.

Le siège social de la Société est situé Bâtiment Adénine, 60 Avenue Rockefeller, 69008 LYON

Le numéro de téléphone de la Société est le 04.78.74.44.38

Le site internet de la Société répond à l'adresse suivante : www.ERYTECH.com

5.1.2. Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

La Société est immatriculée au registre du commerce et des Sociétés de Lyon sous le numéro 479 560 013.

Le code APE de la Société est 7211Z et son numéro SIRET est le 479 560 013 000 19.

5.1.3. Date de constitution, durée et transformation de la Société

ERYTECH a été constituée sous la forme d'une société par actions simplifiée, suivant acte sous-seing privé à Lyon en date du 26 octobre 2004. ERYTECH a été transformée en société anonyme à directoire et conseil de surveillance suivant décision de l'Assemblée générale extraordinaire de la Société en date du 29 septembre 2005. L'Assemblée Générale du 2 avril 2013 a modifié, sous condition suspensive de l'introduction en bourse de la Société, son mode de gouvernance, afin d'instaurer un Conseil d'administration en lieu et place du Directoire et du Conseil de surveillance.

La durée de la Société est fixée à 99 ans à compter de son immatriculation au registre du commerce et des Sociétés, sauf cas de dissolution ou de prorogation.

5.1.4. Forme juridique de la Société et législation applicable

La Société est une société anonyme de droit français soumise aux dispositions du Code de Commerce.

5.1.5. Exercice social

L'exercice social, d'une durée de 12 mois, commence le 1^{er} janvier et se termine le 31 décembre de chaque année.

5.1.6. Historique

Les deux co-fondateurs d'ERYTECH, le Dr Yann Godfrin (Ingénieur Biomédical de l'Université de Compiègne, Docteur en Sciences de la vie et de la santé - Université de Nantes, Master en stratégie et méthodes en développement clinique - Université de Lyon) et M. Pierre-Olivier Goineau (Maîtrise et DEA de Sciences de Gestion, Master en management des industries pharmaceutiques - IAE Lyon), se sont rencontrés en 2003, au travers du réseau des entrepreneurs de biotechnologie de Lyon, BioTuesday.

Le Dr Yann Godfrin est à cette époque le Président et Directeur R&D d'Hemoxymed Europe, la filiale d'Hemoxymed Inc basée aux Etats-Unis, société développant des technologies autour du globule rouge. Il

avait auparavant travaillé en consultant auprès de BioAlliance (FR0010095596 - BIO) et Ingénieur Développement chez Hémosystem (Systèmes de détection de contamination pour les produits sanguins).

M. Pierre-Olivier Goineau est, au même moment, consultant sénior en stratégie au sein de KPMG Entreprises, référent national du secteur « santé, sciences de la vie ». Il avait auparavant été Gérant majoritaire de sa propre société de conseil en développement et financement de projets internationaux.

Tous les deux souhaitent créer une entreprise spécialisée dans le développement de produits thérapeutiques dans des indications orphelines.

Convaincus de leur complémentarité, ils décident de mettre leurs compétences en commun, biologie, technologie, développement préclinique et clinique pour le Dr Yann Godfrin, management positionnement stratégique et marketing, financements publics et privés pour M. Pierre-Olivier Goineau.

2004

ERYTECH a démarré son activité en mars au sein de l'incubateur Créalys, un des plus reconnus dans le domaine des sciences de la vie en France, avec le soutien financier du Conseil Régional Rhône-Alpes. Une première collaboration de R&D est signée avec le Centre Léon Bérard de Lyon, un centre de recherche réputé contre le cancer en Europe. Le projet « ERYTECH Pharma » a été Lauréat du prix du Ministère de la Recherche dans la catégorie Création et a perçu 40.000euros de subvention. En août, la Société a déposé son premier brevet sur la technologie d'encapsulation.

La Société ERYTECH est constituée en octobre et s'est installée dans la pépinière BioParc Lyon-Laennec. Les co-fondateurs ont réalisé un tout premier tour de table auprès de *Business Angels*. La Société s'est entourée également d'experts scientifiques externes.

ERYTECH a obtenu le statut de Jeune Entreprise Innovante.

2005

ERYTECH a été Lauréat du Prix du Ministère de la Recherche dans la catégorie « Développement » et a obtenu une subvention de 450 000 euros. Elle a obtenu de plus un premier soutien financier significatif de l'Agence Nationale de la Recherche et du Cancéropole Lyon Rhône-Alpes Auvergne.

En octobre, l'AFSSAPS (devenue l'ANSM) a autorisé la réalisation du premier essai clinique d'ERYTECH: une phase I/II dans le traitement de la Leucémie Aigue Lymphoblastique avec GRASPA®.

Fort de ce premier succès, la Société a levé 750 000 euros auprès de ses actionnaires, de Cap Décisif, d'Amorçage Rhône Alpes, et de deux nouveaux business angels du secteur de la santé.

Deux nouveaux brevets liés à de nouveaux candidats-produits ont été déposés.

2006

ERYTECH a débuté l'ouverture des centres d'investigations cliniques pour réaliser son premier essai dans la leucémie: plus de vingt centres ont été ouverts dans toute la France rassemblant la plupart des leaders d'opinion français traitant des patients enfants et adultes atteints de leucémies aigües lymphoblastiques.

ERYTECH a obtenu de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) la classification de son produit en médicament (« Medicinal Product »), sa première Orphan Drug Designation (ODD) pour GRASPA® dans le traitement de la leucémie aigue lymphoblastique, et le statut « SME ».

ERYTECH a obtenu une subvention importante de 450 000 euros de la part d'Oséo pour financer le développement de GRASPA®.

La Société a accéléré son développement avec une levée de fonds de 12 Meuros auprès des actionnaires historiques, d'AGF Private Equity (devenu IDInvest Partners), Auriga Partners et Axa Private Equity.

2007

L'année 2007 a été une année de structuration, d'organisation et de renforcement d'équipe en vue de préparer les challenges futurs :

La Société s'est installée dans un nouveau bâtiment du site du Bioparc Laennec à Lyon et a débuté les travaux de son unité de production afin de maîtriser sa technologie au niveau industriel et ses coûts de production.

L'équipe s'est enrichi d'un Directeur Médical, d'un Directeur Réglementaire, d'un Directeur Assurance-Qualité et a augmenté son nombre de chercheurs ; elle a compté 14 personnes en fin d'année.

Les autorités sanitaires belges ont donné leur autorisation pour traiter des patients en Belgique dans le cadre de la phase I/II déjà autorisée en France.

En parallèle, le travail de l'équipe de R&D a permis l'identification de nouveaux candidats-produits.

2008

Europe :

ERYTECH a inclus en début d'année son dernier patient de l'étude clinique de phase I/II débutée en 2006.

L'unité de production de Lyon est achevée en fin d'année et a répondu aux critères réglementaires les plus exigeants. Cette unité peut produire pour les essais cliniques comme pour les usages commerciaux.

La Société a reçu de nouveaux soutiens financiers de l'Agence Nationale de la Recherche et du Cancéropôle Lyon Rhône Alpes (CLARA). Oséo a confirmé également son engagement près de la société par une aide remboursable de 735 000 euros finançant la phase I clinique de GRASPA® dans le cancer du Pancréas.

Etats-Unis :

Les résultats très prometteurs de l'étude ont été présentés oralement lors du Congrès Annuel de la Société Américaine d'Hématologie (ASH) de San Francisco. ERYTECH a présenté ses résultats scientifiques à New York et à Las Vegas.

2009

Europe :

L'Unité de production d'ERYTECH a obtenu, après audit et inspection par l'AFSSAPS (devenue l'ANSM), la classification « Établissement Pharmaceutique », validant son niveau de sécurité sanitaire conformément aux règles de l'EMA.

Peu de temps après, la certification Iso 9001:2008 est délivrée par SGS à ERYTECH, validant l'organisation qualité mise en place dans tous les départements conformément à la politique d'excellence souhaitée par les dirigeants.

Les résultats de la phase clinique I/II ont permis à ERYTECH de poursuivre son développement clinique et d'obtenir de l'AFSSAPS (aujourd'hui l'ANSM) les autorisations de débuter deux nouvelles phases cliniques dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) :

Une phase clinique de type II pour traiter en première ligne les patients adultes de plus de 55 ans,

Une phase clinique de type II/III pour traiter les patients enfants et adultes de moins de 55 ans en rechute.

ERYTECH a obtenu également de l'AFSSAPS l'autorisation de débuter un essai clinique de phase I pour tester GRASPA® chez des patients atteints du cancer du Pancréas. L'Agence Européenne du Médicament a accordé un deuxième statut Orphan Drug Designation à GRASPA® dans le cancer du Pancréas.

Le Ministère de la Recherche a accordé un nouveau soutien financier à la Société, sous la forme d'une subvention accordée par l'ANR.

ERYTECH a déposé son 10^{ème} brevet.

Etats-Unis :

ERYTECH s'est établi au sein du Science Center de Philadelphie, un des plus importants cluster santé des Etats Unis. Peu après, la Société a signé deux accords avec l'American Red Cross qui est la plus importante banque de sang au monde :

Un accord de fourniture de Globules Rouges issus de donneurs américains ;

Un accord de sous-traitance prévoyant la mise à disposition de locaux cGMP basé à Philadelphie, conforme à la réglementation FDA et de personnels dédiés pour produire GRASPA[®] aux Etats-Unis.

Cette étape majeure a préparé la réalisation d'essais cliniques aux USA et a renforcé considérablement la visibilité des actions d'ERYTECH auprès des compagnies américaines.

2010

Europe :

ERYTECH a poursuivi ses trois études cliniques en parallèle. La Société a terminé en fin d'année, en avance sur son prévisionnel, le recrutement du dernier patient de son étude de phase II dans le traitement avec GRASPA[®] des patients de plus de 55 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique.

La Société a employé 36 personnes à fin 2010.

Etats-Unis :

La FDA a accordé le statut Orphan Drug Designation à GRASPA[®] dans le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique, offrant des avantages comparables à la désignation européenne sur le territoire américain.

La Société a signé un accord de collaboration R&D avec le MD Anderson Cancer Center de Houston afin de développer un test compagnon permettant de détecter les patients atteints de cancer qui pourraient être traités avec GRASPA[®].

2011Europe :

ERYTECH a recruté son dernier patient de sa phase I dans le cancer du pancréas.

La Société a conclu un accord de partenariat avec le Groupe Teva (entreprise cotée au NASDAQ en TLV:TEVA) pour commercialiser GRASPA® en Israël (*Voir également les chapitres 6 et 22 du Document de référence*).

ERYTECH a signé un contrat long terme de fourniture d'asparaginase avec le laboratoire pharmaceutique allemand medac GmbH.

ERYTECH a été retenue par plusieurs Congrès d'Hématologie internationaux pour présenter oralement les résultats précliniques prometteurs d'un nouveau projet de produit dans le traitement de la Drépanocytose.

Etats-Unis :

ERYTECH a soumis à la FDA un dossier IND afin de démarrer une étude clinique de phase I avec GRASPA® pour traiter en première ligne de traitement chez les patients adultes de plus de 40 ans atteints de Leucémie Aigue Lymphoblastique avec comme investigateur principal le Professeur Richard Larson (Chicago), Chairman du groupe Leucémie de l'adulte au sein du CALGB (plus important groupe coopérateur traitant de la leucémie et du cancer aux Etats-Unis).

2012

Gil Beyen est devenu consultant de la Société puis Président du Conseil de Surveillance en août. Gil Beyen a été co-fondateur et administrateur de TiGenix N.V.(NYSE Euronext Brussels: TIG), une société européenne de thérapie cellulaire avec un produit approuvé et des essais cliniques avancés.

Europe :

La Société a obtenu une aide de 7 millions d'euros, dont 4,9 millions d'euros en avances remboursables et 2,1 millions en subventions (se référer à la section 22.1 pour les modalités de ce contrat) qui seront versées au fur et à mesure du développement entre 2012 et 2019, dans le cadre du projet TEDAC, projet de recherche et développement ayant vocation à traiter les cancers résistants à la radio/chimiothérapie en association avec d'autres sociétés et organismes (Diaxonhit, l'Inserm, l'Université Paris-Diderot et l'AP-HP).

A terme l'objectif serait d'offrir une solution englobant un test prédictif de réponse au traitement, une ou plusieurs thérapies enzymatiques adaptées, ainsi qu'un test de suivi de l'efficacité thérapeutique.

L'Unité de production d'ERYTECH a obtenu le statut « Établissement Exploitant ».

La Société a reçu un avis favorable de la part du Comité des médicaments orphelins de l'EMA (l'Agence Européenne des médicaments) concernant la désignation de médicament orphelin à son produit expérimental ENHOXY® pour le traitement de la drépanocytose.

La Société a signé un accord de partenariat avec Orphan Europe (groupe Recordati) pour le développement et la commercialisation de GRASPA® dans 38 pays européens pour traiter les enfants et les adultes atteints de leucémie aigue lymphoblastique et de leucémie aigue myéloïde (LAM) (*Voir également les chapitres 6 et 22 du Document de référence*).

Etats-Unis :

Les échanges avec la FDA se sont poursuivis en vue du démarrage d'une phase clinique dans la leucémie aiguë lymphoblastique avec ERYASP™.

2013

Le 30 avril 2013, la Société a réussi remarquablement son introduction en bourse sur le compartiment C du marché réglementé NYSE Euronext Paris, en levant au-delà du montant visé de 15Meuros en étendant sa levée à 17,7Meuros.

Le 6 mai 2013, la Société a modifié son mode de gouvernance, afin d'instaurer un Conseil d'administration en lieu et place du Directoire et du Conseil de Surveillance et a nommé Mr Gil Beyen Président Directeur Général, anciennement Président du Conseil de Surveillance.

Europe :

Le comité d'experts indépendants (Data Safety Monitoring Board ou DSMB) en charge de surveiller l'étude clinique de Phase II/III de GRASPA® chez l'adulte et l'enfant en rechute dans la LAL s'est tenu et a rendu un avis favorable quand à la poursuite de cet essai clinique en phase III selon le protocole original avec un effectif total de 80 patients.

L'Union Européenne a accordé le statut de médicament orphelin à GRASPA® dans la LAM. L'ANSM a accordé à ERYTECH le droit de commencer une étude de Phase IIb dans la LAM. ERYTECH a inclu son premier patient le 11 mars, conformément au calendrier annoncé.

Le comité d'experts indépendants (Data Safety Monitoring Board ou DSMB) en charge de surveiller l'étude clinique de Phase IIb de GRASPA® dans la LAM a rendu un avis favorable quant à la poursuite de cet essai clinique après évaluation de la tolérance du produit chez les 30 premiers patients.

Etats-Unis :

La FDA a accordé à ERYTECH le droit de démarrer une phase Ib avec ERYASP™ dans la LAL.

L'USPTO a délivré le brevet protégeant la technologie d'ERYTECH lui accordant une exclusivité jusqu'en 2029 avec une possibilité d'extension en 2034.

Au plan international, la société a déposé deux nouvelles demandes de brevet.

2014Europe :

La société a annoncé le lancement d'une étude de Phase II dans le cancer du pancréas avec son produit ERYASP™.

ERYTECH a obtenu l'autorisation de plusieurs pays européens pour son étude LAM lui permettant d'élargir le recrutement de ses patients.

La Société a annoncé l'ajout d'un nouveau candidat-médicament « Affameurs de tumeurs », ERY-MET, à son portefeuille en oncologie.

USA :

Les principaux centres de recrutements de patients sont ouverts : Chicago, Duke, Columbus.

La Société a créé une filiale « Erytech Pharma, Inc » aux USA le 9 avril 2014.

Au plan financier, la Société a accueilli de nouveaux actionnaires suite à une opération de reclassement auprès d'institutionnels européens et d'investisseurs américains spécialisés dans le domaine de la santé.

Au plan international, la Société a déposé une nouvelle demande de brevet.

5.2. INVESTISSEMENTS

5.2.1. Principaux investissements réalisés depuis 2012

Toutes les dépenses de recherche et développement cliniques étant comptabilisées en charges jusqu'à l'obtention des autorisations de mises sur le marché, les principaux investissements des deux derniers exercices sont essentiellement relatifs au site de production aujourd'hui Établissement Pharmaceutique et au laboratoire de R&D, et de manière plus accessoire au matériel informatique et de bureau.

au 31.12 en k€	2012	2013
Acquisition (cession) d'immobilisations		
- Immobilisations incorporelles	(1)	9
- Immobilisations corporelles	12	276
- Immobilisations financières	3	3
Total Acquisition (cession) d'immobilisations	14	289

5.2.2. Principaux investissements en cours de réalisation

Depuis le début de l'exercice 2014, les investissements réalisés sont de même nature et d'un ordre de grandeur comparable à ceux de la période présentée.

5.2.3. Principaux investissements envisagés

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

6. APERCU DES ACTIVITES

6.1. PRÉSENTATION GÉNÉRALE

ERYTECH a été fondée en 2004 pour développer et mettre sur le marché des thérapies innovantes pour les leucémies aiguës et autres cancers pour lesquels les besoins médicaux restent insatisfaits. L'approche innovante d'ERYTECH consiste à agir sur l'environnement de la tumeur et à l'« affamer » de sorte que les cellules cancéreuses ne puissent plus avoir accès aux facteurs de croissance qui leur sont nécessaires pour vivre et proliférer.

Le produit phare d'ERYTECH, ERYASP™/GRASPA®², se positionne dans le traitement des leucémies aiguës, un cancer du sang et de la moelle osseuse, dont la prolifération est rapide et qui nécessite un traitement urgent. Les deux formes les plus fréquentes sont la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et la leucémie aiguë myéloïde (LAM), en fonction des cellules à l'origine de la maladie. Chaque année environ 50 000 patients sont diagnostiqués avec une leucémie aiguë en Europe et aux Etats-Unis.

ERYASP™/GRASPA® dispose de résultats cliniques convaincants obtenus dans plusieurs essais cliniques et est en phase finale de développement clinique en vue d'une obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe. Sur la base de ces résultats, ERYTECH a conclu deux partenariats de distribution pour les marchés européens et israéliens avec les sociétés internationales Orphan Europe (Groupe Recordati) et le Groupe Teva.

ERYASP™/GRASPA®, développé sur la base de la technologie propriétaire d'ERYTECH, consiste en une enzyme, la L-asparaginase, encapsulée dans des globules rouges. La L-asparaginase est une arme essentielle dans le traitement des leucémies aiguës. Cette enzyme possède la propriété de pouvoir supprimer

² La marque GRASPA® a été licenciée à Orphan Europe (Groupe Recordati) pour la commercialisation du produit dans la LAL et la LAM en Europe.

l'approvisionnement des cellules leucémiques en asparagine, une substance naturellement présente dans le sang qui leur est indispensable pour leur croissance. Ce traitement à base de L-asparaginase, provoquant la mort des cellules cancéreuses, a démontré son efficacité chez les enfants atteints de LAL, qui pour la quasi-totalité entrent en rémission et ont une probabilité de guérison importante. Néanmoins son usage est considérablement limité par ses effets secondaires importants (réactions allergiques et immunitaire, trouble de la coagulation, pancréatites par exemple). Les cliniciens ne peuvent pas l'administrer à la plupart des patients adultes et seniors qui ne peuvent pas le tolérer.

Les ventes des traitements existants à base de L-asparaginase sont estimées à environ 190 M€³ en Europe et aux Etats Unis mais ne représentent qu'une fraction d'un marché beaucoup plus vaste, encore sous-exploité et qui pourrait représenter un milliard⁴ d'euros. Plus de 80% des ventes actuelles de L-asparaginase sont réalisées chez l'enfant atteint de LAL. Les autres patients leucémiques, à savoir les adultes et seniors atteints de LAL ainsi que tous les patients atteints de LAM (soit plus de 80% des patients atteints de leucémies aigues), n'ont pas ou peu accès à ces médicaments car trop fragiles pour les supporter.

Grâce à l'encapsulation de l'asparaginase dans le globule rouge sur base de la technologie propriétaire d'ERYTECH, ERYASP™/GRASPA® est uniquement positionné pour fournir une solution à l'important besoin médical non satisfait de ces patients fragiles. La membrane du globule rouge empêche les interactions entre le corps et la L-asparaginase ce qui permet de protéger le corps des effets secondaires de la L-asparaginase et dans le même temps d'éviter que le système immunitaire élimine la L-asparaginase entraînant ainsi une diminution de son efficacité. La L-asparaginase encapsulée réalise pleinement son objectif de détruire l'asparagine en circulation dans le sang car cette dernière est aspirée à l'intérieur du globule rouge par un phénomène naturel. Le globule rouge opère comme un bioréacteur circulant dans le sang et détruisant l'asparagine qui pourrait nourrir les cellules leucémiques.

ERYASP™/GRASPA® a le potentiel de devenir un médicament de référence dans le traitement des leucémies aigües: ERYASP™/GRASPA® permet aux patients fragiles qui n'ont pas aujourd'hui la possibilité, en raison de leur état de santé général et des effets secondaires induits, d'être traités avec de la L-asparaginase, et qui de ce fait ont des chances de survie réduites. Pour les patients capables de recevoir les traitements actuels à base de L-asparaginase, ERYASP™/GRASPA® offrira une alternative efficace avec un profil de tolérance considérablement amélioré.

ERYTECH est en phase finale d'études cliniques pour GRASPA® dans la LAL et dispose de résultats convaincants en termes d'efficacité et de tolérance dans: (a) les résultats d'une étude de Phase I/II chez des enfants et adultes atteints de la LAL en rechute, (b) les résultats d'une phase II réalisée auprès de patients âgés de plus de 55 ans atteints de la LAL et (c) la confirmation au niveau de la sécurité de l'étude de Phase II/III (en cours chez des adultes et enfants en rechute). Ces études sous-tendent à terme la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) au niveau européen.

En novembre 2012, ERYTECH a signé un accord de commercialisation avec Orphan Europe, filiale spécialisée dans les médicaments orphelins du Groupe Recordati, un groupe pharmaceutique européen de premier plan réalisant un chiffre d'affaires de 942M€ en 2013, pour distribuer GRASPA® dans 38 pays européens. Grâce à la mise en place de ce partenariat, GRASPA® pourra être commercialisé efficacement dès l'obtention des autorisations nécessaires dans tous les pays d'Europe et ERYTECH percevra aux termes de l'accord une partie substantielle des profits réalisés. ERYTECH a, également, signé un partenariat avec le Groupe Teva, un des grands laboratoires pharmaceutiques mondiaux, pour distribuer GRASPA® en Israël. La société dispose d'une unité de production basée à Lyon et qualifiée « Etablissement Pharmaceutique » et « Etablissement Exploitant », qui permet d'adresser les marchés européen et israélien.

ERYTECH développe de nouvelles indications possibles pour ERYASP™ en dehors du domaine des leucémies. Des premiers résultats précliniques et cliniques suggèrent que ERYASP™ pourrait également être efficace contre certaines tumeurs solides pour lesquels les options thérapeutiques sont aujourd'hui réduites. ERYTECH a lancé une étude de phase II dans le cancer du pancréas dont le coût est financée par les fonds levés lors de l'introduction en bourse.

³ Source : Jazz Pharmaceuticals et ERYTECH

⁴ Se référer aux sections 6.4 et 6.5

En outre, la Société possède un pipeline étoffé de produits ciblant des maladies orphelines qui constituent à moyen et long terme des relais de croissance pour la société et/ou des options de partenariats. À plus long terme, la technologie d'ERYTECH peut encapsuler différentes molécules ou principes actifs à l'intérieur de globules rouges et pourrait permettre de développer de nouveaux médicaments, notamment en oncologie, avec des profils d'efficacité et de toxicité considérablement améliorés et donc par voie de conséquence une amélioration de la survie et de la qualité de vie des patients.

ERYTECH possède les atouts nécessaires pour s'établir comme une société de biotechnologie mature avec des revenus provenant d'accords de partenariat portant sur la distribution d'un médicament aux portes du marché et un pipeline d'indications et de produits prometteur :

- **Un concept thérapeutique unique pour lutter contre le cancer : « Affamer les tumeurs »**

Les traitements qui agissent sur l'approvisionnement des cellules tumorales en oxygène ou en nutriments constituent une des armes pour lutter efficacement contre le cancer et sont complémentaires des approches qui peuvent éventuellement cibler directement les cellules cancéreuses. Ces médicaments provoquent la mort des cellules tumorales par asphyxie ou privation d'éléments nutritifs. ERYTECH développe des nouvelles thérapies enzymatiques innovantes capables d'affamer les tumeurs et permettant la prise en charge de cancers non radio/chimio sensibles. En particulier, le traitement à base de L-asparaginase prive les cellules leucémiques d'asparagine, un acide aminé essentiel à leur croissance et survie. Supprimer cet acide aminé de l'environnement métabolique est un enjeu clef dans la lutte contre les leucémies mais également de certains autres cancers.

- **Un premier marché ciblé à fort potentiel : Les leucémies aigües**

ERYTECH se positionne dans le traitement des leucémies aigües qui sont la majorité des formes de leucémies et représente environ 50 000 nouveaux cas diagnostiqués par an en Europe et aux Etats-Unis. Les besoins médicaux sont considérables compte tenu du pronostic très défavorable de ce cancer pour la plupart des patients. Les enfants atteints de LAL, qui représentent environ 12% des nouveaux cas des leucémies aigües, bénéficient d'un taux de survie à 5 ans de plus de 90% grâce au traitement à base de L-asparaginase. L'ensemble des autres patients, les adultes et les seniors, et les patients en rechute ne peuvent typiquement pas supporter ce traitement, malgré les efforts faits depuis des dizaines d'années pour l'adapter, et ont des chances de survie à 5 ans entre 10% et 20%, soit un des taux les plus faibles toutes formes de cancers confondus. Les traitements existants à base de l'asparaginase génèrent des ventes estimées à environ 190 M€, largement chez les enfants, mais le marché potentiel est estimé à plus d'un milliard d'euros en Europe et aux Etats-Unis.

- **Des résultats cliniques convaincants pour GRASPA® : Efficacité et tolérance**

ERYTECH prévoit de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour GRASPA® dans la LAL auprès de l'agence européenne (EMA) début 2015 sur la base d'une étude réalisée auprès de patients atteints de LAL de plus de 55 ans et de deux études (dont une en cours) chez les patients adultes et pédiatriques en rechute. ERYTECH a validé avec l'EMA que ces études peuvent constituer la base du dossier de demande d'AMM. La première étude, chez les enfants et adultes atteints de la LAL en rechute, a démontré la tolérance du produit et a permis d'identifier la meilleure dose. Elle a aussi démontré qu'une injection de GRASPA® résulte dans la même déplétion d'asparagine que 8 injections de la forme libre de la L-asparaginase. Elle a été suivie d'une étude de Phase II/III dans le même type de patients. Cette étude est en cours et aujourd'hui en fin de recrutement. L'étude de Phase II/III a, sur la base des analyses intermédiaires effectuées par un Comité de Surveillance Indépendant (Data Safety Monitoring Board - DSMB), déjà confirmé la tolérance du produit et la pertinence de l'étude. La troisième étude est une étude de Phase II chez les patients atteints de la LAL de plus de 55 ans. Cette étude a démontré que dans la catégorie de patients fragiles qui ne peuvent être traités avec la L-asparaginase en induction, GRASPA® était bien toléré et entraînait une rémission complète de 77% des patients terminant leur induction avec une survie médiane d'environ 16 mois.

Fort de ces résultats, ERYTECH a débuté une étude clinique dans la LAM qui, si les résultats sont positives, permettra d'étendre l'indication de GRASPA® à ces patients une fois le médicament sur le marché.

- **Des partenariats marketing forts : Orphan Europe (Groupe Recordati) et le Groupe Teva**

ERYTECH a conclu deux accords de partenariats majeurs pour la commercialisation de GRASPA® dans 38 pays européens avec Orphan Europe (Groupe Recordati) et en Israël avec le Groupe Teva. Grâce au caractère innovant de GRASPA®, sa capacité à répondre à des besoins médicaux non satisfaits et de son avancée dans le développement clinique, ERYTECH a été en mesure d'obtenir des termes favorables, en particulier en matière de partage des profits futurs (représentant jusqu'à 45% du prix de ventes). Ces deux partenaires disposent de capacités commerciales reconnues et pourront promouvoir efficacement GRASPA® sur leurs territoires respectifs. En particulier, Recordati à travers sa filiale Orphan Europe est un spécialiste des maladies orphelines et collaborera avec ERYTECH sur l'approche réglementaire pour optimiser la mise sur le marché de GRASPA®. L'accord avec Orphan Europe (Groupe Recordati) prévoit en particulier un paiement à la signature de 5 M€, la participation aux coûts de développement de GRASPA® dans la LAM, des paiements futures jusqu'à 37,5 M€ sous réserves d'atteintes d'objectifs réglementaires et commerciaux, et ERYTECH recevra un paiement pour le produit livré et des redevances sur les ventes réalisées par Orphan Europe (Groupe Recordati) avec GRASPA®, pour un total jusqu'à 45% du prix de vente.

Séparément, une autre société du Groupe Recordati a souscrit des obligations qui ont été converties en une participation au capital d'ERYTECH pour une valeur de 5 M€ au moment de l'introduction en bourse.

- **Des conditions idéales pour accéder au marché : Le statut de médicament orphelin, la pratique médicale existante et un besoin médical attendu**

ERYASP™/GRASPA® a obtenu le statut de médicament orphelin dans la LAL et dans la LAM en Europe et aux Etats-Unis. ERYTECH tirera donc avantage d'une procédure de mise sur le marché avec des délais plus courts et des coûts réduits, et bénéficiera d'une exclusivité de commercialisation postérieure à l'obtention de l'AMM sur le produit pendant 7 et 10 ans, respectivement aux Etats-Unis et en Europe. Le traitement à base de L-asparaginase est inclus dans quasiment tous les protocoles de chimiothérapie européens et américains depuis les années 1970 pour les patients pédiatriques atteints de LAL. ERYASP™/GRASPA® s'insérera ou s'ajoutera dans la pratique médicale existante. De ce fait, ERYTECH anticipe donc une adoption rapide d'ERYASP™/GRASPA®. Par ailleurs ce sont les mêmes cliniciens qui traitent les patients atteints de LAM et dans cette indication GRASPA® capitalisera sur l'expérience clinique de ces prescripteurs. La commercialisation d'ERYASP™/GRASPA® nécessitera des moyens promotionnels et commerciaux raisonnables compte tenu du positionnement de spécialité du médicament (prescripteurs clairement identifiés et relativement peu nombreux, traitement hospitalier ou en centre de soins spécialisés).

- **Une technologie protégée et industrialisée : Statut d'Etablissement Pharmaceutique Exploitant**

La technologie d'encapsulation d'ERYTECH est protégée internationalement par 13 familles de brevets déposées tant sur les procédés que sur les produits. ERYTECH a industrialisé avec succès son procédé de telle sorte à produire, de façon reproductible, fiable et économique à grande échelle, des érythrocytes chargés, quelle que soit la caractéristique initiale et l'origine des globules rouges utilisés. A la date du présent Document de référence, plus de 350 poches d'ERYASP™/GRASPA® ont d'ores et déjà été produites et transfusées lors des six essais cliniques menés par ERYTECH. L'unité de production d'ERYTECH opère selon les normes les plus strictes de production pharmaceutique, de qualité et de traçabilité. La Société a obtenu le statut d'« Etablissement Pharmaceutique » et « Etablissement Exploitant » par l'ANSM, afin de produire GRASPA® pour le marché européen et israélien. Les capacités de production actuelles sont suffisantes pour couvrir les besoins des différents essais cliniques programmés et les premières années de commercialisation. La marge brute d'ERYASP™/GRASPA® est parfaitement en ligne avec les standards de l'industrie pharmaceutique.

- **Opportunité de développer ERYASP™ aux Etats-Unis : Lancement du programme clinique**

Les Etats-Unis représentent un marché quasiment équivalent à celui en Europe en termes de nombre de patients atteints de leucémies aigües et constituent pour ERYASP™ la poursuite naturelle de son développement. La Société a finalisé ses discussions avec la « Food and Drug Administration » (FDA) et a obtenu l'autorisation de démarrer un essai clinique de Phase Ib chez les patients adultes atteints de LAL et âgés de plus de 40 ans. La Société s'appuie sur les études déjà menées en Europe. ERYTECH estime que le développement aux Etats-Unis d'ERYASP™ pourrait permettre de viser une mise sur le marché à horizon 2019 et évaluera les opportunités de partenariat aux différentes étapes clé du programme de développement

clinique dans la LAL et la LAM. ERYTECH a mis en place un partenariat étroit avec l'American Red Cross de Pennsylvanie (Philadelphie, USA) pour produire, sous la supervision de la Société, les lots nécessaires aux études cliniques.

- **Un pipeline prometteur : Tumeurs solides**

Il a été démontré que l'asparagine est également un facteur de croissance pour plusieurs autres types de cancers. En partenariat avec le MD Anderson Cancer Center (Houston, USA), un des hôpitaux le plus reconnus au monde pour le traitement du cancer, ERYTECH a analysé différents types de tumeurs solides et a identifié que l'asparaginase pourrait efficacement permettre de combattre des tumeurs solides. La première base du développement d'ERYASP™ dans des tumeurs solides a été réalisée avec une étude de phase I positive qui démontre la bonne tolérance au produit même à des doses élevées. La prochaine étape est l'initiation d'une phase II dans le cancer du pancréas, dont les premiers patients seront recrutés durant l'année 2014. De plus, la plateforme technologique d'ERYTECH est polyvalente et ouvre de nombreuses possibilités pour développer de nouveaux médicaments. La démonstration de l'efficacité de la technologie a principalement été réalisée avec la L-asparaginase mais il est possible d'encapsuler au sein du globule rouge d'autres enzymes, molécules ou protéines. Le programme TEDAC a permis d'identifier un nouveau candidat-médicament : ERY-MET

- **Une caution scientifique et médicale forte : 7 grands experts mondiaux**

ERYTECH s'est entourée dans son conseil scientifique et médical d'experts américains et européens de renommée internationale en particulier dans le domaine de l'oncologie et des leucémies. En plus de leur rôle actif pour optimiser la stratégie d'ERYTECH, leur opinion dans la communauté scientifique et médicale contribuera à promouvoir l'adoption d'ERYAP/GRASPA® dans les hôpitaux et les centres de soins spécialisés.

- **Une équipe expérimentée et très complémentaire**

ERYTECH est dirigée par Gil Beyen, Président Directeur Général de la Société doté d'une forte expertise en développement international et en partenariats pharmaceutiques, et ses deux co-fondateurs Pierre-Olivier Goineau, Vice-Président et Directeur Général Délégué et entrepreneur et industriel confirmé dans le secteur de la santé, et Yann Godfrin, Directeur Général Délégué, Directeur Scientifique, biologiste et expert scientifique et en hématologie dans le développement de produits de santé et l'industrialisation des procédés. La Société s'appuie sur une équipe talentueuse de 40 professionnels avec des horizons et des compétences variés, complémentaires et totalement en adéquation avec les objectifs de développement d'ERYTECH.

- **Un intérêt fort et croissant de l'industrie pharmaceutique pour les médicaments orphelins**

L'intérêt des laboratoires pharmaceutiques pour les maladies orphelines et rares n'a cessé de croître depuis le milieu des années 2000 et la dernière décennie a ainsi été la plus productive pour le développement de ces médicaments. Plusieurs grands laboratoires mondiaux comme Pfizer, GSK et Sanofi, et de nombreux groupes pharmaceutiques de taille intermédiaire, tels que, Recordati, Swedish Orphan Biovitrum ou Shire ont créé des divisions spécialisées en maladies orphelines et rares et/ou fait de ces dernières un axe stratégique majeur. Par voie de conséquence, les transactions dans ce domaine, sous formes d'acquisitions ou d'accords de partenariat, se sont multipliées. En particulier, le marché de la L-asparaginase a connu à lui seul 3 transactions : le rachat d'OPI (France) par EUSA (UK) pour 100 M€ en 2007, le rachat d'un portefeuille de produits d'Enzon (US) par Sigma Tau (Italie) pour 327 M\$ en 2009 et l'acquisition d'EUSA par Jazz Pharmaceuticals (US) pour 700 M\$ en 2012 (voir section 6.11 pour plus de détails). Dans ce contexte, ERYTECH a créé une valeur stratégique importante avec ERYASP™/GRASPA® et sa plateforme technologique.

6.2. INTRODUCTION SUR LE TRAITEMENT DU CANCER

Le traitement du cancer repose principalement sur la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicaux, avec notamment la chimiothérapie. Chaque cancer est spécifique et les techniques utilisées dépendent du type de cancer, du stade auquel il a été découvert et du patient et de son état général. Elles peuvent également se combiner pour donner de meilleurs résultats.

La chirurgie et l'irradiation sont efficaces en tant que traitement local et traitement loco-régional. Les traitements médicaux permettent de réduire le volume de la tumeur primitive et/ou de s'attaquer aux cellules disséminées dans l'organisme mais également de réduire le risque de rechute après un traitement loco-régional.

La chimiothérapie est un pilier du traitement des cancers et consiste à mettre en œuvre un ensemble de plusieurs médicaments possédant des mécanismes d'actions différents et qui associés et administrés de manière coordonnée permettent de combattre efficacement les cellules cancéreuses. Les médicaments et les doses utilisés dépendent d'un grand nombre de paramètres dont le type de cancer et le profil de patient.

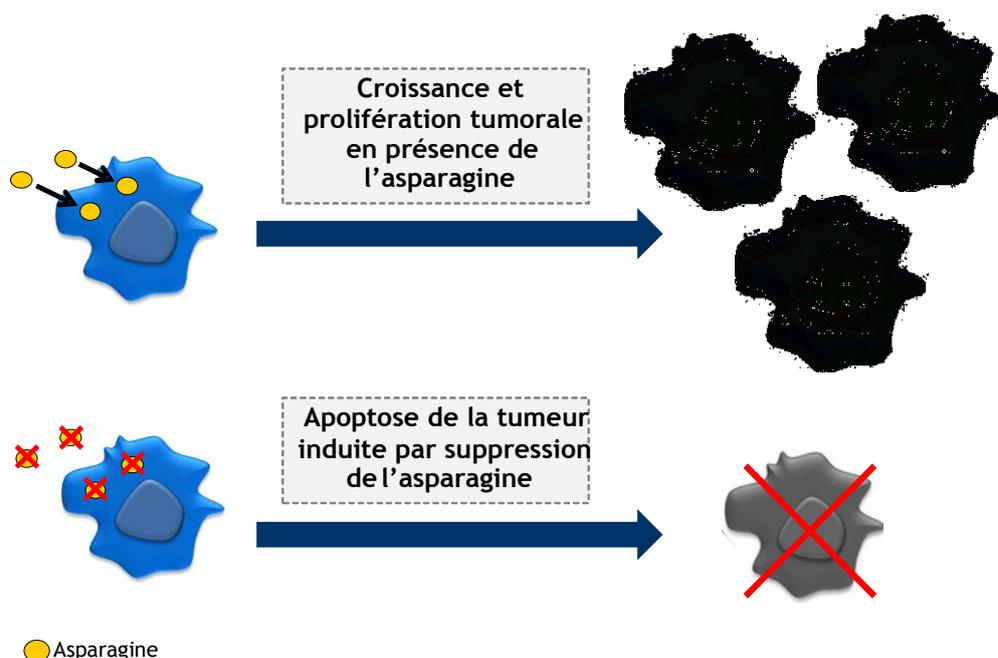
Ces médicaments agissent en altérant le mécanisme de reproduction de la cellule cancéreuse. En effet, les cellules cancéreuses se reproduisent continuellement sans contrôle et peuvent être détruites par des médicaments sélectifs, agissant à différentes étapes du cycle de reproduction des cellules. Cependant, dans une cure de chimiothérapie, certaines cellules normales (cellules de la peau, des muqueuses, du sang...), également en cours de reproduction, sont atteintes. C'est la raison pour laquelle ces traitements sont associés à d'importants effets secondaires.

Au sein des cocktails de chimiothérapie, les thérapies dites ciblées, développées grâce aux progrès de la recherche notamment dans la compréhension des mécanismes de fonctionnement de la cellule cancéreuse, ont pris une part de plus en plus importante. Ces médicaments permettent une action ciblée qui épargne les cellules saines et sont donc potentiellement plus efficaces et moins toxiques. Ils peuvent être classés en 3 grandes familles:

- Les médicaments intervenant à un niveau précis du développement de la cellule tumorale, par exemple dans la transduction des signaux qui demandent à la cellule de se multiplier ou en commandant la mort de la cellule cancéreuse (apoptose).
- Les traitements qui permettent de stimuler et de diriger les réactions immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses pour les détruire (ex : vaccins dits thérapeutiques).
- Les traitements qui agissent sur l'approvisionnement des cellules tumorales en oxygène ou en nutriments. Ces médicaments asphyxient ou affament les tumeurs. Il existe, par exemple, des médicaments qui empêchent la tumeur de détourner le système sanguin à ses fins et créer des vaisseaux sanguins propres qui vont l'alimenter directement (angiogénèse).

ERYTECH se positionne sur cette dernière catégorie de traitement et développe des nouvelles thérapies enzymatiques innovantes capables d'affamer les tumeurs et permettant la prise en charge de cancers non radio/chimio sensibles. En particulier, le traitement à base de L-asparaginase prive les cellules leucémiques d'asparagine, un acide aminé essentiel à leur croissance et survie. Supprimer cet acide aminé de l'environnement métabolique est un enjeu clef dans la lutte contre les leucémies mais également de certains autres cancers.

Illustration du principe « Affamer la tumeur »



6.3. LES LEUCÉMIES AIGÜES : UN BESOIN MÉDICAL INSATISFAIT IMPORTANT

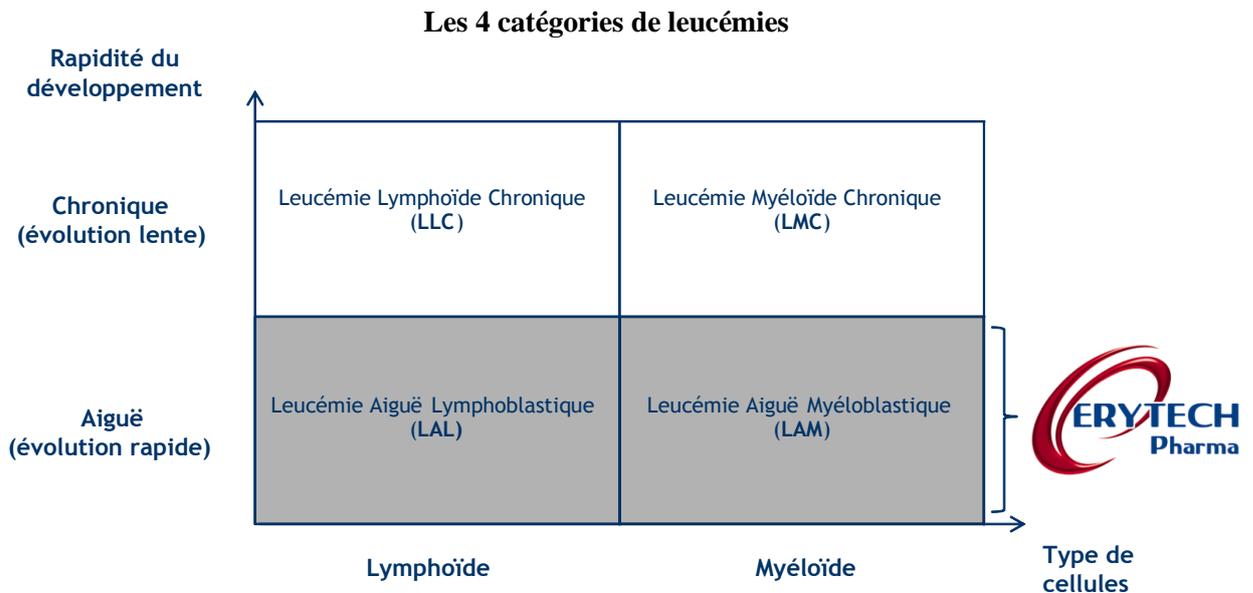
6.3.1. Un cancer des cellules de la moelle osseuse

La leucémie est un cancer des cellules de la moelle osseuse parfois appelée cancer du sang du fait de la production des cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes) dans la moelle osseuse. La leucémie est caractérisée par une prolifération anormale et excessive de cellules précurseurs des globules blancs qui, en l'absence de traitement, envahissent la moelle osseuse puis le sang.

Les leucémies sont catégorisées en fonction de leur rapidité d'évolution et du type de cellules qui prolifèrent:

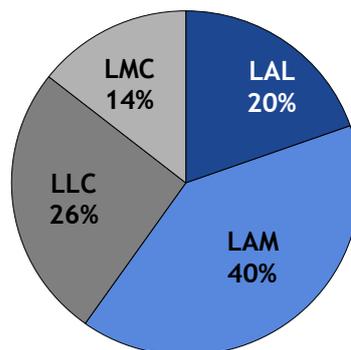
- La leucémie aiguë (LA) est caractérisée par une prolifération rapide de cellules anormales de la moelle osseuse et nécessite un traitement urgent. La leucémie chronique (LC) a une prolifération lente avec une tolérance clinique des cellules cancéreuses et avec une évolution qui peut se faire sur des mois à des années.
- La lignée de cellules cancéreuses peut être soit des précurseurs lymphoïdes (qui, à l'état normal, participent à la défense de l'organisme et forment les globules blancs) à l'origine des leucémies lymphoblastiques soit des cellules myéloïdes pour des leucémies myéloblastiques.

En combinant ces deux critères et comme le montre le schéma ci-dessous, il existe donc quatre types de leucémies et ERYTECH s'est positionnée exclusivement sur les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et myéloblastiques (LAM), pour lesquelles le pronostic vital des patients est rapidement engagé.



Les leucémies aiguës représentent environ 60% des cas de leucémies et les leucémies chroniques environ 40% comme l'illustre le graphique suivant.

Répartition des cas de leucémies par type cellulaire



Source : Etude PETRI

6.3.2. Un nombre croissant de patients dans le monde

Chaque année environ 50 000 patients sont diagnostiqués avec une leucémie aiguë en Europe et aux Etats-Unis.

Environ 10 000 nouveaux cas de patients atteints de LAL sont diagnostiqués en Europe⁵ (EU27) par an et 6 000 aux Etats-Unis⁶, ce qui correspond avec une incidence ajustée par l'âge estimée à environ 2 nouveaux cas par an sur 100 000 personnes⁷.

⁵ Rodrigues-Abreu et al., Annals of Oncology, 2007

⁶ Siegel et al., CA Cancer J Clin, 2013

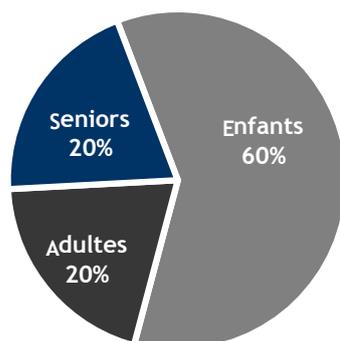
⁷ Dores et al, Blood 2010; SEER Cancer Statistics

La LAM a une incidence ajustée par l'âge approximativement deux fois plus importante soit environ 4 nouveaux cas par an sur 100 000 personnes, représentant approximativement 19 000 nouveaux cas en Europe⁸ et 15 000 aux Etats-Unis⁹.

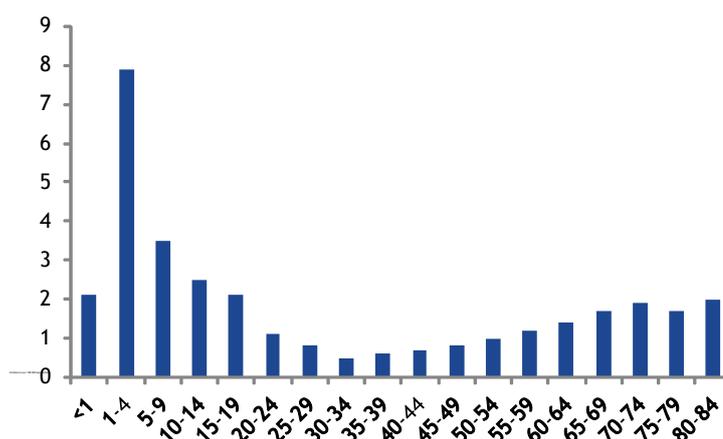
Comme le montre le schéma suivant, la majorité des patients atteints de LAL sont des enfants. Le reste des patients atteints de LAL se répartit de manière équilibrée entre adultes (18-55 ans) et seniors (> 55 ans).

Répartition des patients atteints de LAL par catégorie d'âge et incidence de la maladie en fonction de l'âge

Répartition par catégorie de patients



Incidence en fonction de l'âge



Source : U.S. NIH – NCI - SEER Cancer Statistics Source SEER Cancer Statistics 1975-2007

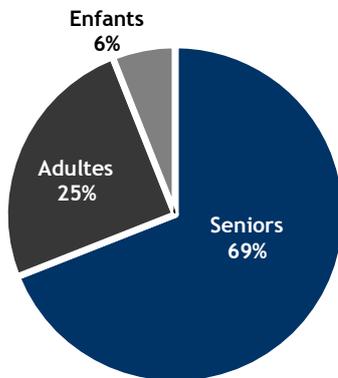
La LAM est à l'inverse une forme de leucémie qui touche principalement les adultes et les seniors, et de manière marginale les enfants comme l'illustre le graphique suivant. L'âge médian au moment du diagnostic est de 67 ans. En raison de leur âge et souvent de multiples pathologies, ces patients sont particulièrement délicats à traiter pour les cliniciens.

⁸ Rodrigues-Abreu et al., Annals of Oncology, 2007

⁹ Siegel et al., CA Cancer J Clin, 2013

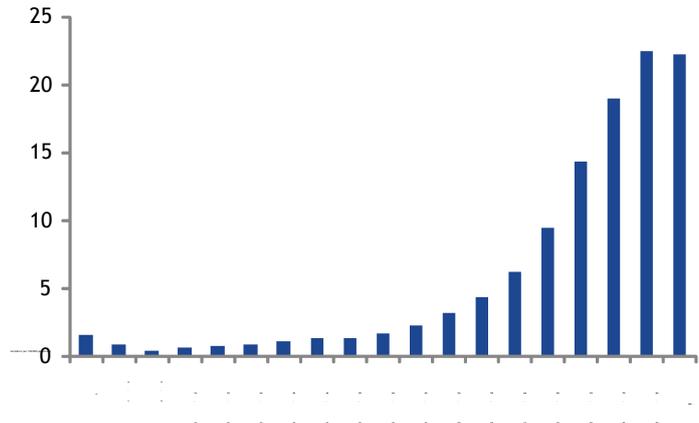
Répartition des patients atteints de LAM par catégorie d'âge et incidence de la maladie en fonction de l'âge

Répartition par catégorie de patients



Source : SEER-17, 2001 to 2007

Incidence en fonction de l'âge



Source : Source: SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Cancer Statistics Review, 1975-2008. National Cancer Institute; 2011.

Les causes exactes de la leucémie ne sont pas complètement identifiées mais différentes études ont démontré¹⁰ que les conditions suivantes en accroissaient les risques :

- Les radiations
- Le benzène, les formaldéhydes et les dioxines
- Le tabac
- Les chimiothérapies anticancéreuses
- Certains désordres génétiques

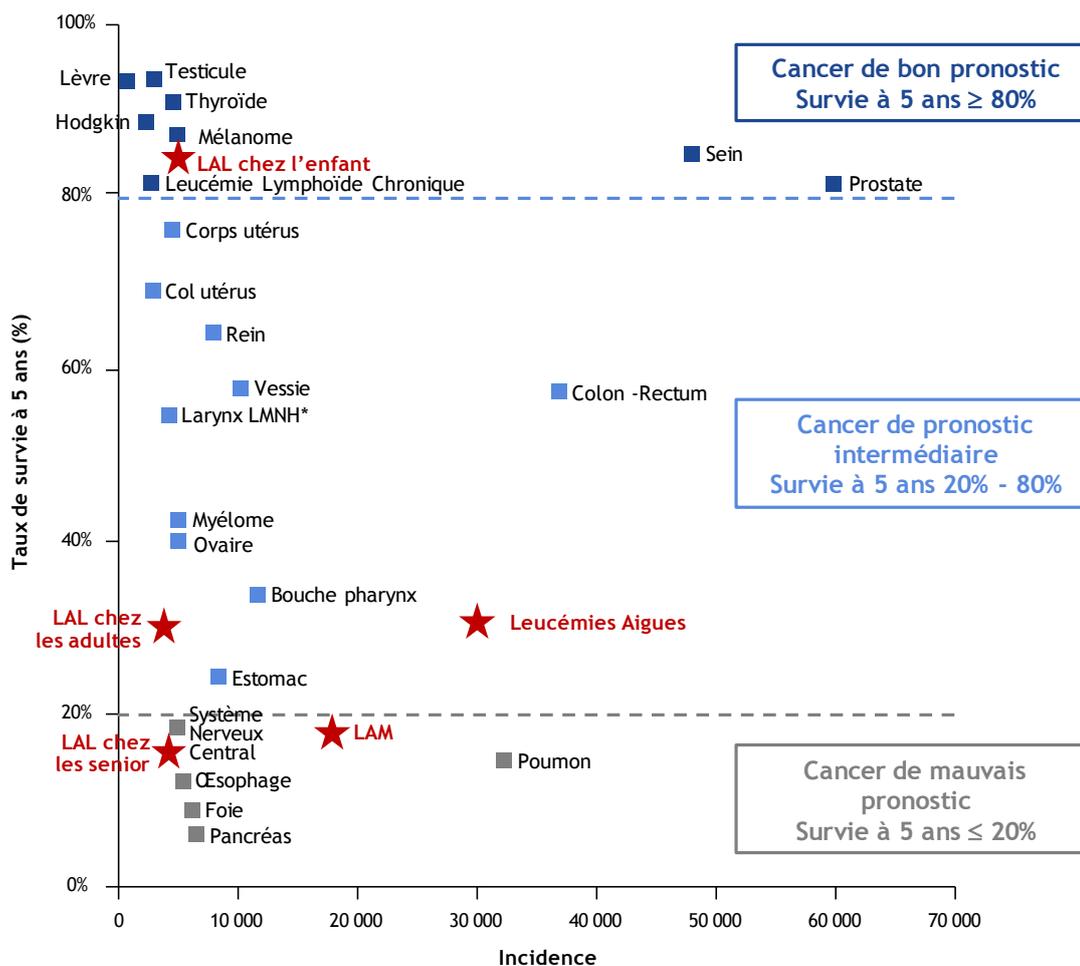
L'incidence de la maladie est relativement stable et a tendance à augmenter avec le vieillissement de la population.

6.3.3. Un taux de survie à 5 ans faible pour les adultes et les seniors

Grâce au développement de nouveaux médicaments et de nouvelles thérapies, le pronostic pour certains de ces cancers s'est considérablement amélioré, tels que pour le cancer du sein, de la prostate, la LAL chez les enfants ou de la thyroïde. Il reste encore un grand nombre de cancers pour lesquels le pronostic est mauvais, tel que le cancer du pancréas, du foie, de l'œsophage ou encore du poumon. Parmi les cancers avec les pronostics les plus défavorables figurent la LAL chez les adultes et chez les seniors ainsi que la LAM.

¹⁰ Rodriguez-Abreu et al., Annals of Oncology, 2007

Principaux cancers en fonction de l'incidence et du taux de survie à 5 ans en Europe



* LMNH : Lymphome malin non Hodgkinien

Source : INCA 2012 & ERYTECH

Les taux de survie à 5 ans dans la LAL varient considérablement entre les sujets jeunes (enfants et jeunes adultes), qui obtiennent aujourd'hui une survie à 5 ans d'environ 90%¹¹, et les sujets plus âgés (adultes et seniors), pour lesquels la survie à 5 ans est faible (10 à 30 %).

L'évolution des protocoles de traitement et les nouveaux médicaments ont permis une amélioration constante du taux de rémission et de la chance de survie à long terme. Ces protocoles et médicaments utilisés avec succès chez l'enfant, et notamment la L-asparaginase, ne sont souvent pas transposables chez les sujets plus âgés du fait de leur difficulté à supporter une chimiothérapie intensive en raison de leur état de santé général. Pour ces patients en priorité, les cliniciens ont un besoin important de nouveaux traitements, avec un meilleur profil de tolérance. ERYTECH développe un nouveau produit, ERYASP™/GRASPA® pour répondre à ce besoin.

Dans la LAM, faute de traitement efficace, le taux de survie à 5 ans est estimé à 23% et de l'ordre de 13%¹² pour les patients de plus de 50 ans atteints de LAM.

¹¹ Source : Cancer Statistics Review 1975–2005

¹² Source: SEER (2004 data; US)

6.4. LA L-ASPARAGINASE : UN MÉDICAMENT DÉCISIF DANS LE TRAITEMENT DES LEUCÉMIES AIGÛES

6.4.1. La prise en charge actuelle des patients atteints de leucémies aigües

La prise en charge actuelle des patients atteints de leucémies est basée sur une chimiothérapie associant plusieurs médicaments selon des régimes variés comme pour la grande majorité des cancers.

Des protocoles de traitements pour la LAL sont clairement établis dans tous les pays européens et aux Etats-Unis en fonction de l'âge du patient, de ses antécédents médicaux et des caractéristiques précises de la maladie. Dans la LAM, en dépit d'une approche générale semblable, les protocoles de traitement peuvent différer sensiblement d'un pays à l'autre et peuvent évoluer également en fonction des avancées cliniques ou scientifiques.

Généralement, après une étape de diagnostic et de préparation, les protocoles de chimiothérapie comportent plusieurs phases: induction de la rémission complète, consolidation de la rémission, intensification différée pour prévenir la réapparition de la leucémie et traitement d'entretien :

- *Induction*: Cette étape nécessite un ou plusieurs mois de traitement et repose sur l'administration d'une chimiothérapie à base de plusieurs médicaments dont l'objectif est d'obtenir une rémission, c'est-à-dire la disparition des signes de la maladie.
- *Consolidation*: Cette phase comporte des chimiothérapies administrées sur plusieurs jours à plus d'un mois et de façon répétée, afin de prévenir la survenue d'une rechute. En fonction de l'efficacité du traitement, des caractéristiques de la maladie et de l'âge du patient, une greffe de cellules souches hématopoïétiques peut être nécessaire.
- *Intensification différée*: Une chimiothérapie intensive peut être nécessaire pour un à deux mois supplémentaires. Cette phase aussi appelée réinduction, est une répétition du traitement d'induction initial environ 3 à 4 mois après l'induction de la rémission. L'intensification différée aide à prévenir la réapparition de la leucémie.
- *Entretien*: Ce traitement concerne les patients pour lesquels une greffe n'est pas envisagée. Il s'agit d'une chimiothérapie, essentiellement par voie orale, prise durant environ deux à trois ans.

6.4.2. Le rôle essentiel de la L-asparaginase dans la rémission des patients

L'asparagine est un acide aminé produit naturellement par les cellules saines pour leur propre besoin en synthèse protéique. Cet acide aminé est fabriqué en excédent par les cellules saines et celui-ci se retrouve dans la circulation sanguine. Les cellules cancéreuses en ont également besoin pour leur croissance et leur survie mais ne la produisent pas. De ce fait elles utilisent l'asparagine circulante.

Le principe du traitement est de supprimer l'asparagine circulante au moyen d'une enzyme spécifique: la L-asparaginase. Cet enzyme est capable de détruire l'asparagine et prive les cellules cancéreuses d'un élément nutritif important pour elles, entraînant leur mort.

L'histoire de la L-asparaginase comme agent antitumoral a commencé avec les premières observations d'un effet cytotoxique en 1953 et la confirmation de ces résultats au début des années 1960. Un peu plus tard la L-asparaginase a pu être purifiée à partir de bactéries (*E. coli*) et il a été démontré que celle-ci avait une activité sur des leucémies aigües.

L'introduction de la L-asparaginase dans le traitement standard des LAL remonte aux années 1970. Son utilisation a révolutionné les protocoles pédiatriques en améliorant les taux de rémission complète et la durée de celle-ci. Elle bénéficie d'un recul thérapeutique important tant sur son efficacité que sur sa tolérance¹³

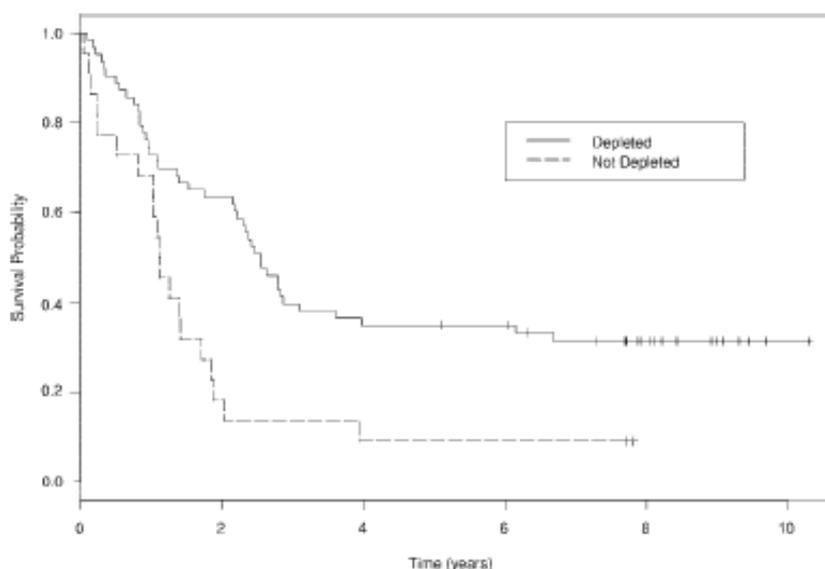
¹³ Stock et al., *Leukemia & Lymphoma*, 2011)

Progressivement la L-asparaginase s'est établie comme un pilier de la chimiothérapie anti leucémique. Les cliniciens la placent au cœur de la thérapie au côté d'autres molécules cytotoxiques et ont étendu son usage aux jeunes adultes et adultes quand ils peuvent supporter cette thérapie.

L'objectif des cliniciens est de mettre le patient en rémission complète de sa maladie (c'est-à-dire avec disparition des cellules tumorales) le plus longtemps possible. Leurs pratiques cliniques actuelles sont basées sur des schémas d'intense utilisation de la L-asparaginase (plus de doses, le plus tôt et le plus longtemps possible). En effet il a été démontré que plus la durée de privation en asparagine est longue (jusqu'à 30 semaines de cure en L-asparaginase), plus les chances de rémission complète et de son maintien augmente et demeure durable¹⁴.

Comme le montre l'étude présentée ci-dessous, les patients dont on parvient à diminuer le niveau d'asparagine présente des chances de rémission et de survie considérablement plus élevées que ceux chez qui cela n'a pas été possible. Le graphe montre la survie de 63 patients adultes atteints de la LAL qui ont obtenu un bon niveau de privation en asparagine suivant un traitement avec de l'asparaginase comparée à celle d'un groupe de 22 patients pour lequel l'asparagine n'a pas été supprimée (déplétée) suffisamment pendant le traitement.

Taux de survie dans la LAL en fonction du niveau de privation d'asparagine



Source : Wetzler M et al. CALGB. Blood 2007;109: 4164

Dans la LAM, la L-asparaginase n'est à ce jour que partiellement utilisée. Celle-ci bénéficie d'une Autorisation de Mise sur le Marché pour la LAM dans certains pays seulement (e.g. Canada) et est utilisée dans certains protocoles de traitement.

Comme l'illustre le schéma ci-après, la pertinence d'un traitement à base de L-asparaginase et son efficacité dans la LAM ont été démontrées. En 1988 une étude effectuée sur 195 patients atteints de la LAM démontrait l'efficacité de la L-asparaginase¹⁵ en complément du traitement de référence à base de cytarabine.

Les risques importants d'effets secondaires sur cette population de patients souvent âgés et en état de santé fragile sont un des principaux obstacles à l'utilisation de L-asparaginase.

Taux de rémission complète chez l'adulte selon l'âge et la réaction au traitement (en rechute ou réfractaire)

¹⁴ Silverman et al. Blood 2001

¹⁵ Capizzi & White, The Yale Journal of Biology and Medicine, 1988

Age	Réfractaire		Rechute	
	Forte dose de cytarabine et asparaginase	Forte dose de cytarabine	Forte dose de cytarabine et asparaginase	Forte dose de cytarabine
< 60 ans	54%	18%	37%	33%
³ 60 ans	31%	0%	43%	21%

Source: Capizzi & White, *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 1988

De plus, des expérimentations *in vitro* ont démontré l'efficacité de la L-asparaginase sur plus de 70% de plusieurs échantillons biologiques de différents sous-types de LAM (M0, M1, M4 and M5), comparables aux résultats obtenus sur des échantillons biologiques de LAL. On estime qu'environ 50%-60% des patients pourraient être répondeurs à un traitement L-asparaginase¹⁶.

6.4.2.1. Le traitement de la LAL

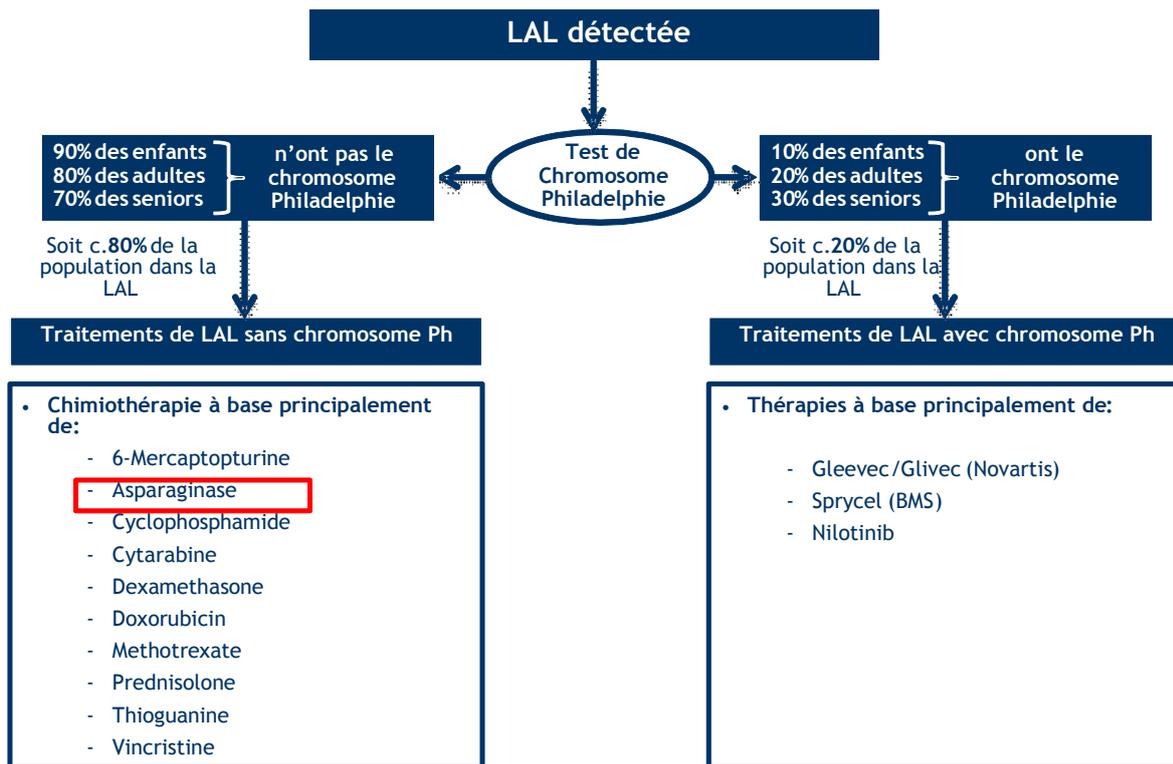
Dans le cas de la LAL, le choix des médicaments intervenant dans les phases successives de chimiothérapie dépend d'une spécificité génétique, la présence ou non du chromosome Philadelphie. Cette anomalie est présente dans environ 10% des LAL de l'enfant et environ 20% à 40% des LAL de l'adulte. Sa fréquence augmente avec l'âge.

Les patients atteints de LAL avec chromosome de Philadelphie (dits Ph+ « Phi positif ») sont traités principalement avec des anticorps monoclonaux et en particulier les inhibiteurs de tyrosine kinase (BCR-ABL) comme imatinib, commercialisé par Novartis sous le nom de Gleevec®/Glivec®, et dasitinib, commercialisé par BMS sous le nom de Sprycel®. A l'inverse, les essais cliniques ont démontré l'absence d'efficacité d'imatinib et de dasitinib sur des populations de patient atteints de LAL sans chromosome de Philadelphie

Le reste des patients atteints de LAL, c'est à dire la grande majorité des patients (~80%) sont sans chromosome de Philadelphie (dits Ph- « Phi négatif »). Les lymphoblastes de ces patients sont sensibles à la L-asparaginase. De ce fait, le traitement à base de L-asparaginase est inclus dans quasiment tous les protocoles de chimiothérapie européens et américains depuis les années 1970 pour ce type de patients.

¹⁶ Okada et al., *Br J Haematology*, 2003

Traitement de la LAL en fonction du chromosome Philadelphie



Le schéma suivant donne un aperçu des principales molécules pouvant être utilisées dans les cocktails de chimiothérapie en fonction des différentes phases de traitement.

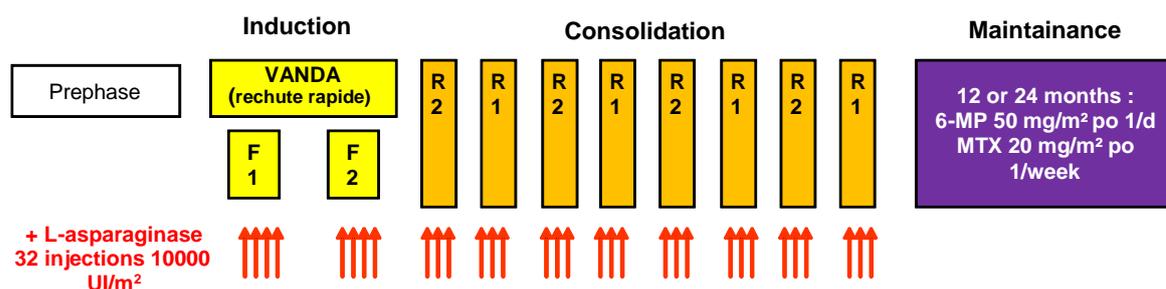
Aperçu des substances utilisées en chimiothérapie pour les patients atteints de LAL sans chromosome de Philadelphie dans le protocole COPRALL

	Induction	Consolidation	Intensification	Maintenance
Traitements possibles	Cytarabine Methotrexate (MTX) Prednisolone Vincristine (VCR) Doxorubicin Dexaméthasone Asparaginase	Cytarabine VCR Cyclophosphamide 6-Mercaptopurine(6-MP) Asparaginase	Cytarabine MTX VCR Dexaméthasone Doxorubicin Cyclophosphamide Thioguanine Asparaginase	MTX VCR Dexaméthasone Cyclophosphamide 6-MP Thioguanine
Durée du traitement	~1 à 2 mois	3 à 9 mois	~1 à 2 mois	2 - 3 ans

La L-asparaginase est le seul médicament dans l'ensemble de ceux utilisés pour traiter la LAL sans chromosome de Philadelphie à avoir un effet sur l'asparagine et donc à avoir la capacité de priver les cellules tumorales de ce facteur de croissance démontré.

La figure suivante montre un exemple d'un protocole pour le traitement de patients atteints de la LAL en rechute (protocole COPRALL - France). Après une phase de préparation, le patient reçoit un traitement intensif avec jusqu'à 32 injections de L-asparaginase dans les phases d'induction et de consolidation.

Exemple de protocole dans le traitement de la LAL (protocole COPRALL)



6.4.2.2. Le traitement de la LAM

La leucémie aiguë myéloblastique (LAM) est une forme de cancer qui atteint les cellules de la moelle osseuse produisant les éléments figurés du sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes). Sans traitement, elle est rapidement fatale, en raison des risques infectieux et hémorragiques. Elle est potentiellement curable par des cures de chimiothérapie intensive, et les risques de rechute sont moindres si une allogreffe de moelle peut être effectué, mais au prix d'une mortalité liée à la greffe qui augmente avec l'âge. Les chances de rémission et les risques de rechute varient en fonction de l'âge et des anomalies du caryotype des cellules leucémiques.

Il existe plusieurs catégories de LAM basées sur l'aspect des cellules leucémiques observées au microscope (cytologie) et sur l'analyse des chromosomes des cellules leucémiques. De nombreux protocoles de traitements ont été mis en place en tenant compte de cette diversité de sous-types.

La classification internationale FAB (Franco-Américano-Britannique) est le plus souvent utilisée et le tableau suivant présente la fréquence et les aspects particuliers de chacune.

Différentes catégories de LAM

Type de LAM	Aspects particulier	Fréquence
LAM0-M2	Myéloïde, de très peu différenciée à différenciée	50%
LAM3	Promyélocytaire (fagots de Corps d'Auer), avec troubles de coagulation	10%
LAM4	Myélo-monocytaire : monocytes dystrophiques dans le sang, myéloblastes médullaires	25%
LAM5A et B	Monoblastes plus ou moins différenciées	fréquence de l'atteinte cutanée et gingivale) de 10%
LAM6	Erythroblastiques	4%
LAM7	Mégacaryocytaires	1%

La classification de M0 à M7 ne reflète pas la sévérité de la maladie. Le traitement est essentiellement le même pour tous les sous-types de leucémie sauf pour la LAM-M3 qui bénéficie d'un traitement efficace à base d'acide transrétinoïque.

Sans traitement, la LAM cause rapidement la mort par infection, hémorragie ou troubles respiratoire et cérébraux par augmentation importante des globules blancs. Le but du traitement est d'obtenir la disparition des blastes anormaux de la moelle osseuse et une remontée des polynucléaires, des plaquettes et de

l'hémoglobine dans le sang. Cet état est appelé "rémission complète". Sans traitement complémentaire, la rechute (réapparition des blastes dans la moelle osseuse) est le plus souvent observée.

En dehors d'un sous-type minoritaire (LAM3) justifiant d'un médicament plus spécifique la molécule *all-trans retinoic acid* ou ATRA ayant fait ses preuves dans ce sous type, le traitement est essentiellement le même pour tous les types de LAM.

Le choix du traitement dépend du bilan pré thérapeutique du patient (étude de la fonction cardiaque, rénale, hépatique) et de de l'âge physiologique du patient. On sépare les LAM des enfants, du sujet de moins de 60 ans et les LAM du sujet âgé >60 ans.

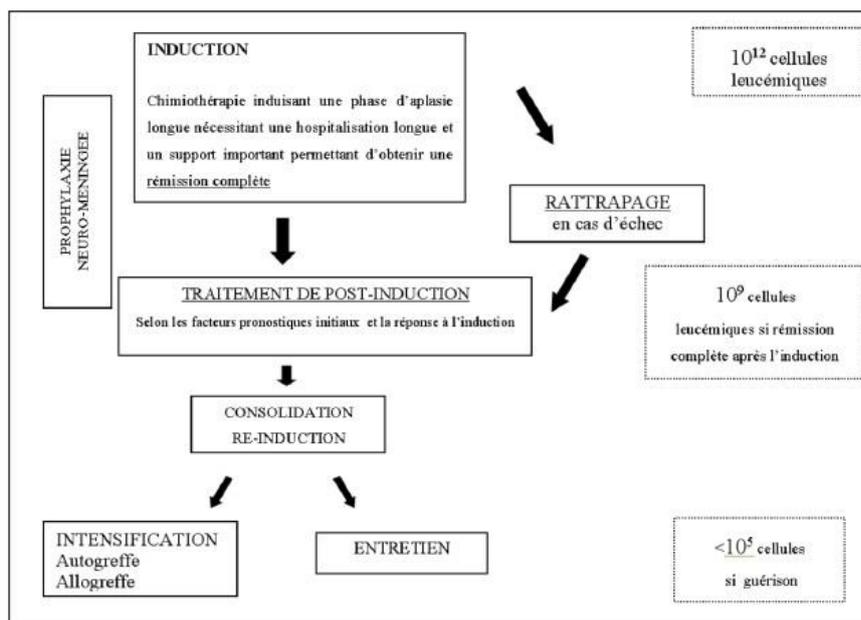
Chez la LAM de l'enfant, la stratégie thérapeutique après l'obtention d'une rémission complète est une allogreffe de moelle osseuse en présence d'un donneur intra-familial (75% de survie sans maladie à 5 ans) ou une intensification thérapeutique comportant de hautes doses de cytarabine et un traitement de maintenance par cytarabine sous-cutanée et 6-thioguanine (survie sans maladie à 55%).

Chez les patients atteints de LAM de 18 à 60 ans, une chimiothérapie intensive peut être proposée avec plusieurs phases : une phase d'induction, une phase de consolidation et enfin un traitement de maintenance comportant soit une allogreffe de moelle, soit une autogreffe, soit d'autres cures de chimiothérapie.

- *L'induction.* Son objectif est d'obtenir une rémission. Le standard utilisé repose sur une infusion de cytarabine pendant 7 jours associé à une anthracycline (daunorubicin or idarubicin) pour 3 doses (« 7+3 »).
- *La consolidation.* Ce traitement vise à maintenir la rémission. Il consiste à administrer de fortes doses de chimiothérapie. Plusieurs cycles de consolidation sont habituellement nécessaires, justifiant de nouvelles hospitalisations plus ou moins longues. Le traitement consiste en de fortes doses de cytarabine (HiDAC) en cures répétées (1 à 4 cures) ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Dans ce dernier cas, il peut s'agir d'une greffe effectuée à partir d'un donneur (allogreffe) ou grâce à des cellules souches du patient lui-même qui sont recueillies à la fin du traitement de consolidation (autogreffe). Les cellules souches sont des cellules de la moelle osseuse (qui sont également présentes dans le sang placentaire) à partir desquelles sont produites toutes les cellules sanguines
- *L'intensification.* Ce type de traitement est proposé et adapté en fonction du risque de rechute de la leucémie et est variable d'un sujet à l'autre en vue d'obtenir une rémission prolongée et la guérison. Il repose soit sur plusieurs cures d'une chimiothérapie proche ou identique à celle administrée pendant la consolidation, soit sur une greffe de cellules souches hématopoïétiques. L'intensification ne peut être envisagée que chez les patients âgés de moins de 60-70 ans car, au-delà de cet âge, l'organisme n'est plus en mesure de supporter les effets indésirables de ce type de traitement.

Des traitements d'entretien de la rémission (4-12 mois) peuvent alors être proposés selon les cas.

Approche de traitement de la LAM



Chez les patients au-dessus de 60 ans, il n'y a pas de traitement de référence. Les traitements de chimiothérapie intensifs ne peuvent pas être proposés et les allogreffes de moelle conventionnelle ne sont pas possibles. Le traitement d'induction va consister en un traitement voisin de celui du sujet jeune mais avec réduction de la posologie de la cytarabine. Le traitement de post-induction peut comporter une séquence de cytarabine à forte dose si l'état physiologique du patient l'y autorise. Elle est comme chez le sujet jeune associée à une anthracycline différente de celle utilisée à l'induction, la novantrone ou l'utilisation d'un autre intercalant telle l'amsacrine. Les facteurs de croissance hématopoïétique pourraient réduire la toxicité du traitement. Le traitement de maintenance suit la réalisation du traitement de consolidation. Ces patients non éligibles à une chimiothérapie intensive peuvent aussi se voir proposer des soins de support par transfusions, agents anti-infectieux et chimiothérapie palliative, l'objectif étant la qualité de vie, et/ou la participation à un essai clinique.

Principes des protocoles de traitement dans la LAM

	INDUCTION	CONSOLIDATION	INTENSIFICATION	ENTRETIEN (RESERVE A LA LAM 3)
SUJET < 18 ANS	ARACYTINE MITOXANTRONE	ARACYTINE HAUTE DOSE AMSACRINE VP16 DAUNORUBICINE ASPARAGINASE ALLOGREFFE	OU CYTARABINE HAUTE DOSE (HIDAC)	
SUJET 18-60 ANS	STANDARD 7+3 CYTARABINE + IDARBUCINE OU DAUNORUBICINE	CYTARABINE HAUTE DOSE (HIDAC) GREFFE CELLULES SOUCHES	-	
SUJET >60 ANS	LOW DOSE 7+3	CYTARABINE HAUTE DOSE (HIDAC)NOVANTRONE AMSACRINE	-	
DUREE DU TRAITEMENT	~ 1 MOIS	6-9 MOIS	~1-2 MOIS	4-12 MOIS

Comme les lymphoblastes dans le cas de la LAL, la plupart des myéloblastes ont besoin de l'asparagine circulante pour croître et se multiplier. Le rationnel médical d'utilisation de la L-asparaginase dans la LAM est donc identique.

La L-asparaginase est utilisée dans certains protocoles de traitements pédiatriques : par exemple, en France dans le protocole ELAM 02, aux USA dans les protocoles COG ou St Jude), ou au Canada où elle bénéficie d'une AMM.

Néanmoins, son profil de toxicité empêche son utilisation courante chez les enfants fragiles et surtout chez les patients adultes où elle n'est quasiment pas utilisée.

6.4.3. Les limites de l'administration directe de L-asparaginase

Dans la pratique clinique, ERYTECH estime qu'un tiers des patients atteints de LAL – principalement les seniors et les patients en rechute – et la majorité des patients adultes atteints de LAM sont intolérants aux traitements à base de L-asparaginase. Ces patients sont qualifiés de fragiles.

Les autres patients, principalement les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL, reçoivent un traitement à base de L-asparaginase qui leur permet d'obtenir une rémission de la maladie et améliore leur survie. Néanmoins, l'utilisation de la L-asparaginase chez ces patients peut également provoquer des effets secondaires sévères incluant des réactions d'hypersensibilité (chocs anaphylactiques), des pancréatites et des troubles de la coagulation.

Les effets toxiques graves de la L-asparaginase incluent :

- Une diminution des facteurs de coagulations. Les problèmes de coagulation peuvent être responsables de thromboses sévères ou d'hémorragies. La L-asparaginase interfère avec la production par le foie à la fois de protéines procoagulantes et anticoagulantes.
- Une toxicité pancréatique avec pancréatite aiguë et diabète. La pancréatite aiguë se voit dans moins de 15 % des cas, mais peut parfois progresser vers une pancréatite hémorragique ou nécrotique généralement fatale.
- Une atteinte du foie avec une élévation des enzymes hépatiques qui nécessite une surveillance régulière.
- Des atteintes cérébrales se traduisant par un état de confusion voire un coma franc.
- Des réactions d'allergies, y inclus des chocs anaphylactiques, et hypersensibilité.

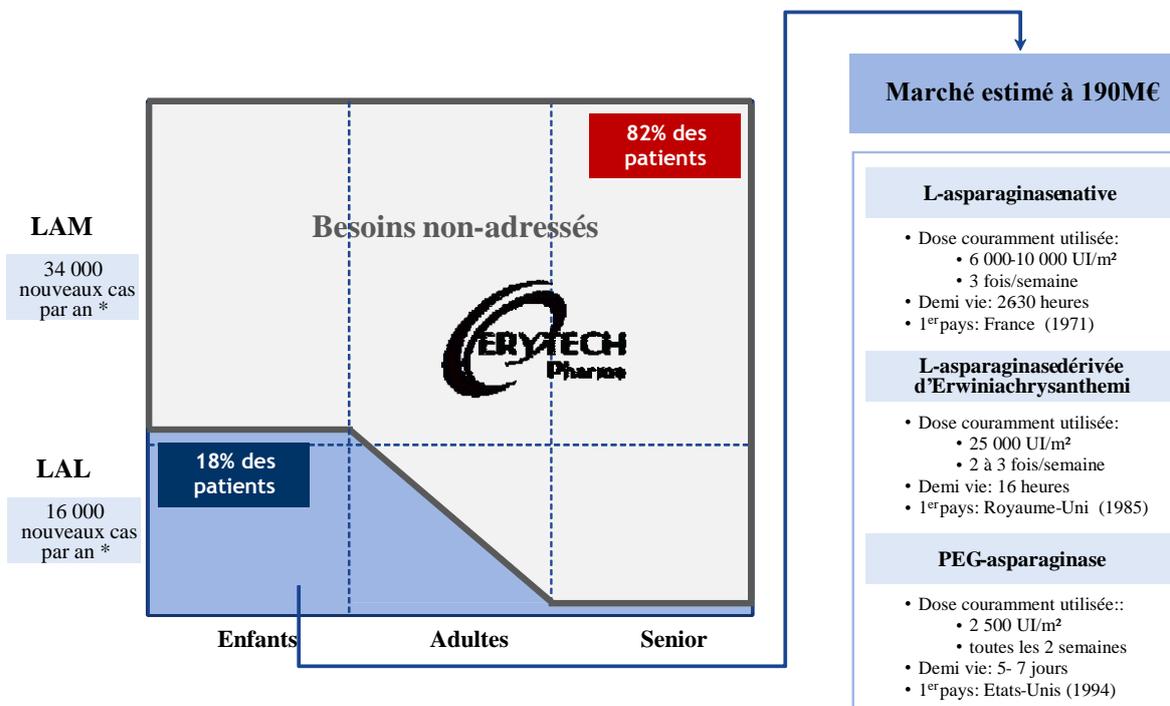
Les cliniciens considèrent que le risque de grave intolérance est avéré chez les patients seniors atteints de LAL. En effet il y a un risque accru de toxicité hépatique, pancréatique, du système nerveux, d'hypersensibilité et de troubles de la coagulation.

De la même manière, les patients atteints de LAL en rechute représentent environ 15% des enfants et 40% des adultes (soit au total environ 20% de ces groupes de patients) présentent un risque avéré de grave intolérance.

6.4.4. Le marché actuel de la L-asparaginase

ERYTECH estime que le marché actuel des différentes formes d'asparaginase est d'environ 190 millions d'euros¹⁷ pour l'Europe et les Etats-Unis et que moins de 20% des patients atteints de leucémies aigües sont traités avec de l'asparaginase. Le marché potentiel des autres patients, incluant les patients adultes et seniors atteints de LAL et tous les patients atteints de LAM, n'est pas exploité et pourrait représenter plus d'un milliard d'Euros.

Le marché actuel et potentiel de la L-asparaginase

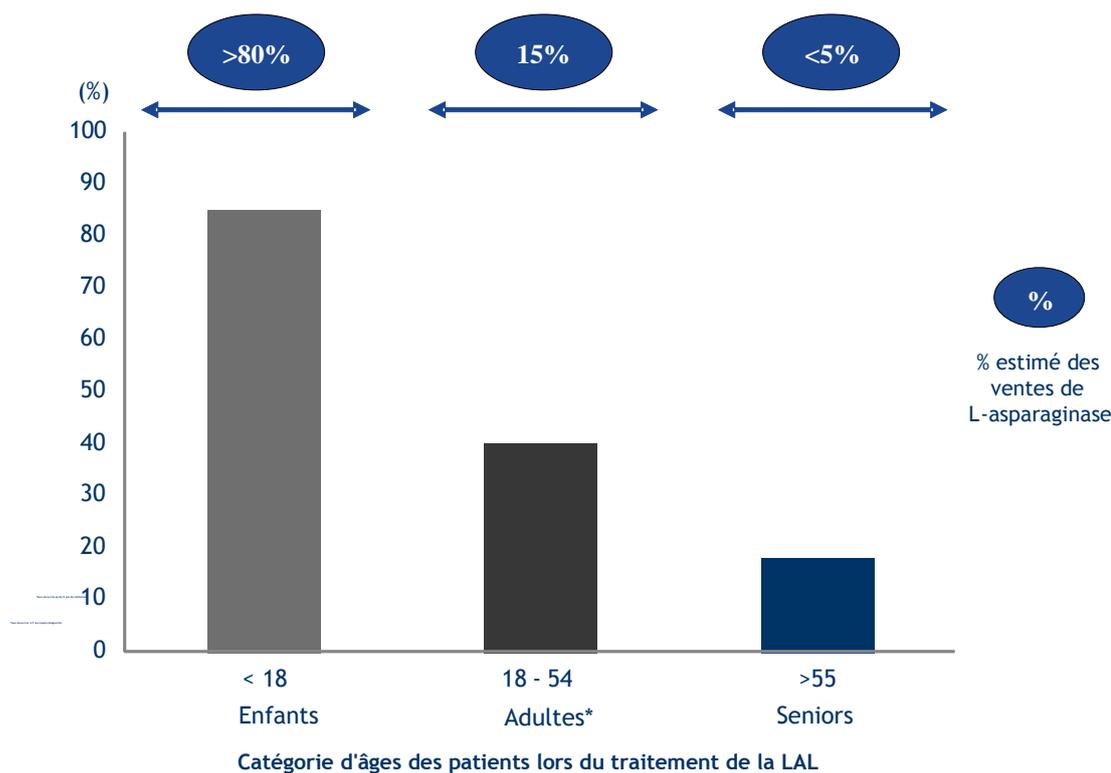


* Europe et Etats-Unis
Source : Société

Le schéma ci-dessous montre que plus de 80% des ventes actuelles de L-asparaginase est réalisé chez les enfants atteints de LAL et environ 15% chez l'adulte et principalement les jeunes adultes (moins de 40 ans) atteints de LAL et capables encore de le tolérer. En revanche, les patients plus âgés ne sont que marginalement traités avec la L-asparaginase.

¹⁷ Source: Jazz Pharmaceuticals et Erytech

Utilisation de la L-asparaginase dans la LAL par catégorie d'âge



* le taux de survie 5 ans après diagnostic varie en fonction de l'âge du patient. A titre d'exemple, les patients ayant moins de 29 ans ont un taux de survie à 5 ans de 54% et les patients de 30 à 54 ans présentent un taux de survie à 5 ans de 28%.

Le marché actuel de la L-asparaginase comprend principalement 3 produits, la L-asparaginase dite native (Kidrolase[®], asparaginase medac[®]), Oncaspar[®], et Erwinase[®], qui correspondent à des formulations différentes et/ou à des processus de production différents. Il en résulte que ces produits présentent des profils distincts, notamment en termes de durée d'activité, fréquence d'injections, et effets secondaires.

La forme native (Kidrolase[®] et asparaginase medac[®]) est la première L-asparaginase. Sa commercialisation a débuté en France en 1971. Erwinase[®] et Oncaspar[®] ont été commercialisés pour la première fois à partir de 1985 et 1994 respectivement. Ces produits sont indiqués dans le traitement de la LAL mais ne sont pas ou très peu utilisés chez les patients atteints de la LAM.

Les principaux médicaments à base de L-asparaginase sont brièvement décrits ci-après :

- **L-asparaginase native**

L'introduction de la L-asparaginase native dans le traitement standard des LAL de l'enfant, puis de l'adulte, remonte aux années 1970. Cette L-asparaginase est purifiée à partir d'E. coli.

La L-asparaginase native reste dans de nombreux pays européens le traitement de première ligne dans la LAL de l'enfant. En raison de sa toxicité globale, cette forme native est peu ou pas utilisée chez les patients fragiles. Son marché est en décroissance régulière, concurrencée par les autres formulations plus récentes.

La L-asparaginase native est principalement produite par la société japonaise Kyowa et distribuée en Europe par Jazz Pharmaceuticals (suite à l'acquisition de Eusa Pharma, ex-OPI, en juin 2012,) sous la marque Kidrolase[®] et par la société allemande medac sous la marque asparaginase medac[®].

Aux Etats-Unis, la forme native (Elspar[®]) a récemment été retirée du marché à cause de problèmes de production et du fait de la concurrence de la forme pegylée (Oncaspar[®]).

- **PEG-asparaginase**

La PEG-asparaginase est une L-asparaginase provenant d'E. coli et pegylée (association d'un groupe polyéthylène-glycol à l'enzyme) de telle sorte à diminuer sa toxicité, notamment les réactions immunitaires et allergiques, et à prolonger sa durée d'action (demi-vie).

La PEG-asparaginase est classiquement administrée chez les patients ayant présenté une réaction allergique avec la L-asparaginase native. Dans certains pays (Etats-Unis, Royaume-Uni), elle s'est quasiment totalement substituée à la L-asparaginase native chez l'enfant. La PEG-asparaginase a fait l'objet de nombreuses publications en pédiatrie mais comparativement peu d'études chez l'adulte ou les patients en rechute. Dans la pratique, l'incorporation de la PEG-asparaginase dans des chimiothérapies chez l'adulte est encore peu fréquente du fait des effets secondaires redoutés par les cliniciens.

La seule forme de PEG-asparaginase autorisée sur le marché est l'Oncaspar®. Ce médicament injectable est enregistré aux Etats-Unis, en Allemagne, Pologne et disponible dans certains autres pays sous des autorisations d'exception. Il a été développé par Enzon, société rachetée par Sigma Tau en novembre 2009. Oncaspar® était auparavant distribué en Europe par medac ; Sigma Tau en a repris la commercialisation directe en aout 2012.

A titre informatif, le coût de traitement d'Oncaspar® est estimé entre 2 400 et 4 800 euros en Europe et entre 11 500\$ et 23 000\$ aux Etats-Unis pour un cycle de chimiothérapie (environ 1 mois) et 2 injections.

ERYTECH estime qu'environ un tiers des ventes actuelles de L-asparaginase sont liées à l'usage de la PEG-asparaginase.

- **L-asparaginase dérivée d'Erwinia chrysanthemi**

La L-asparaginase produite par la bactérie E. chrysanthemi est commercialisée par Jazz Pharmaceuticals (précédemment par EUSA Pharma) en Europe et aux Etats-Unis sous les marques Erwinase® et Erwinaze® respectivement. Le produit est présent dans certains pays d'Europe depuis 1985 et aux Etats-Unis où il a été à nouveau autorisé en novembre 2011.

Le chiffre d'affaires au niveau monde de l'Erwinase® publié par Jazz Pharmaceuticals pour l'année 2013 est de 175 M\$ en avec un poids prépondérant des ventes aux Etats-Unis.

Ce produit est positionné en traitement de deuxième intention en cas de réactions d'hypersensibilité avec la L-asparaginase dérivée d'E. coli (soit la forme native soit la forme pegylée). Les réactions immunitaires (allergies et anticorps) qu'un patient développe contre la forme produite en E. coli sont spécifiques à celle-ci et ne ciblent pas la L-asparaginase dérivée d'Erwinia chrysanthemi. Néanmoins le traitement à base d'Erwinase® peut lui-même générer une réaction immune spécifique avec développement d'anticorps anti-Erwinase.

Les différences de demi-vie entre les différentes préparations ont pour conséquence une administration plus fréquente de l'Erwinase® par rapport à la forme dérivée d'E. coli.

A titre illustratif, le coût de traitement d'Erwinase®/Erwinaze® pour un cycle de chimiothérapie (environ 1 mois) est estimé entre 16 000 et 40 800 euros sur la base de 12 injections aux Etats-Unis et en Europe.

Le tableau suivant illustre l'utilisation de chacune des L-asparaginase en fonction des catégories de patients. Dans la LAL, la stratégie des cliniciens au fil du temps a été de tenter d'adapter à des sujets plus âgés (adolescent et jeunes adultes) les protocoles de traitements qui ont permis d'obtenir des taux de rémission élevés chez les enfants. Le traitement à base de L-asparaginase n'est pas utilisé pour les patients atteints de LAL au-delà d'environ 55 ans et les patients atteints de LAM trop fragiles pour pouvoir le recevoir.

Utilisation des traitements à base de L-asparaginase en fonction des leucémies aiguës et des catégories de patients

		LAL						LAM			
		Enfants			Adultes			Senior			Toutes populations
		1ere ligne	2eme ligne	Rechute	1ere ligne	2eme ligne	Rechute	1ere ligne	2eme ligne	Rechute	
-	Native	✓	✗	✗	✓	✗	✗				
	PEG	✓✓	✓✓	✓	✓✓	✓✓	✓		✗		✗
	Erwinia chrysan - themi	✗	✓✓	✗	✗	✓	✗				
-	Native	✗	✗	✗	✗	✗	✗				
	PEG	✓✓	✓✓	✓	✓✓	✓✓	✓		✗		✗
	Erwinia chrysan - themi	✗	✓✓	✗	✗	✗	✗				

- ✓✓ Fortement utilisé
- ✓ Faiblement utilisé
- ✗ Non utilisé

A la connaissance de la Société, les nouvelles formes suivantes d'asparaginase sont en cours de développement. Néanmoins, compte tenu de l'avancée du développement clinique, ERYTECH anticipe que ces produits ne devraient pas être disponibles sur le marché avant 5 ans.

- medac, société allemande basée à Hambourg, développe une L-asparaginase recombinante. Celle-ci est en phase d'enregistrement en Europe et les résultats de Phases II et III ont montré une efficacité, une durée de vie et un profil d'effets secondaires tout à fait similaires à la L-asparaginase native¹⁸.
- medac développe également une forme pegylée actuellement en Phase I.
- Jazz Pharmaceuticals développe une forme recombinante pegylée de son Erwinia L-asparaginase actuellement en Phase I.

Le marché de la L-asparaginase a connu trois transactions majeures qui s'inscrivent dans une tendance plus générale de l'intérêt des groupes pharmaceutiques pour les maladies rares et orphelines. ERYTECH estime que ces opérations se sont effectuées sur la base de valorisations particulièrement attractives:

- En juin 2012, Jazz Pharmaceuticals a acquis EUSA pour 650 M\$ en cash plus 50 M\$ de complément de prix basé sur certains des objectifs de ventes différé. La transaction valorise EUSA à environ 3x les ventes attendues par la société pour 2013 (210M\$ à 230M\$). Erwinaze[®] est le principal produit d'EUSA représentant environ deux tiers des ventes (ca 125M\$ attendus au moment de l'acquisition ; 131.9 M\$ réalisés en 2012, l'année après l'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis ; 175 M\$ réalisés en 2013).
- En novembre 2009, Sigma Tau a acquis l'activité médicament de spécialités d'Enzon pour 300 M\$ plus un complément de prix jusqu'à 27 M\$ conditionnel à l'atteinte de certains objectifs. Cette activité comprenait 4 médicaments commercialisés, Oncaspar[®], Adagen[®], DepoCyt[®], et Abelcet[®] ainsi qu'un site aux Etats Unis. Ces 4 produits ont totalisé des ventes de 116,5 M\$ en 2009 dont 52,4 M\$ pour Oncaspar[®].
- En mars 2007, EUSA a acquis pour 110 M€ la société française OPi, spécialisée dans des maladies rares et orphelines. OPi possédait un portefeuille de produits de spécialité comprenant Kidrolase[®] (L-asparaginase dérivée d'Escherichia coli) et Erwinase[®] (crisantaspase, L-asparaginase dérivée d'Erwinia chrysanthemii) ainsi que des anticorps monoclonaux à divers stades de développement préclinique et clinique. OPi a enregistré un chiffre d'affaires de 18 M€ en 2006 et était bénéficiaire pour la seconde année consécutive.

¹⁸ Borghorst et al., Pediatric Hematology and Oncology, 2012

A la connaissance de la Société, les produits en développement les plus avancés susceptibles de pouvoir traiter la LAL sans chromosome de Philadelphie ou la LAM sont :

- Amgen développe blinatumomab, produit en développement racheté avec la société Micromet en janvier 2012, dans une sous-catégorie de LAL dite de lignée B. Ce candidat médicament est en phase 2 chez les adultes atteints de LAL de lignée B en rechute ou réfractaires aux traitements existants, en phase 2 chez les patients adultes avec un taux résiduel minimal de précurseurs – B dans la LAL, en phase 1/2 pour les patients pédiatriques atteints de LAL de lignée B en rechute ou réfractaires, et en phase 1/2 chez les patients adultes en rechute ou réfractaires atteints de Lymphome diffus à grandes cellules B. Blinatumab a reçu le statut de médicaments dans diverses indications dont la LAL en Europe et aux Etats-Unis.
 - Pfizer développe inotuzumab ozogamicin dans la LAL dite de lignée B. Le candidat médicament est actuellement en phase 3 chez les patients atteints de LAL de lignée B en rechute ou réfractaires aux traitements existants, et en phase 1/2 chez les patients senior dans la LAL de lignée B. Inotuzumab ozogamicin a reçu le statut de médicament orphelin dans la LAL aux Etats-Unis par la FDA.
 - Marquibo[®], une nouvelle formulation de Vincristine, développée par la société américaine Talon Therapeutics a été approuvée aux US en 2012. La vincristine est un produit complémentaire à GRASPA[®]. Talon a été racheté par Spectrum Pharmaceuticals en 2013.
 - Des nouvelles approches sur base de Cellules T modifiées en développement par des sociétés comme Juno Therapeutics et Novartis ont montré des résultats prometteurs de Phase I.
- ERYTECH estime que ces produits peuvent être complémentaires avec GRASPA[®].

6.5. ERYASPTM/GRASPA[®]: UN TRAITEMENT INNOVANT AUX PORTES DE LA COMMERCIALISATION

Constatant un réel besoin pour un nouveau médicament à base de L-asparaginase, ERYTECH a développé le produit ERYASPTM/GRASPA[®]. ERYASPTM/GRASPA[®] consiste en une L-asparaginase encapsulée dans un globule rouge. L'encapsulation permet à la L-asparaginase de détruire l'asparagine à l'intérieur du globule rouge, tout en évitant les réactions allergiques et en réduisant les autres effets secondaires. ERYASPTM/GRASPA[®] offre une efficacité thérapeutique prolongée par rapport aux autres formes et un profil de tolérance considérablement amélioré, permettant de traiter les patients fragiles.

ERYTECH a conduit 5 essais cliniques depuis 2006, dont 4 dans la LAL, pour établir l'efficacité et la sécurité d'emploi de GRASPA[®] avec 140 patients traités et 341 doses de produit administrées au 30 avril 2014. Le tableau suivant résume les principales conclusions de ces études dans la LAL. Les résultats de l'étude de Phase I dans le cancer du pancréas sont présentés dans la section 6.8 sur les tumeurs solides.

Présentation synthétique des données cliniques dans la LAL

Indication	Etude	N	Etat	Principales conclusions
ALL enfants et adultes en rechute	Phase I/II	24	Terminée	GRASPA [®] est bien toléré même à la dose la plus élevée et démontre une déplétion équivalente à 8 injections de Kidrolase [®]
	Phase II/III	80	En cours (recrutement terminé)	La sécurité et tolérance sont confirmés par un 'data monitoring board' indépendant (sur base de résultats intérimaires)
ALL patients >55 ans	Phase II	30	Terminée	GRASPA [®] est bien toléré dans cette population très fragile et a démontré un taux de rémission de 90% et une médiane de survie d'environ 16 mois

Sur la base des études cliniques réalisées ou en cours, ERYTECH estime être en mesure de déposer une demande d'AMM par la procédure centralisée pour l'Europe en 2015 pour la LAL.

Dans l'intervalle, conjointement avec ses partenaires, Orphan Europe (Groupe Recordati) et le Groupe Teva, ERYTECH étudiera la possibilité d'accéder au marché de manière anticipée et de mettre à disposition GRASPA[®] pour les patients atteints de LAL âgés de plus de 55 ans dans le cadre de programmes d'autorisation temporaires (comme l'Autorisation Temporaire d'Utilisation en France) ou d'usage compassionnel.

L'agence Européenne du Médicament (EMA) et la American Food and Drug Administration (FDA) ont accordé le statut de médicament orphelin à ERYASPTM/GRASPA[®] dans la LAL lui offrant une exclusivité de commercialisation postérieure à l'obtention de l'AMM sur le produit pendant de 7 et 10 ans, respectivement aux Etats-Unis et en Europe.

L'agence Européenne du Médicament a également donné le statut de médicament orphelin à GRASPA[®] dans la LAM. Grâce à l'étude de Phase II/III qui est initiée dans la LAM, ERYTECH envisage de déposer une demande d'extension d'indication de GRASPA[®] à cette forme de leucémies aigües à un horizon de Q4 2016-S1 2017.

6.5.1. Une L-asparaginase encapsulée pour une efficacité et une sécurité d'emploi améliorées

ERYASPTM/GRASPA[®] consiste en l'encapsulation de l'enzyme L-asparaginase. La membrane du globule rouge protège la L-asparaginase des anticorps présents dans le sang du patient et qui seraient susceptibles de diminuer sensiblement voire de neutraliser complètement l'activité enzymatique ou d'entraîner une réaction d'hypersensibilité. De ce fait, la L-asparaginase demeure active au sein du globule rouge sans susciter de réactions immunitaires ou allergiques chez le patient. L'enzyme peut rester active et efficace dans le globule rouge aussi longtemps que ce dernier est en circulation dans le sang et il a été démontré que le procédé d'encapsulation ne modifie pas significativement la durée de vie du globule rouge (29 jours en moyenne).

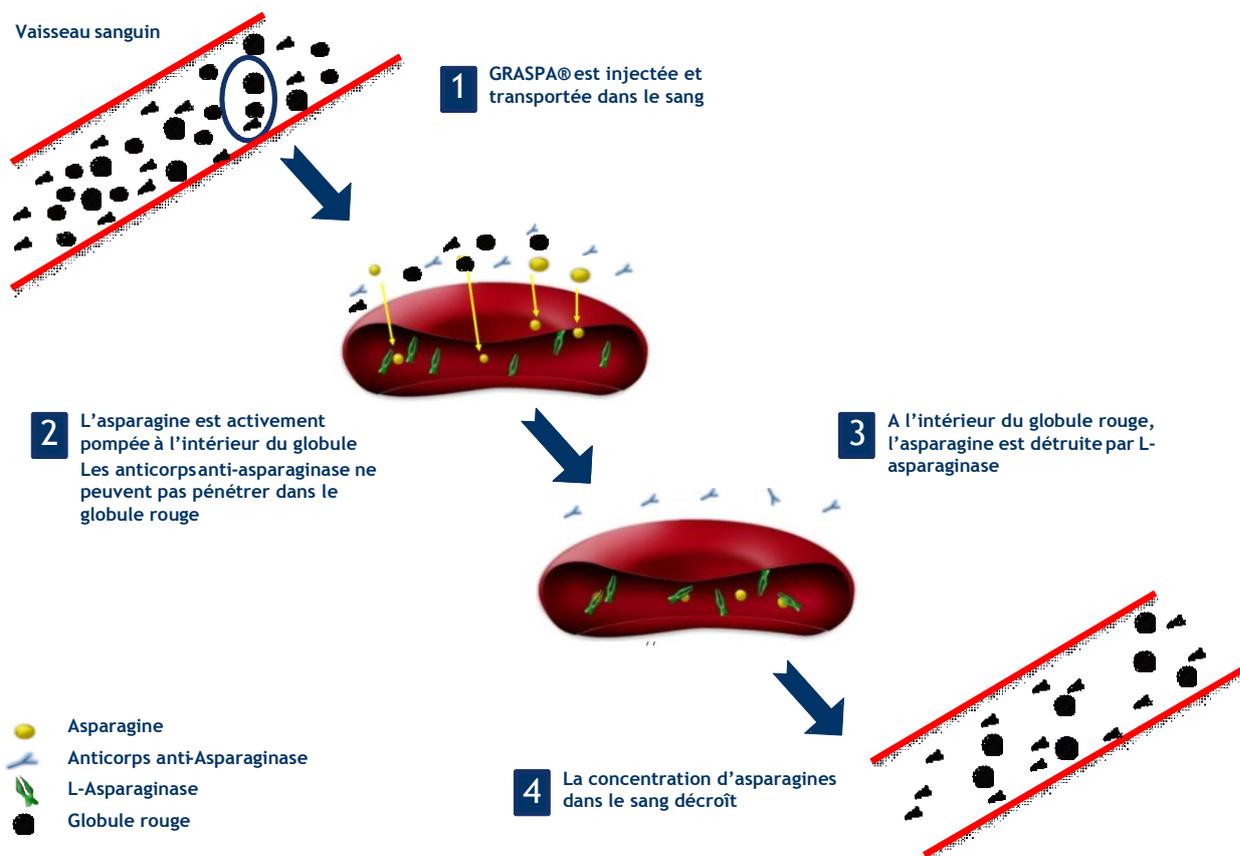
L'encapsulation de la L-asparaginase permet donc non seulement d'améliorer de manière importante le profil de tolérance du médicament mais également de préserver l'efficacité thérapeutique de l'enzyme sur une durée longue par rapport à l'administration directe de celle-ci au patient. Pour cette raison, ERYASPTM/GRASPA[®] pourra être administré aux patients fragiles qui ne peuvent recevoir les formes actuelles de L-asparaginase et offrir à tous les patients un traitement efficace avec moins d'injections et moins d'effets secondaires.

Comme l'illustre le schéma suivant, l'asparagine est un acide aminé qui entre naturellement dans le globule rouge et la technologie d'ERYTECH n'interfère pas avec ce mécanisme naturel¹⁹. L'enzyme encapsulée dans le globule, la L-asparaginase, peut alors dégrader l'asparagine en acide L-aspartique et ammoniac. La

¹⁹ Ataullakhanov 1985

concentration d'asparagine dans le sang du patient diminue et les cellules leucémiques et cancéreuses sont privées de l'asparagine qui leur est nécessaire pour vivre, croître et se développer.

Mode d'action



6.5.2. Résultats cliniques obtenus et programmes cliniques en cours dans la leucémie aigüe

Depuis 2006, ERYTECH a conduit 3 essais cliniques pour établir l'efficacité et la sécurité d'emploi de GRASPA® dans la LAL avec 140 patients traités et 341 doses de produit administrées au 30 avril 2014. Les résultats des trois études dans la LAL constitueront les éléments clés de la demande d'autorisation de mise sur le marché en 2015. Dans la LAM, ERYTECH a initié une étude de phase IIb en vue d'étendre à terme l'indication de GRASPA®.

Résumé des études cliniques sur GRASPA® dans la LAL

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
LAL chez les enfants & adultes en rechute en Europe	Phase I/II			Phase II/III										
LAL chez les patients de plus de 55 ans en Europe			Phase IIb											
LAM en Europe							Phase IIb							

Au 30 avril 2014 :

Etude clinique	Statut	Nombre de patients prévus dans l'étude	Nombre de patients inclus	Nombre de patients traités avec GRASPA®	Nombre d'injections de GRASPA®
Etude de Phase I/II chez l'adulte et l'enfant en rechute dans la LAL	Terminée	24	24	18	28
Etude de Phase II chez le patient de plus de 55 ans en première intention	Terminée	30	30	30	53
Etude de Phase II/III chez l'adulte et l'enfant en rechute dans la LAL	En cours	80	85	54	129
Etude de Phase IIb chez patient âgé de plus de 65 ans atteint de la LAM	En cours	123	57	35	126
Etude de phase I dans la LAL chez l'enfant et l'adulte de moins de 55 ans non éligible à une autre forme d'asparaginase	En cours	N/A	3	3	5
Total		257	199	140	341

Cette partie présente les protocoles de ces études cliniques réalisées et en cours, et détaille les résultats obtenus :

Étude clinique de Phase I/II chez l'adulte et l'enfant en rechute dans la LAL

ERYTECH a mené un essai clinique de phase I/II sur 24 patients - enfants et adultes en rechute dans la LAL - ayant démontré la sécurité d'emploi de GRASPA®, son efficacité dans la durée de réduction du niveau d'asparagine plasmatique en une seule injection à un niveau équivalent à celui constaté après 8 injections de L-asparaginase libre (traitement de référence), ainsi qu'un recul des effets secondaires liés à la L-asparaginase (réaction allergique de grade élevé et des cas de troubles de la coagulation réduits). La Société a complété entre 2006 et 2009 cette étude clinique de phase I/II randomisée, multicentrique (en France et en Belgique) de GRASPA® en comparaison avec le traitement de référence (L-asparaginase libre – Kidrolase®) chez l'adulte et l'enfant en rechute dans la LAL.

Protocole de l'étude :

Le principal objectif de cette étude comparative était de déterminer la relation entre la dose de GRASPA® (trois doses testées : 50, 100 et 150 IU/kg) administrée et la durée de baisse de l'asparagine plasmatique (la déplétion) chez le patient malade. L'essai visait également à évaluer le profil d'efficacité de GRASPA® en comparaison avec le traitement de référence à travers la durée de déplétion de l'asparaginase plasmatique, ainsi que la tolérance du produit à travers l'étude des effets secondaires liés à la L-asparaginase encapsulée GRASPA®. Le suivi de l'étude clinique a également permis d'évaluer le taux de survie sans événements à six mois des patients.

Le protocole de l'essai clinique consistait à traiter une partie des patients adultes ou enfants en rechute dans la LAL, selon le traitement de référence, à savoir une chimiothérapie associée à de l'asparaginase libre Kidrolase®, puis le reste des patients selon une chimiothérapie associée à GRASPA®. Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans 4 groupes de 6 personnes: 3 groupes recevant en parallèle et en double insu les 3 dosages graduels de GRASPA® (50, 100 et 150) en plus de la chimiothérapie; le 4ème groupe de contrôle ne recevant que le traitement de référence d'asparaginase libre (Kidrolase®), associé à une chimiothérapie.

Résultats :

Cette phase I/II a démontré que GRASPA® permettait une durée de déplétion moyenne de l'asparagine plasmatique après une première injection dosée à 150, de 18.6 jours, soit une durée équivalente à la déplétion

moyenne constatée chez le groupe de contrôle traité avec Kidrolase® (présentant une durée moyenne de déplétion de 20.6 jours après 8 injections dosées à 10,000IU/m² administrées à trois jours d'intervalles).

Une réduction des effets secondaires a également été observée en faveur de GRASPA®, notamment pour ce qui est de la survenue d'allergies, de pancréatites ou de troubles de la coagulation, et ce quelque soit la dose de produit administrée.

Le tableau ci-dessous présente les principaux résultats cliniques de l'étude de phase I/II chez l'adulte et l'enfant en rechute dans la LAL.

Résultats cliniques de l'étude de phase I/II chez l'adulte et l'enfant en rechute dans la LAL

	Kidrolase® (L-asparaginase de référence) (n=6)	GRASPA® (n=18)
	N (%)	N (%)
Réaction allergique	3 (50%)	0 (0%)
dont grade élevé (3 ou 4)	2 (33%)	0 (0%)
Pancréatite clinique	0 (0%)	0 (0%)
Elévation enzymatique du pancréas	1 (17%)	1 (6%)
Elévation d'enzymes hépatiques	4 (67%)	6 (33%)
Hypo albuminémie	2 (33%)	0 (0%)
Trouble de la coagulation	4 (67%)	2 (11%)
dont thrombose Clinique	1 (17%)	0 (0%)

Étude clinique de phase II chez le patient âgé de plus de 55 ans atteint de LAL en première intention

En 2008, ERYTECH a conduit un essai clinique de phase II en escalade de doses de GRASPA[®] sur 30 patients de plus de 55 ans atteints de LAL et sans chromosome Philadelphie (notée LAL Ph-) en première intention. Ces essais cliniques ont validé d'une part l'innocuité de GRASPA[®] chez une population de patients seniors particulièrement fragiles, et d'autre part la sécurité d'emploi du produit démontrée par une forte réduction des effets secondaires à la dose choisie, c'est-à-dire 100 UI/kg (absence d'allergie cliniques, absence de pancréatite). De plus cet essai a démontré que GRASPA[®] (100 UI/kg) entraînait une rémission complète de 77% des patients avec une médiane de survie améliorée de 6 mois par rapport aux données historiques.

Protocole de l'étude :

Le principal objectif de l'étude était de déterminer la dose maximale tolérée et efficace de GRASPA[®] (parmi les trois doses 50, 100 et 150) en association avec une chimiothérapie, chez la population étudiée. Cette étude clinique visait également à évaluer les effets secondaires liés au médicament en investigation en association à la chimiothérapie, ses paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, ainsi que le taux de rémission complète après traitement.

L'étude effectuée en ouvert, s'est déroulée par cohorte de 3 patients en escalade de doses de GRASPA[®] (50 UI/kg, 100 UI/kg et 150 UI/kg). Après administration et étude de la réponse clinique de la première cohorte à la plus faible dose de GRASPA[®], un comité indépendant de surveillance a validé le passage à la dose supérieure. Un suivi des patients toutes les 3 à 4 semaines puis tous les 2 à 3 mois ont servi à recueillir les données relatives à la survie des patients traités.

Résultats de l'étude :

Le tableau suivant présente les résultats de l'étude clinique de phase II par dose de GRASPA[®] administrée :

Résultats cliniques de l'étude de phase II chez le patient âgé de plus de 55 ans atteint de LAL en premier traitement (

	GRASPA [®] 50 (n=3)	GRASPA [®] 100 (n=13)	GRASPA [®] 150 (n=14)
	N (%)	N (%)	N (%)
Durée moyenne de déplétion de l'asparaginase (jours)	3.99	12.6	9.0
Allergies cliniques	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Pancréatites cliniques	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Elévation enzymatique pancréatique	1(33%)	1 (8%)	3 (21%)
Thrombose / attaque	1(33%)	1 (8%)	2 (14%)
Baisse des AT III	0 (0%)	1 (8%)	2 (14%)
Troubles dans la synthèse de protéines	2 (66%)	4 (30%)	9 (64%)
Rémission complète	2/3 (67%)	10/13 (77%)	8/14 (57%)
Médiane de survie	-	15.6 mois	9.5 mois

Etude clinique de Phase II/III chez l'adulte et l'enfant en rechute dans la LAL

ERYTECH conduit actuellement une étude clinique de phase II/III visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité de GRASPA® à la dose de 150 IU/kg, combinés à une chimiothérapie standard, chez les patients adultes et enfants en rechute dans la LAL, et sans chromosome Philadelphie (LAL Phi-).

Protocole de l'étude :

Le principal objectif de cette étude clinique est de démontrer la sécurité d'emploi et l'efficacité de GRASPA® à une dose de 150 IU/kg, combiné à la chimiothérapie de référence chez les adultes et les enfants en rechute dans la LAL et sans chromosome Philadelphie (enfants de 1 à 17 ans et adultes de 18 à 55 ans) avec ou sans sensibilité connue à la L-asparaginase.

Cette étude clinique aura aussi pour but d'apprécier la réponse clinique des patients au traitement avec GRASPA® en comparaison avec le traitement de L-asparaginase de référence, afin d'en établir le profil de sécurité. L'objectif primaire de l'étude est de démontrer une déplétion équivalente à la forme native de la L-asparaginase et de démontrer un meilleur profil de sécurité (3 fois moins d'allergies). L'efficacité de GRASPA® sera aussi évaluée par rapport au traitement de référence à travers le taux de survie sans événement, la survie sans rechute, et la survie à 6 et à 12 mois après inclusion.

Le protocole de l'étude clinique consiste en deux phases distinctes :

Une Phase II exploratoire incluant les 60 premiers patients (adultes et enfants, allergiques et non-allergiques à la L-asparaginase en rechute dans la LAL Phi-). Les patients non allergiques ont reçu de manière aléatoire GRASPA® ou le traitement de L-asparaginase de référence. Les patients allergiques n'ont reçu que GRASPA®, et n'ont pas de groupe de contrôle pour des raisons de toxicité.

Selon les résultats cliniques de la première cohorte de 60 patients de la phase II, le plan final de la Phase III confirmatoire a été établi par un Comité de Surveillance Indépendant (Data Safety Monitoring Board-DSMB), qui a rendu un avis favorable quand à la poursuite de cet essai clinique en Phase III, conformément au protocole initial (80 patients).

Etude clinique de Phase IIb chez le patient de plus de 65 ans dans la LAM

Une étude clinique multicentrique de phase IIb est actuellement en cours chez le sujet atteint de LAM, nouvellement diagnostiqué, âgé de plus de 65 ans et inapte à recevoir une chimiothérapie intensive. De façon générale, la L-asparaginase n'est que très peu utilisée dans cette indication, voire pas du tout. Même si l'efficacité de ce traitement a été démontrée pour la LAM, les risques d'effets secondaires sur cette population fragile de patients souvent âgés sont trop importants pour en justifier l'administration. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité de GRASPA® lorsqu'il est ajouté au produit de référence (cytarabine à de faibles doses). Pour cela la survie sans progression sera analysée entre des patients ayant reçu GRASPA® en combinaison avec des faibles doses de cytarabine, avec des patients n'ayant reçu que de faibles doses de cytarabine. Cette étude prévoit de recruter 123 patients dont 2/3 seront traités sous GRASPA®. Le protocole de l'étude prévoit un suivi des patients de 24 mois, une analyse sur les 30 premiers patients afin d'analyser la tolérance par un « Data Safety Monitoring Board »(DSMB) et une seconde analyse intérimaire après inclusion de la moitié des patients et leur suivi pendant au moins quatre mois.

La première analyse du DSMB a été effectuée en novembre 2013 et le comité d'experts indépendants a rendu un avis favorable quant à la poursuite de cet essai clinique après évaluation de la 'safety' du produit chez les 30 premiers patients traités.

6.5.3. Obtention du statut de médicament orphelin et ses avantages

Les autorités réglementaires en Europe comme aux Etats unis ont mis en place des procédures d'autorisation de mise sur le marché et de remboursement spécifiques pour les médicaments traitant des maladies orphelines afin d'encourager l'effort de développement et l'innovation pour ces pathologies au nombre de patients très faible. En particulier, les exigences en termes d'études cliniques requises sont adaptées pour tenir compte de la population restreinte de patients et les procédures d'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sont facilitées et souvent accélérées afin de répondre au besoin de santé publique.

Un règlement européen sur les médicaments orphelins, mis en place en 1999 sous l'autorité de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), délivre le statut «Orphan Drug Designation» auprès des candidats médicaments. Plus de 60 médicaments ont reçu une Autorisation de Mise sur le Marché européen avec le statut de médicament orphelin. Aux Etats-Unis, l'agence réglementaire (FDA) a mis en place le «Orphan Drug Act» en 1983 et plus de 350 «orphan drug» ont été approuvées.

L'avantage majeur de cette législation est de permettre au laboratoire-fabricant vendant des produits ayant le statut de médicament orphelin de bénéficier d'une exclusivité de commercialisation postérieure à l'obtention de l'AMM sur le produit pendant 7 et 10 ans, respectivement aux Etats-Unis et en Europe.

L'EMA et la FDA ont accordé le statut de médicament orphelin («Orphan Drug Designation») à ERYASP™/GRASPA® dans la LAL lui offrant une protection de marché. L'EMA a également donné le statut de médicament orphelin à GRASPA® dans la LAM.

ERYTECH bénéficie aussi de statuts de médicament orphelin dans le cancer du pancréas (en Europe et aux Etats Unis) et la drépanocytose (aux Etats-Unis).

6.5.4. Mise sur le marché de GRASPA®

Dans le cadre du programme de développement clinique de GRASPA® dans la LAL, ERYTECH a obtenu des résultats cliniques démontrant la sécurité d'emploi de son médicament chez les adultes et les enfants en rechute dans cette indication, et son efficacité en terme de durée de déplétion de l'asparaginase à moindre dose avec un recul des effets secondaires. Chez les patients âgés de plus de 55 ans, l'étude clinique de phase II a démontré la sécurité d'emploi de GRASPA® et son efficacité dans la mesure où il entraîne une rémission complète de 77% des patients avec une médiane de survie améliorée de 6 mois par rapport aux données.

Sur la base des résultats attendus de l'étude clinique de phase II/III chez l'adulte et l'enfant en rechute dans la LAL, et en s'appuyant sur les études précédentes, ERYTECH sera en mesure de déposer une demande d'AMM par la procédure centralisée européenne en 2015. ERYTECH anticipe que la société pourra déposer une demande d'extension d'indication de GRASPA® à la LAM à un horizon de 2017.

Dans l'intervalle, conjointement avec ses partenaires, Orphan Europe (Groupe Recordati) et le Groupe Teva, ERYTECH étudiera la possibilité de mettre à disposition, de manière anticipée, le produit pour les patients atteints de LAL âgés de plus de 55 ans dans le cadre de programmes d'autorisation temporaires (comme l'Autorisation Temporaire d'Utilisation en France) ou d'usage compassionnel. ERYTECH adoptera une démarche similaire lorsque les premières données cliniques seront disponibles pour les patients atteints de LAM et âgés de plus de 65 ans.

ERYTECH a pour objectif à un horizon de trois ans d'avoir lancé et de commercialiser GRASPA® dans les principaux pays européens grâce à son partenariat avec Orphan Europe (Groupe Recordati) dans la LAL, et d'avoir déposé la demande d'extension d'indication dans la LAM.

Calendrier indicatif

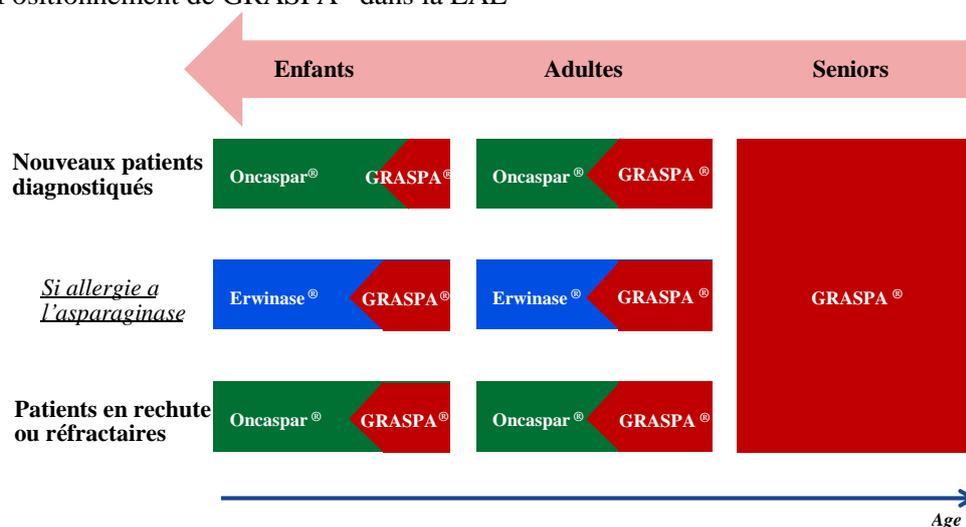
LAL : Résultats de la Phase II/III chez le patient adulte ou enfant en rechute	Q3 2014
LAL : Soumission du dossier de demande d'AMM à l'EMA	2015
LAL : AMM européenne par la procédure centralisée	2016
LAM : Soumission du dossier d'extension d'indication	Q4 2016 –S1 2017

6.5.5. Positionnement de GRASPA® sur le marché

GRASPA® sera commercialisé par Orphan Europe (Groupe Recordati) dans 38 pays européens et par le Groupe Teva en Israël. Le positionnement du produit comme la stratégie de commercialisation seront établis en concertation avec ERYTECH.

Dans la LAL, ERYTECH anticipe que la dynamique d'adoption commence par les populations fragiles avec d'abord les patients senior et les adultes âgés de plus de 55 ans qui ne peuvent recevoir les formes actuelles de L-asparaginase puis chez les patients adultes et pédiatriques en rechute ou réfractaires également non traitables par L-asparaginase. L'utilisation de GRASPA® pourra naturellement s'étendre aux autres patients avec l'expérience clinique acquise par les onco-hématologues et en capitalisant sur la sécurité d'emploi prouvée de GRASPA®.

Positionnement de GRASPA® dans la LAL



Pour les patients présentant une allergie importante à Oncaspar® (PEG-L-asparaginase) et/ou à la L-asparaginase, les cliniciens auront avec GRASPA® une alternative à Erwinase® aujourd'hui le seul produit disponible pour ce cas de figure. ERYTECH estime que GRASPA® devrait posséder des avantages concurrentiels importants par rapport à Erwinase®, notamment la voie d'administration, la fréquence des injections et un prix compétitif.

Sur la base des avantages que GRASPA® pourrait présenter par rapport aux autres formes de L-asparaginase et des besoins médicaux non satisfaits, ERYTECH estime que GRASPA® pourrait potentiellement être le traitement à base de L-asparaginase privilégié pour un patient atteint de LAL sur 3 soit environ 5 000 nouveaux patients diagnostiqués par an (3 000 en Europe et 2 000 aux Etats-Unis). Il s'agit des patients atteints de LAL à chromosome Philadelphie négatif adulte et senior et les enfants en rechute.

L'absence de traitement à base de L-asparaginase approuvé et/ou utilisé dans la LAM permettra à GRASPA® de se positionner pour un traitement en première ligne de ces patients. Les cliniciens ont manifesté un intérêt fort pour pouvoir utiliser la L-asparaginase dans le traitement de la LAM et ERYTECH entend répondre à cette demande avec GRASPA®. La cible prioritaire de GRASPA® dans la LAM représente plus de 11 000 patients atteints de LAM (soit plus d'un tiers des nouveaux cas par an en Europe et aux États-Unis) pour lesquels GRASPA® pourrait potentiellement devenir le traitement de référence. Il s'agit des patients dont le type de LAM est particulièrement sensible à l'élimination de l'asparagine (environ 60%) et dont l'état de santé général est particulièrement fragile (environ 2 patients sur 3).

Le tableau suivant illustre les coûts de traitement associés aux principaux médicaments à base de L-asparaginase actuellement commercialisés pour un cycle de chimiothérapie (environ 1 mois) – sachant qu'un même patient en nécessite généralement plusieurs. En tenant compte du caractère innovant de GRASPA®, de sa valeur médicale et de son positionnement cible dans le traitement des leucémies aigües, ERYTECH estime pouvoir viser un positionnement prix similaire à celui d'Erwinase®. Il est rappelé que le prix et le remboursement de GRASPA® devront être déterminés selon les pratiques et réglementations en vigueur dans les différents pays et que les politiques de santé et de déremboursement des médicaments sont amenées à évoluer vers plus de rigueur.

Le coût de traitement estimé des principaux médicaments à base de L-asparaginase

Produit	Cycle d'un mois de traitement	
	Injections	Coût
Oncaspar®	2	Prix Europe: 2 400 – 4 800 € Prix US: 11 500 – 23 000 \$
Erwinase®	12	16 000 – 40 800 €

Source: ERYTECH

ERYTECH estime que GRASPA® cible en priorité environ 20 000 nouveaux patients dans la LAL et la LAM en Europe et aux États Unis chaque année et à titre illustratif, cela pourrait représenter un marché cible d'environ plus d'un milliard d'euros en faisant l'hypothèse de prix moyen d'environ 50-60k€ par patient, globalement comparable au coût d'un traitement à base d'Erwinase®.

6.6. COMMERCIALISATION DE GRASPA® EN EUROPE ET EN ISRAËL

ERYTECH a conclu deux accords de partenariats majeurs pour la commercialisation de GRASPA® dans 38 pays européens avec Orphan Europe (Groupe Recordati) et en Israël avec le Groupe Teva. Grâce au caractère innovant de GRASPA®, sa capacité à répondre à des besoins médicaux non satisfaits et de son avancé dans le développement clinique, ERYTECH a été en mesure d'obtenir des termes favorables, en particulier en matière de partage des profits futurs. Ces deux partenaires disposent de capacités commerciales reconnues et pourront promouvoir efficacement GRASPA® sur leurs territoires respectifs.

Par ailleurs il convient de noter que les prescripteurs potentiels de GRASPA® dans chaque pays, essentiellement les hémato-oncologues, sont relativement peu nombreux et bien identifiés. De ce fait, la notoriété de produits spécialisés comme GRASPA® et l'adoption du médicament peuvent être très rapides. De plus, GRASPA® ne nécessitera pas de modification des protocoles de traitement existants de la LAL puisque la L-asparaginase y est déjà inscrite. Pour des produits de spécialité comme GRASPA®, les moyens commerciaux et promotionnels nécessaires demeurent modestes en comparaison d'autres médicaments en médecine de ville par exemple et permettent de viser des marges élevées.

6.6.1. Partenariat européen avec Orphan Europe (groupe Recordati) pour la commercialisation en Europe

Le 23 Novembre 2012, ERYTECH a signé un accord de commercialisation avec Orphan Europe, société spécialisée dans le développement, la production et la commercialisation de médicaments dans les maladies orphelines. Orphan Europe est une filiale de Recordati, un important groupe pharmaceutique de dimension européenne.

Orphan Europe possède un portefeuille de médicaments orphelins déjà sur le marché dans différents domaines tels que la néonatalogie, la pédiatrie, les troubles métaboliques et génère plus de 128 millions d'euros de chiffre d'affaires. Orphan Europe est un acteur de premier plan dans le domaine des maladies orphelines et possède l'expertise médicale, clinique, réglementaire et commerciale pour mettre sur le marché et commercialiser efficacement GRASPA® en Europe. Orphan Europe est une activité stratégique pour Recordati qui avait acquis cette société en 2007 pour 135 M€ et l'a renforcé avec l'acquisition pour 100 M\$ d'un portefeuille de médicaments aux Etats-Unis dans les maladies rares et orphelines.

Orphan Europe commercialisera GRASPA® dans 38 pays d'Europe, dont tous les pays de l'Union Européenne dans le traitement de la LAL et de la LAM. Les parties ont la possibilité de discuter l'extension de cet accord à d'autres territoires périphériques à l'Europe et à d'autres indications.

ERYTECH conserve la production de GRASPA® sur son site de Lyon et fournira Orphan Europe dans les différents pays européens où le médicament sera commercialisé.

Aux termes de cet accord, Orphan Europe a versé 5 M€ à la signature. Orphan Europe devra verser à ERYTECH jusqu'à 37,5 M€ de paiements futurs en fonction de différents événements cliniques, réglementaires et commerciaux. Orphan Europe participera aux coûts du développement clinique de GRASPA® dans la LAM et ERYTECH recevra un prix pour le produit livré et des redevances sur les ventes réalisés par Orphan Europe avec GRASPA®, pour un total jusqu'à 45% du prix de vente.

Séparément, une autre société du groupe Recordati a souscrit des obligations qui ont été converties en une participation au capital d'ERYTECH pour une valeur de 5 M€ à l'occasion de l'IPO en Avril 2013.

6.6.2. Partenariat avec le Groupe Teva pour la commercialisation en Israël

Le 28 mars 2011, ERYTECH a signé un partenariat avec le Groupe Teva, un acteur mondial de l'industrie pharmaceutique basé en Israël, pour distribuer GRASPA® dans ce pays. Le Groupe Teva est un groupe pharmaceutique diversifié avec une stratégie forte dans les produits de spécialité innovants et particulière dans les domaines thérapeutiques tels que le système nerveux central, le respiratoire, la santé féminine, l'oncologie et la douleur.

Conformément aux termes de cet accord, le Groupe Teva soumettra la demande d'autorisation du médicament pour la LAL en Israël et en assurera la commercialisation et la distribution à long terme dans ce pays. Le Groupe Teva versera des paiements d'étape et partagera les revenus nets des ventes du produit en Israël.

6.6.3. Autres partenariats envisagés pour d'autres pays

ERYTECH conserve l'ensemble des droits pour ERYASP™, en dehors des 38 pays européens couverts par le partenariat avec Orphan Europe (Groupe Recordati) dans la LAL et la LAM et Israël avec le Groupe Teva pour la LAL. En particulier, ERYTECH possède la totalité des droits pour ERYASP™ aux Etats Unis et dans les autres indications comme, par exemple, les tumeurs solides.

ERYTECH a pour objectif de sécuriser des accords de distribution dans les pays périphériques à l'Europe et notamment les marchés clé tels que la Russie et la Turquie. Sur certains de ces pays, Orphan Europe (Groupe Recordati) bénéficie d'un droit de première négociation.

6.6.4. Processus industriel à l'échelle commerciale et un approvisionnement sécurisé

La Société dispose d'une unité de production d'une capacité suffisante pour couvrir les besoins du marché européen jusqu'en 2017/2018. Cette unité répond aux plus hautes exigences de l'ANSM et bénéficie du statut « Etablissement Pharmaceutique Exploitant ».

La société a sécurisé son approvisionnement pour les principales matières premières nécessaires à la fabrication d'ERYASP™/ GRASPA® :

La L-asparaginase : ERYTECH Pharma et medac ont signé deux accords exclusifs mondiaux de longue durée au terme desquels medac fournit à ERYTECH deux formes d'asparaginase qu'ERYTECH utilise pour la production d'ERYASP™/GRASPA®, pour les essais cliniques conduits par ERYTECH comme pour la vente d'ERYASP™/GRASPA®, dans les indications thérapeutiques définies par ERYTECH. medac est une société pharmaceutique allemande basée à proximité d'Hambourg qui commercialise de la L-asparaginase (voir également le Chapitre 22 du Document de référence).

Les globules rouges : ERYTECH a signé deux contrats d'approvisionnement avec l'Établissement Français du Sang et l'American Red Cross, deux banques de sang reconnues, pour des globules rouges humains de qualité transfusionnelle.

6.7. DÉVELOPPEMENT D'ERYASP™ DANS LES LEUCÉMIES AUX ETATS-UNIS

ERYTECH a pour objectif de développer ERYASP™aux Etats-Unis, qui représentent un marché potentiel important pour la LAL et la LAM.

ERYTECH envisage de capitaliser sur les études cliniques déjà réalisées ou en cours en Europe et de répliquer le développement clinique d'ERYASP™aux Etats-Unis. Le 21 mars 2013, ERYTECH a obtenu l'autorisation de la FDA (Investigational New Drug ou IND) de débiter une étude clinique de Phase Ib dans la LAL et devrait commencer à recruter ses premiers patients au deuxième trimestre 2014. Le coût estimé de cette étude clinique de Phase Ib est de l'ordre de 4 millions d'euros et la Société prévoit de la financer avec les fonds levés lors de l'introduction en bourse. Cette étude permettra dans un second temps, de poursuivre, seul ou en partenariat, le développement clinique dans la LAL et la LAM. La poursuite du développement clinique pourra comprendre des études de Phase II/III dans la LAL et la LAM et pourrait permettre de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché à un horizon de 2018-2019.

ERYTECH a mis en place un partenariat étroit avec l'American Red Cross de Philadelphie. Aux termes de cet accord, l'American Red Cross fournit les globules rouges, met à disposition une zone de production classée ainsi que du personnel formé par ERYTECH, sous la supervision d'une personne d'ERYTECH détachée à Philadelphie.

Plan de développement aux Etats-Unis

Indication	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
LAL aux Etats-Unis		Phase I			Phase II/III		
LAM aux Etats-Unis					Phase II/III		

Etude clinique de phase Ib chez le patient de plus de 40 ans en premier traitement dans la LAL

ERYTECH a lancé une étude clinique de Phase Ib aux Etats-Unis chez le patient de plus de 40 ans sans chromosome Philadelphie en premier traitement dans la LAL, en combinaison avec la chimiothérapie de référence (chimiothérapie CALGB aux Etats-Unis), sur un échantillon de 12 à 18 patients en escalade de doses (50 à 150UI/Kg). La Société a obtenu le feu vert pour cette étude de la FDA en 2013.

Cet essai clinique non-randomisé, multicentrique et strictement aux Etats-Unis, a pour principal objet de valider le profil de toxicité, de sécurité et d'efficacité d'ERYASP™, en combinaison avec la chimiothérapie de référence. Cette Phase Ib sera la première étude clinique conduite par ERYTECH aux Etats-Unis. En tant qu'étude de toxicité, ses résultats serviront également de Phase I dans la LAM.

Protocole de l'étude :

L'objectif de cette étude clinique est de déterminer le profil de toxicité d'ERYASP™ quand il est administré en combinaison avec la chimiothérapie de référence chez le sujet de plus de 40 ans en premier traitement dans la LAL sans chromosome Philadelphie.

Cette étude vise également à évaluer le profil d'ERYASP™ en termes de sécurité, de pharmacocinétique et de pharmacodynamique. L'essai clinique et le suivi des patients se dérouleront au maximum dans 6 centres spécialisés.

Poursuite possible du développement clinique après la phase Ib

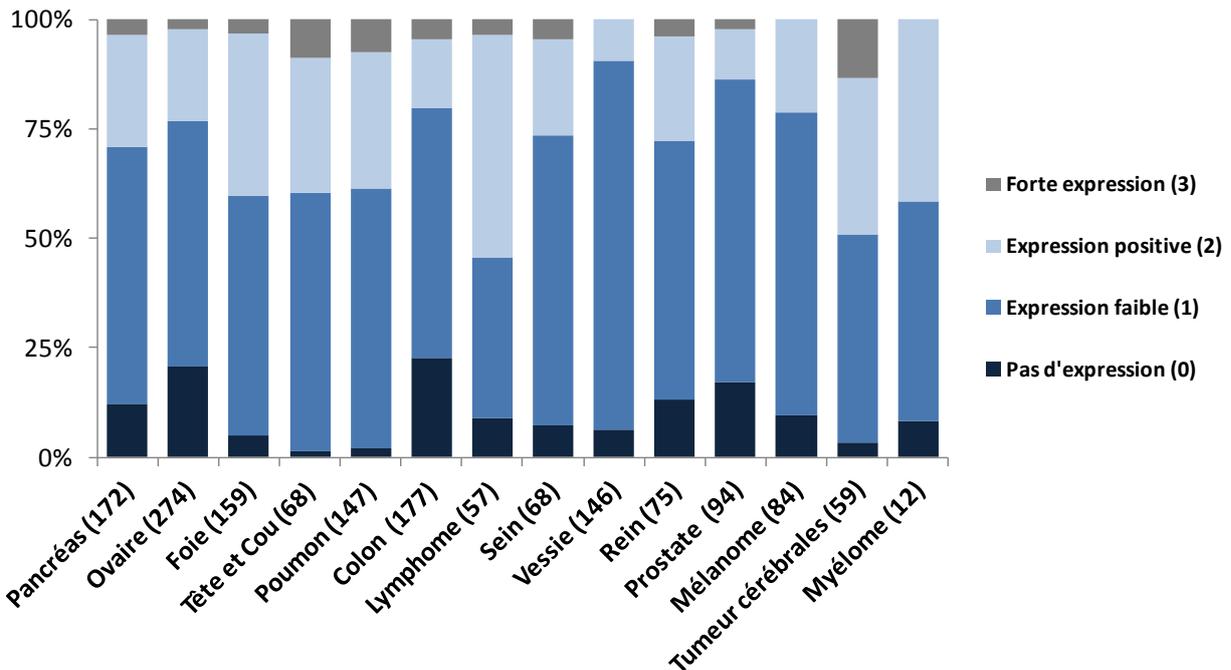
Sur la base de l'étude clinique de Phase Ib dans la LAL, ERYTECH pourra poursuivre, seul ou avec un partenaire, le développement clinique d'ERYASP™ dans la LAL et dans la LAM à travers deux études de Phase II/III. ERYTECH estime qu'un dépôt de demande d'AMM pourrait intervenir dans les années 2018 / 2019.

Les protocoles de Phase II/III devront être finalisés en fonction des résultats de la Phase Ib aux Etats-Unis, des résultats cliniques en Europe, et des discussions avec les autorités.

6.8. NOUVELLES INDICATIONS POTENTIELLES D'ERYASP™: LES TUMEURS SOLIDES

Tout comme pour les leucémies, le rationnel consistant à traiter des cellules tumorales dépourvues en asparagine synthétase (voir première figure de la section 6. Illustration du principe « Affamer la tumeur ») est également applicable aux tumeurs solides pour autant qu'elles n'expriment pas l'asparagine synthétase et ont besoin de consommer l'asparagine contenue dans le plasma. Ainsi ERYTECH a mené une étude en collaboration avec le MD Anderson Cancer Center, afin d'évaluer la proportion de tumeurs potentiellement sensibles à l'asparaginase c'est-à-dire celle qui n'expriment pas ou peu d'asparagine synthétase.

Sensibilité de certaines tumeurs solides à la privation d'asparagine



Source: Dufour et al., "Pancreatic Tumor Sensitivity to Plasma L-Asparagine Starvation", *Pancreas*, 2012

ERYTECH a mené une étude de Phase I dans le cancer du pancréas afin de démontrer la sécurité de l'emploi d'ERYASP™. Cet essai clinique a démontré qu'ERYASP™ était bien toléré, même à des doses élevées. Ces résultats sont d'autant plus intéressants que les L-asparaginases actuellement commercialisés ont pour effet secondaire possible les pancréatites. Fort de ces premiers résultats cliniques dans les tumeurs solides, ERYTECH envisage de continuer le développement d'ERYASP™ dans le cancer du pancréas et d'élargir ce développement dans d'autres tumeurs solides d'intérêt.

ERYTECH développe de nouvelles indications possibles pour ERYASP™ en dehors du domaine des leucémies. Des premiers résultats précliniques et cliniques suggèrent qu'ERYASP™ pourrait également être efficace contre certaines tumeurs solides pour lesquels les options thérapeutiques sont aujourd'hui réduites. ERYTECH est en cours de lancement d'une étude de Phase II dont le coût est évalué à environ 3 millions d'euros et sera financée par les fonds levés lors de l'introduction en bourse.

Étude clinique de Phase I, en escalade de doses d'ERYASP™ dans le cancer du pancréas en dernière intention

De 2009 à 2010 (12 mois), ERYTECH a conduit un essai clinique de phase I sur 12 patients en escalade de doses, non randomisé et national. Cet essai clinique a mis en évidence qu'ERYASP™ est bien toléré dans cette population très fragile, même à la dose la plus élevée (150 IU/kg).

Protocole de l'étude :

L'objectif principal de cette étude clinique était de déterminer la dose maximale tolérée d'ERYASP™ chez des patients atteints du cancer du pancréas. Pour des raisons d'éthique, et dans la mesure où il existe des traitements de référence, l'étude clinique n'a pu être menée que sur des patients dits en dernière ligne, à savoir, des patients pour lesquels aucune thérapie n'a permis d'entrer en rémission.

Cette étude clinique visait également à déterminer le profil de tolérance générale d'ERYASP™ en évaluant la toxicité du produit chez le patient. L'étude avait comme but d'évaluer les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques d'ERYASP™ ainsi que la réponse tumorale du patient par l'intermédiaire de marqueurs tumoraux et à travers le volume tumoral, après échec d'une première ou seconde chimiothérapie à base de gemcitabine, qui est le traitement de référence.

Le protocole de l'étude clinique prévoyait l'administration de doses d'ERYASP™ progressivement croissantes qui se sont faites par cohorte de 3 patients. Pour cette escalade de doses, quatre doses d'ERYASP™ ont été testées (25 UI/kg, 50 UI/kg, 100UI/kg et 150UI/kg).

Le protocole de l'étude prévoyait que la dose maximale tolérée serait la dose qui entraîne chez moins d'un tiers des patients des effets toxiques. Il était prévu d'inclure 3 patients pour chaque dose testée et à la fin de chaque dose, le passage à la dose suivante devait être validé par un Comité Indépendant de Surveillance. Pour chaque strate, l'inclusion du second patient ne s'est fait qu'après un suivi suffisant d'observation du premier patient inclus, d'au moins 4 semaines.

Résultats :

Cette étude de Phase I chez le patient atteint du cancer du pancréas a démontré une bonne tolérance et une absence de toxicité d'ERYASP™ même à la dose la plus élevée (150 IU/kg).

Poursuite envisagée du développement clinique

Fort de ces premiers résultats cliniques dans les tumeurs solides, ERYTECH envisage de continuer le développement d'ERYASP™ dans le cancer du pancréas et d'élargir ce développement dans d'autres tumeurs solides d'intérêt, tels que le cancer du foie ou le cancer de la vessie.

ERYTECH a également validé un test d'immuno histochimie permettant de détecter sur la base de tissu tumoral si la tumeur exprime ou non l'asparagine synthétase et donc si elle est résistante ou sensible à l'asparaginase.

Par ailleurs, la Société a conclu un accord de licence exclusif avec le NIH en vue de mettre au point un test compagnon permettant de déterminer la sensibilité des tumeurs à l'asparaginase. Ce test pourrait être utilisé dans les études cliniques et faire l'objet d'un développement commercial avec un partenaire industriel.

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) a accordé, le 6 mai 2014, l'autorisation de démarrer une étude de Phase II en deuxième ligne de traitement des patients atteints de cancer du pancréas. Dans cette étude d'environ 100 patients, ERYASP™ sera ajouté et comparé au traitement standard avec une randomisation de 2 à 1. Le critère principal d'évaluation sera la survie sans progression (PFS) à 4 mois. Les patients seront stratifiés en fonction de l'expression de l'asparaginase synthétase (ASNS) de leur tumeur primaire. La faible expression de l'ASNS est considérée comme un indicateur de sensibilité de la tumeur à l'asparaginase. ERYTECH estime que près de 70 % des patients sont négatifs en ASNS et pourraient être répondeurs au traitement. Le recrutement des patients devrait commencer au 2ème trimestre 2014.

6.9. LA TECHNOLOGIE D'ENCAPSULATION D'ERYTECH

6.9.1. L'approche novatrice de l'encapsulation d'enzymes thérapeutiques

La technologie propriétaire d'ERYTECH repose sur l'encapsulation de molécules thérapeutiques dans les globules rouges également appelé érythrocytes. L'administration de globules rouges est totalement maîtrisée et contrôlée par le personnel hospitalier. De plus, il s'agit d'un véhicule biocompatible, d'une durée de demi-vie dans l'organisme d'environ un mois et son élimination par les cellules du système réticuloendothéliale est bien connue.

Parce que la membrane du globule rouge protège son contenu du milieu extérieur, c'est-à-dire l'organisme, et vice versa:

- La molécule encapsulée est protégée des réactions de défense du corps ou des interactions avec celui-ci qui peuvent conduire à son inactivation, à sa dégradation ou à son élimination rapide,
- Le corps est protégé des agressions du contenu et il en résulte une diminution des effets secondaires, Cela résulte dans une augmentation de l'index thérapeutique (l'efficacité pondérée par la toxicité). A titre d'exemple, dans le cas de l'asparaginase, pour un niveau donné d'efficacité, les patients reçoivent une dose 10 fois inférieure si celle-ci est encapsulée par la technologie d'ERYTECH.

La technologie d'ERYTECH permet de transformer le globule rouge en un bioréacteur cellulaire. Le globule rouge a, en effet, la propriété naturelle de pouvoir absorber certains acides aminés circulant librement dans le sang. L'enzyme thérapeutique encapsulé dans le globule rouge peut ainsi interagir et dégrader l'acide aminé visé.

6.9.2. Procédé d'encapsulation industrialisé, automatisé et robuste

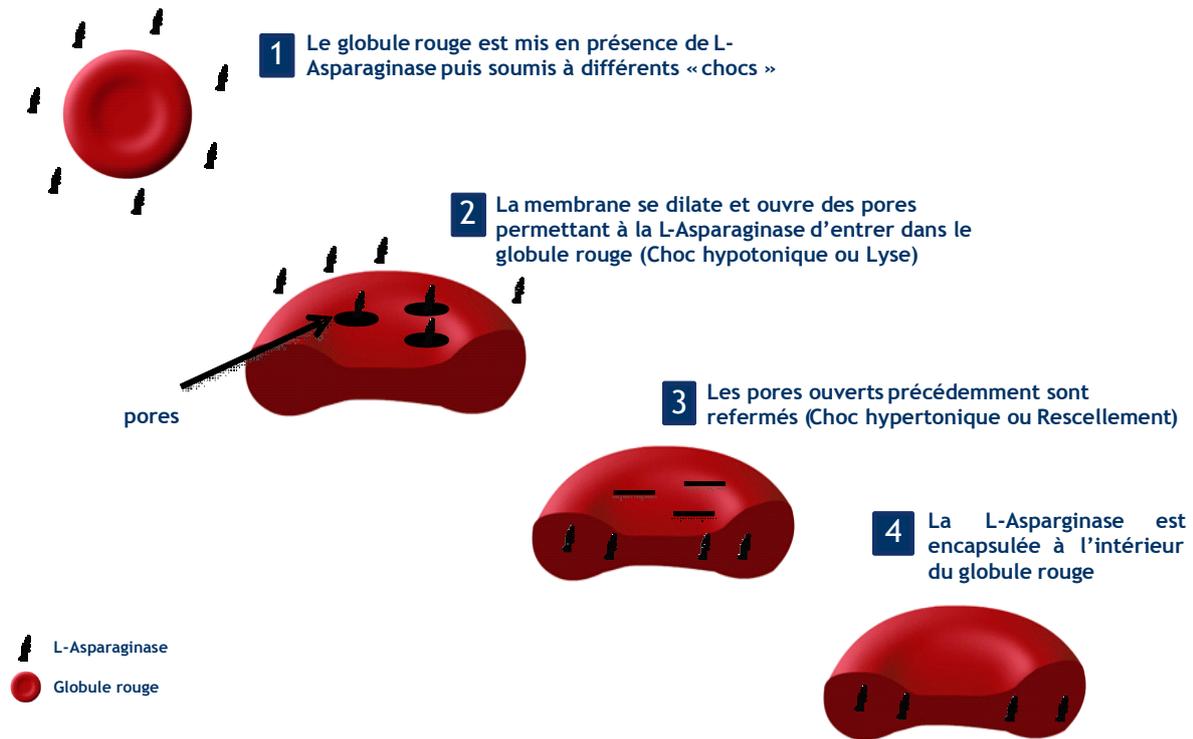
Le procédé d'encapsulation à l'intérieur des globules rouges repose sur un principe de lyse hypotonique réversible comme l'illustre le schéma ci-après :

Les globules rouges sont soumis à un milieu à faibles forces ioniques (en milieu hypotonique) et gonflent jusqu'à atteindre un volume critique où la membrane est distendue au point de devenir perméable aux macromolécules.

Des pores se forment à la surface de la membrane permettant le passage de molécules à l'intérieur de l'érythrocyte.

La restauration de l'isotonie du milieu de suspension entraîne la fermeture des pores rendant la membrane imperméable aux macromolécules. Seule une perméabilité aux très petits éléments (de moins de 200 Daltons) est maintenue. La molécule est alors définitivement encapsulée.

Principe du procédé d'encapsulation



La fragilité osmotique d'un échantillon de globules rouges à l'autre est variable. Ainsi la capacité de distension de la membrane et donc la capacité d'encapsulation est variable. Toutefois, la variation de la fragilité osmotique peut être compensée par les paramètres de lyse hypotonique. Ainsi les variations sur la quantité de produit encapsulée sont réduites. C'est le cœur du brevet procédé d'ERYTECH (voir section 11 sur la propriété intellectuelle)

ERYTECH a industrialisé avec succès ce procédé d'encapsulation de telle sorte à produire, de façon reproductible et fiable à grande échelle, des érythrocytes chargés, quelle que soit la caractéristique initiale et l'origine des globules rouges utilisés. Plus de 300 poches d'ERYASP™/GRASPA® ont d'ores et déjà été produites et transfusées lors des cinq essais cliniques menés par ERYTECH.

Un procédé d'encapsulation automatisé et industrialisé



Précisément, les avantages concurrentiels majeurs du procédé de production sont les suivants:

- sa rapidité: entièrement automatisée, la préparation du produit nécessite seulement 3 heures
- sa stabilité: 72 h pour livrer (à une température de 2-8°C) le médicament

sa reproductibilité: des érythrocytes chargés sont produits à qualité constante, quelle que soit la caractéristique initiale et l'origine des globules rouges utilisés. Différentes étapes de contrôle permettent de s'assurer de la qualité du produit avant libération par le pharmacien responsable

sa sécurité: approvisionnement de globule rouge de qualité transfusionnelle auprès de banques de sang opérant selon les plus hauts standards de qualité et processus de contrôle qualité renforcé à chaque étape de production

L'unité de production d'ERYTECH est basée à Lyon et le personnel de production comprend 6 personnes. La production satisfait les normes les plus strictes de production pharmaceutique (cGMP) et est certifiée ISO 9001. En particulier, les lots produits sont entièrement traçables depuis le prélèvement du sang et la séparation des globules rouges réalisés par les banques de sang qui fournissent ERYTECH jusqu'au patient. La société a le statut d'«Etablissement Pharmaceutique» et «Etablissement Exploitant» qui lui permet d'adresser le marché européen.

6.9.3. Production organisée aux Etats-Unis pour les essais cliniques à venir

En anticipation des essais cliniques aux Etats-Unis, ERYTECH a déployé une unité de production qualifiée à Philadelphie en partenariat avec l'American Red Cross (ARC). L'American Red Cross (ARC) est la première banque de sang au monde. Agence Fédérale implantée dans tous les états des États Unis d'Amérique, son activité principale est la collecte, la qualification et la distribution de poches de globules rouges à des fins de transfusion sanguine.

L'ARC est prestataire de services pour la production des lots GMP (Good Manufacturing Practice) d'ERYASP™ pour les essais cliniques. L'ARC fournit également la matière première, la poche de globules rouges. Le procédé et les méthodes analytiques d'ERYTECH ayant fait l'objet d'un transfert industriel, les opérations effectuées sur le site américain sont similaires à celles du site français en conformité avec la réglementation de la FDA. ERYTECH co-supervise avec l'ARC la production et les contrôles de cette unité.

Cet accord avec l'ARC ne comporte aucun transfert de droit sur la technologie ou sur ERYASP™ et permet à ERYTECH de produire les quantités nécessaires aux essais cliniques envisagés aux Etats-Unis.

6.10. TEDAC Et Les Autres Projets En Développement

La plateforme technologique d'ERYTECH est polyvalente et ouvre de nombreuses possibilités pour développer de nouveaux médicaments. La démonstration de l'efficacité de la technologie a principalement été réalisée avec l'asparaginase mais il est possible d'encapsuler au sein du globule rouge d'autres enzymes, molécules ou protéines. ERYTECH explore ces projets de recherche prometteurs qui sont plus amplement décrits ci-dessous:

TEDAC

Le projet TEDAC est un projet de recherche et développement ayant vocation à traiter les cancers résistants à la radio/chimiothérapie mené par ERYTECH, en association avec d'autres sociétés et organismes: Diaxonhit, l'Inserm, l'Université Paris-Diderot et l'AP-HP.

Ce projet a pour objectif de développer des thérapies enzymatiques innovantes en ciblant l'environnement métabolique des tumeurs, de prendre en charge de manière personnalisée les patients atteints de cancers radio- ou chimio-résistants grâce au développement de tests de screening et de monitoring. Ce projet permettra en outre à la Société de développer une nouvelle gamme de solutions thérapeutiques en combinant des enzymes anti-cancer de manière efficace et sûre en agissant sur l'environnement métabolique complet de la tumeur. A terme l'objectif serait d'offrir une solution englobant un test prédictif de réponse au traitement, une ou plusieurs thérapies enzymatiques adaptées, ainsi qu'un test de suivi de l'efficacité thérapeutique.

Les premières preuves de concept sur des coupes de tumeurs sont en cours. En maintenant cette vitesse de développement, et sous réserve de résultats positifs, un premier essai clinique pourrait être envisagé toute fin 2015. Cela a permis l'identification d'un nouveau candidat médicament, ERY-MET (Voir ci-dessous).

Ce projet d'un coût total de 22.6 millions d'euros (dont 14.3 millions d'euros imputables à ERYTECH) qui se déroulera sur 8 ans, est financé à hauteur de 10.7 millions d'euros par Oséo (BPI) dans le cadre du programme « Innovation Stratégique et Industrielle », dont 7 millions d'euros (soit 48% du montant du projet imputable à ERYTECH) seront versés à ERYTECH. 2,1 millions sous forme de subventions et 4,9 millions en avances remboursables.

ERY-MET

Les cellules tumorales, à la différence des cellules saines, sont dépendantes pour leur croissance de la présence de certains acides aminés dans leur environnement, étant incapables de les produire elles-mêmes. La suppression complète ou partielle de ces acides aminés dans la circulation sanguine prive ainsi les cellules tumorales de nutriments nécessaires à leur croissance et peut induire leur mort en les « affamant ». Les enzymes thérapeutiques qui peuvent supprimer ces acides aminés circulant dans le sang ont souvent une demi-vie courte et sont fréquemment associées à des niveaux élevés d'effets secondaires. Or, en les encapsulant dans des globules rouges, il est possible de prolonger leur demi-vie et de réduire leur toxicité pour les patients.

Ce principe a été démontré dans des études cliniques avec ERYASP™/GRASPA®, le produit phare d'ERYTECH, actuellement en Phase III dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). ERY-ASP se compose d'asparaginase encapsulée dans les globules rouges. Il agit sur la déplétion systémique de l'asparagine.

En parallèle du développement d'ERYASP/GRASPA®, ERYTECH a réalisé des travaux de recherche approfondis dans le cadre du Projet TEDAC, pour identifier d'autres enzymes thérapeutiques pouvant affamer les tumeurs et dont l'encapsulation dans les globules rouges serait pertinente. Le projet TEDAC bénéficie d'un soutien financier de Bpifrance à hauteur de 7 millions d'euros²⁰. Le projet TEDAC a permis l'identification d'un nouveau candidat médicament, ERY-MET, composé de méthionine- γ -lyase (MGL) encapsulée dans les globules rouges. La MGL décompose la méthionine, un acide aminé, et peut ainsi affamer de très nombreux types de tumeurs sensibles à l'élimination de cet acide aminé.

Sous sa forme naturelle, la MGL a une demi-vie très courte et est fortement dépendante d'un co-facteur pour être efficace. Or, ce co-facteur a la particularité d'être naturellement présent à l'intérieur des globules rouges. Grâce à sa technologie exclusive d'encapsulation, ERYTECH a démontré la bonne stabilité de la MGL à l'intérieur des globules rouges, et l'augmentation de sa demi-vie à plusieurs jours contre quelques heures avec la forme libre.

²⁰ Dans ce programme, Diaxonhit et INSERM U773 sont les partenaires d'ERYTECH pour développer les modèles tumoraux *ex vivo* et les tests diagnostiques pour identifier les patients répondeurs et suivre les résultats chez les patients traités.

Sur la base de ces résultats précliniques prometteurs, la société continue son développement préclinique en vue de la réalisation d'un essai clinique. La phase d'industrialisation de la fabrication sera lancée au cours des prochains mois afin de permettre une étude de Phase I chez l'homme en 2015.

Vaccin'ERY System®

Il s'agit du développement d'un nouveau vaccin anti-tumoral grâce à la technologie Vaccin'ERY System® par encapsulation intra-érythrocytaire d'antigènes tumoraux et d'adjuvant(s) pour activer in situ des cellules de l'immunité et générer une réponse immunitaire.

L'utilisation de globules rouges comme véhicules d'antigène spécifiques de tumeur permet leur délivrance spécifique et simultanée aux cellules dendritiques, les cellules de l'immunité. Les globules rouges sont traités pour se diriger vers ces dernières qui les captent, les phagocytent et ainsi incorporent les antigènes associés aux cellules tumorales. Il s'en suit une réponse immunitaire classique, c'est-à-dire que les cellules de l'immunité présentent ces antigènes aux lymphocytes qui sont stimulés pour devenir spécifiquement des cellules chargées de détruire la tumeur.

Par ailleurs, cette technologie permet d'envisager également l'encapsulation d'adjuvants en vue d'optimiser l'efficacité de la vaccination.

Tol'ERY

Les globules rouges peuvent être modifiés afin de cibler plus spécifiquement les cellules dites tolérogène, c'est-à-dire qui induise une tolérance comme par exemple les cellules de Kupffer du foie. Ainsi les cellules tolérogènes phagocytent les globules rouges chargés en une protéine immunogène et vont engendrer une réponse tolérogène vis-à-vis de la protéine immunogène. L'objectif étant de conférer à l'organisme un pouvoir de tolérisation de protéine qui normalement ne sont pas bien tolérées et peuvent induire des réactions immunitaires (allergie). ERYTECH Pharma a déjà obtenu des résultats très encourageants pour sa stratégie innovante d'induction de tolérance immunitaire (brevet déposé). Cette technologie est également applicable aux maladies auto-immunes.

ENHOXY®

ENHOXY® pourrait être un produit capable d'améliorer rapidement et efficacement l'oxygénation des tissus afin d'éviter ou de diminuer significativement la déformation en faucille, et donc de guérir et prévenir la crise. Il consiste en l'encapsulation d'une molécule permettant le relargage plus important d'oxygène en présence de tissus ou de cellules hypoxiques, comparativement à un globule rouge normal. Les résultats précliniques de cette étude ont été présentés dans différents congrès internationaux et ont suscité un vif intérêt.

TEDAC (dont ERY-MET), Vaccin'ERY®, Tol'ERY et ENHOXY® sont des programmes de recherche et ne font pas encore l'objet d'un développement clinique. Ces projets constituent des relais de croissance à long terme pour la Société mais pourraient donner lieu à des partenariats suivant les résultats obtenus. Les ressources allouées à ces produits seront dimensionnées en fonction des objectifs prioritaires de développement de ERYASP™/GRASPA® dans les leucémies aiguës et les tumeurs solides.

6.11. INTÉRÊT DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE POUR LES MÉDICAMENTS ORPHELINS

Le marché des thérapies pour les maladies orphelines est estimé à 50 milliards de dollars en 2011, soit environ 6% du marché pharmaceutique mondial. Sur la période 2001-2010, ce marché a cru rapidement avec un TCAM estimé à 26% contre 20% pour les autres médicaments (source : Thomson Reuters).

Les maladies rares ou orphelines sont caractérisées par de faibles incidences. Aux Etats-Unis, la définition retenue par la FDA inclut les maladies affectant moins de 200 000 personnes et en Europe, celles affectant moins de 5 patients pour 10 000 personnes (définition de l'EMA). On dénombre environ 6,800 maladies orphelines²¹ et chaque année, quelques centaines de nouvelles maladies orphelines sont découvertes.

Bien que le statut de médicament orphelin ait été mis en place depuis 1983 par la FDA aux Etats-Unis (Orphan Drug Act) et depuis 2000 par l'EMA en Europe, ce n'est que depuis une dizaine d'années que les demandes de statut de médicament orphelin et l'intérêt pour ce segment de marché ont fortement augmenté. En effet, le nombre de médicaments ayant obtenu le statut de médicament orphelin aux Etats-Unis a plus que doublé sur les 10 dernières années passant de 208 sur la période 2000-2002 à 425 sur la période 2006-2008. (Source: Etude du Tufts Center for the Study of Drug Development). Depuis 1983, plus de 2 000 médicaments ont obtenus ce statut et 350 ont été approuvés. Ces chiffres attestent d'un succès certain de la mise en place de cette réglementation spécifique qui a depuis été adoptée au Japon, en Corée du Sud, en Chine et à Singapour.

L'intérêt des grands groupes pharmaceutiques n'a cessé de croître depuis le milieu des années 2000 et la dernière décennie a ainsi été la plus productive pour le développement de médicaments orphelins. Le nombre de transactions, sous formes d'acquisitions ou d'accords de partenariat impliquant les groupes pharmaceutiques, a augmenté notamment depuis 2010. A titre illustratif, suite à un accord de licence avec Protalix Therapeutics portant sur un traitement de la maladie de Gaucher signé en décembre 2009, Pfizer décide de faire des médicaments orphelins un axe de développement du groupe et crée une division de R&D spécialisée dans l'étude des maladies rares en Juin 2010. De même, après avoir signé un accord stratégique avec Isis Pharmaceuticals en Avril 2010 et un accord de partenariat exclusif avec Prosensa incluant la commercialisation d'un traitement pour la myopathie de Duchenne en Octobre 2009, GlaxoSmithKline a créé une division dédiée nommée « GSK Rare Diseases ». Enfin, Sanofi accède à ce marché en Février 2011 avec l'acquisition de Genzyme, une des premières sociétés à avoir organisé son business model autour des maladies orphelines commercialisant notamment Cerezyme et Fabrazyme.

Exemples de transactions dans le domaine des maladies orphelines

Date	Acquéreur	Cible	Montant
Déc. 2007	Recordati	Orphan Europe	193m\$
Jan. 2010	Sigma-Tau	Enzon Pharmaceuticals	327m\$
Jan. 2010	Biovitrum	Swedish Orphan	500m\$
Sep. 2010	Pfizer	FoldRx	200m\$
Oct. 2010	GSK	Amicus Therapeutics (20%)	260m\$
Avr. 2011	Sanofi	Genzyme	19,5Mrd\$

21 Source : Cliff Mintz, PhD, "Orphan Drugs: Big Pharma's Next Act?" Life Science Leader, October 2010

Mar. 2012	Shire	FerroKin Biosciences	325m\$
Juin 2012	Jazz Pharmaceuticals	EUSA Pharma	700m\$
Dec 2012	Recordati	Portefeuille de 10 produits de Lundbeck US	100m\$
Aug 2013	Amgen	Onyx Pharmaceuticals	10,4Mrd\$
Nov 2013	Shire	ViroPharma	4,2Mrd\$
Jan 2014	Jazz Pharmaceuticals	Gentium	1,0Mrd\$

Source : Mergermarket, presse

Les maladies orphelines représentent un segment prometteur au sein de l'industrie pharmaceutique compte tenu des importants besoins médicaux non-satisfaits. De plus, le modèle économique de ces médicaments présente un fort attrait pour les groupes pharmaceutiques de toutes tailles grâce notamment à un accès au marché facilité, une période d'exclusivité de marché et de protection de données, à des prix élevés et des efforts commerciaux et promotionnels limités. Un certain nombre de sociétés de biotechnologies telles que Genzyme se sont également développées avec succès autour de ce modèle de maladies orphelines.

6.12. POLITIQUE EN MATIÈRE DE RESPONSABILITÉ ENVIRONNEMENTALE, SOCIALE ET SOCIÉTALE

Voir en Annexe 2 du Document de Référence

7. ORGANIGRAMME

A la date du présent document, la Société ne détient pas de succursales et d'établissement secondaire.

Elle détient à 100% une filiale « ERYTECH Pharma, Inc » créée dans le Delaware (US) le 9 avril 2014. La filiale a pour objet:

- La recherche, la fabrication, l'importation, la distribution et la commercialisation de médicaments expérimentaux, de médicaments, de dispositifs et d'appareil ;
- La réalisation de toutes prestations de conseil s'y rattachant ;
- Et généralement, toutes opérations financières, commerciales, industrielles, civiles, immobilières ou mobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'un des objets spécifiés ou susceptible d'en faciliter la réalisation.

Ses dirigeants sont Messieurs Gil BEYEN (Président) et Pierre-Olivier GOINEAU (Trésorier et Secrétaire).

Son capital est de 1\$.

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT

8.1. PROPRIÉTÉ IMMOBILIÈRE

La Société est locataire des locaux situés Bâtiment Adénine – 60 avenue Rockefeller – 69008 Lyon. Elle n'est propriétaire d'aucun bien immobilier.

Les éléments relatifs à ces locations sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Adresse	Nature des locaux	Date d'entrée en vigueur du bail	Échéance	Loyer
Bâtiment Adénine 60 Avenue Rockefeller 69008 Lyon France	Commerciaux (Laboratoires et Bureaux)	24/09/2007	23/09/2016	408 106 € HT de loyer et charges locatives Refacturation de Quote-part de Taxe Foncière

Par ailleurs, la Société est propriétaire des immobilisations significatives suivantes :

type de matériel	année d'acquisition	Valeur HT
Gestion Electronique de Document	2010	50 587,53
Matériel dédié à la production	2004	19 000,00
	2006	22 125,00
	2007	39 535,00
	2008	63 589,60
	2009	28 000,00
	Installations générales & agencements	2007
2008		47 098,01
Installations site de production	2008	615 413,56
	2009	130 329,70
Installations informatiques	2013	29500,42
Total		1 087 778,74

La Société utilise également un nombre significatifs d'équipements situés sur le site de production ou de recherche préclinique, financés en crédit-bail ou en « lease-back » :

type de matériel	année d'acquisition	Montant HT
Matériel dédié à la production	2010	110 104,49
	2011	40 000,00
	2013	66 340,00
	Total	216 444,49

8.2. CONTRAINTES ENVIRONNEMENTALES POUVANT INFLUENCER L'UTILISATION DES IMMOBILISATIONS

A l'exception des risques décrits à la section 4.2 « *Risques liés à l'hygiène, la sécurité et à l'environnement* », l'activité de la Société n'a pas d'impact environnemental pouvant influencer sur l'utilisation de ses immobilisations corporelles.

9. EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE

9.1. PRÉSENTATION GÉNÉRALE

L'activité principale de la Société est la recherche et le développement dans les domaines du traitement des leucémies aiguës et d'autres maladies orphelines.

Depuis sa création, la Société a concentré ses efforts :

- Sur le développement d'une technologie brevetée basée sur l'encapsulation de molécules dans les globules rouges, offrant une approche novatrice du traitement des leucémies aiguës et d'autres tumeurs solides. Le développement du principal produit, ERYASP™ /GRASPA®, initié dès la création de la Société a conduit à la délivrance de 13 familles de brevets détenues en nom propre. La Société a également mis en place un procédé industriel breveté capable de produire des lots cliniques de GRASPA®, et capable de répondre à la demande lors de la commercialisation du produit.
- La mise en œuvre de programmes d'études cliniques visant dans un premier temps à valider GRASPA® sur le plan de la sécurité d'emploi et de la toxicologie grâce à une étude clinique de Phase I/II dans la leucémie aigue lymphoblastique (LAL) chez les patients adultes et enfants en rechute dans la LAL. Fort des résultats obtenus, la Société a mené une étude clinique de Phase II ayant également démontré la sécurité d'emploi du produit et son efficacité chez les patients de plus de 55 ans dans la LAL. La Société a entamé une étude clinique de phase II/III à l'issue de laquelle ERYTECH prévoit de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché européenne pour GRASPA® dans la LAL. La Société a également entamé une étude de Phase IIb dans la leucémie aigue myéloïde (LAM) en Europe, une étude de Phase Ib dans la LAL aux Etats-Unis, et une étude de Phase II dans le cancer du pancréas en France.

Le modèle d'affaires de la Société est de développer ses produits et jusqu'à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché en Europe puis aux Etats-Unis. Des partenariats commerciaux noués par ERYTECH permettront d'assurer la distribution de ERYASP/ GRASPA® dans un premier temps en Europe puis d'ERYASP™ aux États-Unis et dans le reste du monde. ERYTECH a les capacités d'assurer les premières années de vente de GRASPA® en Europe grâce à son unité de production de Lyon

9.2. COMPARAISON DES DEUX DERNIERS EXERCICES

La comparaison des deux derniers exercices ci-après concerne les comptes présentés selon le référentiel IFRS. Les comptes établis en normes françaises sont commentés au chapitre XX

9.2.1. Formation du résultat opérationnel

9.2.1.1. Chiffre d'affaires et autres revenus de l'activité

Le produit des activités courantes de la Société se sont élevés à 5 737 k€ pour l'exercice 2012 et 1 802 k€ pour l'exercice 2013. Ces produits ont principalement été générés par le crédit d'impôt recherche, les subventions liées à des programmes de recherche préclinique en partenariat avec des structures telles que BPI FRANCE, le Ministère de l'industrie à travers la DGCIS ou encore l'Agence Nationale de la Recherche. L'exercice 2012 avait permis de constater un produit de 5 000 k€ correspondant au versement d'une commission forfaitaire préalable (*upfront*) suite à la signature d'un accord de commercialisation de GRASPA® avec Orphan Europe du groupe Recordati.

au 31.12 en k€	2012	2013
Chiffre d'affaires	-	-
Autres produits	5 737	1 802
dont Crédit d'Impôt Recherche	813	1 367
Produit des activités courantes	5 737	1 802

Le Crédit d'Impôt Recherche augmente fortement en raison de la très forte accélération des dépenses engagées dans la recherche précliniques ainsi que dans les nouvelles études cliniques, consécutivement à la levée de fonds.

9.2.1.2. Charges opérationnelles

Cout des ventes

Il n'y a pas de couts de ventes au 31 décembre 2013, liés à la fabrication de lots de GRASPA®. Les frais liés à la fabrication d'ERYASP™ dans le cadre des études précliniques ou des essais cliniques sont inclus dans les frais de R&D et d'études cliniques.

Dépenses de recherche et développement

Conformément à la norme IAS 38 « Immobilisations incorporelles », les dépenses de recherche sont comptabilisées en charges de la période au cours de laquelle elles sont supportées.

Une immobilisation incorporelle générée en interne se rapportant à un projet de développement est comptabilisée à l'actif si, et seulement si, les critères suivants sont respectés :

- Faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement ;
- Intention d'achever le projet, de l'utiliser ou de le vendre ;
- Démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif ;
- Disponibilité de ressources (techniques, financières et autres) appropriées pour achever le projet;
- Capacité à évaluer de façon fiable les dépenses attribuables au projet de développement en cours.

L'évaluation initiale de l'actif de développement est la somme des dépenses engagées à partir de la date à laquelle le projet de développement répond aux critères ci-dessus. Lorsque ces critères ne sont pas respectés, les dépenses de développement sont comptabilisées en charges de la période au cours de laquelle elles sont supportées.

Selon la norme IAS 38 « Immobilisations incorporelles », les frais de développement doivent être comptabilisés en immobilisations incorporelles lorsque des conditions précises, liées à la faisabilité technique et aux perspectives de commercialisation et de rentabilité, sont remplies. Compte tenu de la forte incertitude attachée aux projets de développement conduits par la société, ces conditions ne sont satisfaites que lorsque

les procédures réglementaires nécessaires à la commercialisation des produits ont été finalisées. L'essentiel des dépenses étant engagé avant cette étape, les frais de développement sont comptabilisés dans les charges de l'exercice au cours duquel ils sont encourus.

Sur la période présentée, le montant total des dépenses de recherche et développement est en forte hausse, passant de 3 340 k€ en 2012 à 5 328 k€ en 2013. Les efforts de recherche et développement ont essentiellement porté sur le programme TEDAC, les études cliniques de phase II/III dans la LAL chez le patient enfant et adulte, le lancement d'une étude de phase II dans la LAL aux USA, ainsi que d'une phase II dans les tumeurs solides en France.

Par nature, les dépenses de recherche et développement au cours de la période présentée se ventilent comme suit :

au 31.12 en k€	2012	2013
Frais de R&D	1 623	2 503
dont frais de personnel	932	1 332
Etudes cliniques	1 393	2 462
dont frais de personnel	428	815
Coût de propriété intellectuelle	445	363
dont frais de personnel	50	98
Total frais de R&D	3 461	5 328

Les frais de R&D incluent essentiellement les frais liés aux études précliniques, aux honoraires de consultants et de scientifiques. Ces frais sont en forte augmentation en 2013, due à un renforcement des effectifs dédiés à la R&D ainsi qu'à la montée en puissance du programme TEDAC.

Les frais liés aux études cliniques incluent essentiellement les frais de matières premières liés à l'achat de consommables nécessaires à la production de lots cliniques de GRASPA®, le personnel dédié aux études cliniques de ERYTECH, ainsi que la sous-traitance de prestations de monitoring et autres.

Ce tableau permet de constater la hausse significative du poste des études cliniques de 2012 à 2013, en raison de la forte activité clinique comme mentionné précédemment.

Les coûts liés à la propriété intellectuelle ont connu une légère baisse de 2012 à 2013 du fait de l'internalisation d'une partie de cette activité grâce à l'embauche d'une personne dédiée à la protection de la propriété intellectuelle de la Société. Par ailleurs, ERYTECH continue de travailler avec un cabinet spécialisé, le Cabinet Lavoix pour la protection de sa propriété intellectuelle.

Frais Généraux

Les frais généraux comprennent essentiellement les frais de personnel administratifs, les coûts de structure liés au siège social, des charges externes telles que les honoraires comptables, juridiques, de ressources humaines, de communication et de marketing, ainsi que les frais de déplacement (hors congrès scientifiques).

Leur montant total s'établit respectivement 3 436 k€ et 3 587 k€ au titre des exercices clos les 31 décembre 2012 et 2013.

au 31.12 en k€	2012	2013
Frais de structure et généraux	3 436	3 587
dont frais de personnel	1 190	1 840

La Société a maîtrisé ses coûts de structure et frais généraux, tout en ayant constaté une hausse de ses frais de personnel liée entre autre à l'embauche de son nouveau Président du Conseil d'Administration, ainsi qu'aux personnels dédiés au marketing de GRASPA®.

Frais de personnel – BSA et BSPCE

Des bons de souscription ont été attribués aux dirigeants, à certains salariés, ainsi qu'aux membres du conseil d'administration sous forme de Bons de Souscription d'Actions (« BSA ») ou de Bons Créateurs d'Entreprise (« BSPCE ») lors de l'AGE du 21/05/2012. Le prix d'exercice des bons attribués est égal au prix de marché des actions à la date d'exercice.

Ces bons ne sont effectivement exerçables qu'en cas de survenance d'un événement déclencheur (type M&A ou IPO). La Société s'étant cotée sur NYSE Euronext le 6 mai 2013, les bons sont effectivement exerçables à tout moment.

Les BSA et BSPCE attribués en 2013 sont immédiatement acquis, d'où la comptabilisation de l'intégralité de leur juste valeur en charge de l'exercice (pas d'étalement sur une éventuelle période d'acquisition).

9.2.1.3. Formation du résultat net

Produits et charges financières

Le résultat financier net est une perte de 1 099 k€ au titre de l'année 2013 au lieu de 1 090 k€ pour 2012.

Le coût net de l'endettement comprend les charges d'intérêts sur la dette financière (coût de l'endettement financier brut intégrant les frais financiers, les frais d'émission sur les dettes financières) constituée des emprunts et des autres dettes financières (notamment découverts et dettes sur contrat de location financement), diminuées des produits de la trésorerie et des équivalents de trésorerie. Les autres charges et produits financiers sont constitués des autres frais payés aux banques sur les opérations financières, ainsi que des incidences sur le résultat des valeurs mobilières de placement.

La décomposition du poste est indiquée dans le tableau ci-dessous :

au 31.12 en k€	2012	2013
Interêts sur crédit-bails	(9)	(5)
Charges financières	(1 069)	(1 115)
Coût net de l'endettement	(1 079)	(1 120)
Produits (charges) sur instruments financiers	2	20
Autres produits financiers	4	3
Autres charges financières	(18)	(3)
Autres produits et charges financières	(12)	20
Total	(1 090)	(1 100)

Il ressort principalement de ce tableau que sur la période présentée :

- Les intérêts sur crédit bails ont légèrement baissé de 2012 à 2013 du fait de l'arrivée à échéance de contrats de crédit bails.
- Les intérêts bancaires ont significativement augmenté en 2013 : la Société a vu ses charges financières augmenter, de 1 069k€ en 2012 à 1 115 k€ en 2013 du fait de l'augmentation de la juste valeur des obligations convertibles constatée jusqu'à la réalisation de l'IPO
- Il en résulte une évolution à la hausse du coût net de l'endettement qui passe de 1 079 k€ en 2012 à 1 120 k€ en 2013.
- Les produits sur instruments financiers correspondent aux intérêts sur comptes à terme.

Impôts sur les sociétés

Compte tenu des déficits constatés sur les 3 derniers exercices, la Société n'a pas enregistré de charge d'impôt sur les sociétés.

9.2.1.3 Résultat net et résultat net par action

La perte par action émise (nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice) s'est élevée respectivement à 0,69 euros pour l'exercice clos en 2012 (en tenant compte de la division de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 2 avril 2013) et de 1,74 euros pour l'exercice clos en 2013.

9.2. DÉPENSES NON DÉDUCTIBLES FISCALEMENT

La société a procédé dans son résultat aux réintégrations fiscales suivantes :

- taxe sur les voitures particulières des sociétés pour 4 044 euros,
- Amortissement excédentaire sur les véhicules de tourisme loués pour 8 302 euros

9.3. ANALYSE DU BILAN

9.3.1. Actif non courant

Les actifs non courants nets s'élevaient respectivement à 1 005 k€ le 31 décembre 2012 et 910 k€ le 31 décembre 2013.

Les actifs non courants regroupent les immobilisations corporelles, incorporelles (concessions brevets licences, logiciels), les immobilisations financières non courantes (dépôts et cautionnements) et les impôts différés.

au 31.12 en k€	2012	2013
Immobilisations incorporelles	30	14
Immobilisations corporelles	771	813
Immobilisations financières	80	83
Autres actifs non courants	-	-
Impôt différé actif	125	-
Total actif non courant	1 005	910

L'année 2013 a constaté une augmentation des immobilisations corporelles principalement dédiées au site de production.

Par ailleurs les immobilisations financières principalement constituées de dépôts et de cautionnements, sont restées relativement stables sur les trois derniers exercices.

Les déficits reportables ont été activés uniquement à hauteur des impôts différés passifs ; les montants activés ne sont pas significatifs.

9.3.2. Actif courant

Les actifs courants nets s'élevaient respectivement à 9 139 k€ et 17 039 k€ en 2012 et 2013.

En 2013, le montant des actifs courants nets ont montré une forte hausse du fait de l'IPO ayant renforcé la trésorerie de la Société, ainsi que de la hausse de la créance fiscale du CIR du fait de l'augmentation très importante de l'activité de Recherche.

au 31.12 en k€	2012	2013
Stocks	116	138
Clients et comptes rattachés	-	87
Autres actifs courants	1 148	1 701
dont <i>Crédit d'Impot Recherche</i>	813	1 367
dont <i>créances fiscales et autres</i>	186	204
dont <i>charges constatées d'avances</i>	149	101
dont <i>autres subventions à recevoir</i>	-	29
Trésorerie et équivalents de trésorerie	7 875	15 113
Total actif courant	9 139	17 039

9.3.3. Capitaux propres

Les capitaux propres ont été mouvementés principalement par :

- l'augmentation de capital suite à l'IPO,
- la conversion des obligations convertibles,
- l'impact d'IFRS 2 sur les paiements fondés sur des actions,
- ainsi que par le résultat de la période constatant une perte de 8 144 k€.

9.3.4 Passifs non courants

Il s'agit essentiellement de la part à plus d'un an des montants liés aux obligations convertibles émises par la Société, aux avances remboursables reçues et, pour un montant moindre des engagements de retraite selon la norme IAS19.

au 31.12 en k€	2012	2013
Provisions - Part à plus d'un an	97	117
Passifs financiers - Part à plus d'un an	6 472	731
dont <i>avances remboursables</i>	759	510
dont <i>Crédits-bails</i>	-	220
dont <i>obligations convertibles</i>	5 739	-
Impôt différé passif	125	-
Autres passifs non courants	-	-
Total passif non courant	6 694	848

La Société a émis des obligations convertibles pour 4 000 k€ en 2011 souscrites par Idinvest Partners et Auriga Partners, actionnaires historiques de la Société (estimées à la juste valeur de 5 739 k€ en 2012 incluant les intérêts courus dans les comptes en norme IFRS). Ces obligations convertibles ont été entièrement converties au moment de l'introduction en bourse en mai 2013.

9.3.5. Passifs courants

Ce poste du bilan regroupe principalement les dettes à court terme vis-à-vis des tiers, les dettes fiscales et sociales (salariés et organismes sociaux) ainsi que la part à moins d'un an des montants liés aux avances remboursables accordées par OSEO (cf point 7.9.1 de l'annexe, section 20.1 chap XX) et enfin les produits constatés d'avance.

au 31.12 en k€	2012	2013
Provisions - Part à moins d'un an	107	-
Passifs financiers - Part à moins d'un an	4 627	281
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 274	1 421
Autres passifs courants	1 468	1 812
dont <i>avances remboursables</i>	-	-
dont <i>produits constatés d'avance</i>	943	649
Total passif courant	7 476	3 515

Les aides Oséo concernent le projet TEDAC, FEDER et GRASPANC.

Le total des passifs courants a connu une forte baisse de 2012 à 2013.

La Société avait émis des obligations convertibles pour 5 000 k€ en 2012 (évaluées à 4 412 k€ au 31.12.2012) au bénéfice de Recordati dans le cadre de l'accord de partenariat conclu avec ce groupe. Ces obligations convertibles ont été entièrement converties au moment de l'introduction en bourse.

10. TRESORERIE ET CAPITAUX

10.1. INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITÉS ET SOURCES DE FINANCEMENT DE LA SOCIÉTÉ

Voir également les notes en annexe aux comptes annuels établis selon les Normes IFRS figurant au chapitre 20 du Document de référence. Au 31 décembre 2013, le montant de la trésorerie et équivalents détenus par la Société s'élevait à 15 113 k€, contre 7 875 k€ au 31 décembre 2012.

La trésorerie et équivalents comprennent les disponibilités et les instruments financiers courants détenus par la Société (exclusivement des fonds communs de placement monétaires ainsi que des dépôts bancaires à court terme non rémunérés). Ces disponibilités servent à financer les activités de la Société, et notamment ses frais de recherche et développement et programmes d'études cliniques.

Par ailleurs, la société conserve également la jouissance potentielle du contrat de liquidité dont l'enveloppe de gestion s'élève à 600 k€ au 31 décembre 2013.

Depuis sa création en 2004 et jusqu'au 31 décembre 2013, la Société a bénéficié des sources de financement suivantes :

- plusieurs tours de financement par émission d'actions nouvelles de plusieurs catégories : actions ordinaires, actions de préférence catégorie P, U et A pour un produit brut total de 18 millions d'euros au 31 décembre 2012,
- introduction en bourse de la société pour un produit brut total de 16,6 millions d'euros,
- l'octroi d'avances remboursables accordées par Oséo pour un total de 5 711 k€ dont 878 k€ encaissés cumulés au 31 décembre 2013 (absence cependant de versement en 2013 – voir ci-après),
- le remboursement de crédit impôt recherche à hauteur totale de 4 208 k€.

La situation financière est présentée ci-dessous :

<i>au 31.12 en k€</i>	2012	2013
Trésorerie & équivalent de trésorerie (a)	7 875	15 113
Passif financier courant (b)	4 627	281
<i>dont obligations convertibles</i>	4 412	-
Passif financier non courant (c)	6 472	731
<i>dont obligations convertibles</i>	5 739	-
Endettement financier (b+c)	11 100	1 012
Endettement financier net (b) + (c) - (a)	3 225	(14 101)
Situation financière nette hors obligations convertibles*	6 927	14 101

* Les obligations convertibles ont été converties lors de l'introduction en bourse de mai 2013.

Financement par le capital

Au 31 décembre 2013, la Société a reçu un total de 34 millions d'euros au cours de tours de financement successifs et suite à l'introduction en bourse de la Société.

En plus des tours de financements d'ERYTECH, la Société avait également émis des obligations convertibles en 2011 d'un montant de 4 000 k€ qui ont été souscrites pour des montant égaux par Auriga Partners et Idinvest, ainsi que des obligations convertibles d'un montant de 5 000 k€ en 2012 qui avaient été souscrites par Recordati. La conversion de ces obligations a eu lieu en mai 2013 lors de l'introduction en bourse de la Société.

Financement par avances remboursables

La Société n'a souscrit aucun emprunt bancaire sur les 2 exercices présentés. En revanche, elle a reçu courant 2011 et 2012 la somme de 878k€ sur un total de 5 711 k€ accordées d'avances conditionnées qui ont fait l'objet de trois contrats d'aides remboursables à l'innovation avec Oséo / BPI France.

La Société n'a pas eu de nouveaux versements sur l'année 2013 : seul un contrat est encore en-cours (TEDAC) et donc en phase de versement d'aide, mais les dépenses correspondantes permettant de nouveaux tirages de fonds ne sont pas atteintes. Cependant, la Société est bien dans le calendrier prévu quand à l'avancement scientifique du projet TEDAC. Les dépenses réalisées sont moindres que prévues dans le budget initialement déposé, car il n'a finalement pas été nécessaire d'aller au delà pour réaliser les premières étapes du projet.

Financement par le crédit d'impôt recherche

La Société bénéficie des dispositions des articles 244 quater B et 49 septies F du Code Général des Impôts relatives au crédit d'impôt recherche (CIR). La Société n'activant aucune dépense de R&D jusqu'à l'obtention d'autorisation de mise sur le marché des traitements ayant fait l'objet des développements cliniques, le CIR est intégralement comptabilisé en autres produits de l'activité.

10.2. FLUX DE TRÉSORERIE

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles pour les exercices clos des 31 décembre 2012 et 2013 s'est élevée respectivement à un flux positif de 621 k€ et un flux négatif de 6 473 k€.

Le tableau ci-dessous présente les flux nets de trésorerie générés par l'activité de la Société sur les deux derniers exercices :

(en k€)	31.12.2012 (12 mois)	31.12.2013 (12 mois)
Résultat net	(2 172)	(8 145)
Charges (produits) sans incidence sur la trésorerie		
- Dotations (reprises) aux amortissements et provisions sur actifs non courants	292	287
- Dotations (reprises) aux amortissements et provisions sur actifs courants		(107)
- Charges (produits) au titre des paiements en actions	66	581
- Quote part de subvention reprise en résultat	1	
- Plus ou moins values de cession		
Subventions d'exploitation	1 115	(1 661)
Coût de l'endettement financier net	1 079	1 120
Charge d'impôt (exigible et différé)	8	(40)
Capacité d'autofinancement avant résultat financier et impôt	389	(7 965)
Impôts versés		
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	232	1 492
Flux net de trésorerie généré par l'activité	621	(6 473)

Afin d'apprécier la comparabilité des exercices, il est à noter que le flux net de trésorerie généré par l'activité en 2012 tient compte du versement de l'upfront de 5 000 k€ suite à la signature de l'accord de commercialisation de GRASPA® avec Orphan Europe du groupe Recordati.

Ce même flux net de trésorerie généré par l'activité a également fait l'objet d'un changement de présentation du Crédit d'Impôt Recherche (CIR) dans le TFT entre 2012 et 2013. Le détail de l'impact de ce changement de présentation est consultable au point 20.3.2 du présent document, le principe étant de constater la créance

de CIR de l'année dans la ligne « Subvention d'exploitation » et de l'exclure de la variation du besoin de fonds de roulement.

Le besoin en fonds de roulement de l'activité a fortement augmenté en 2013 suite à l'accroissement de l'activité de la Société tant en recherche préclinique que clinique. Il est à noter en 2013 l'impact de la norme IFRS 2 conduisant à constater une charge de 581 k€ au titre des paiements en actions.

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissements pour les exercices clos des 31 décembre 2012 et 2013 s'est élevée respectivement à 14 k€ en 2012 et à 289 k€ en 2013.

Le tableau ci-dessous présente les flux nets de trésorerie sur les deux derniers exercices :

Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement	31.12.2012 (12 mois)	31.12.2013 (12 mois)
<i>Acquisition d'immobilisations</i>	(55)	(431)
- Immobilisations incorporelles	(4)	(9)
- Immobilisations corporelles	(48)	(418)
- Immobilisations financières	(3)	(3)
<i>Cession d'immobilisations</i>	41	142
- Immobilisations incorporelles	5	
- Immobilisations corporelles	36	142
- Immobilisations financières		
Encaissement des subventions		
Effet des changements de périmètre		
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	(14)	(289)

La consommation de trésorerie liée aux activités de financement pour les exercices clos des 31 décembre 2012 et 2013 s'est élevée respectivement à un flux positif de 5 039 k€ en 2012 et un flux positif de 13 999 k€ en 2013.

Le tableau ci-dessous présente les flux nets de trésorerie sur les deux derniers exercices :

Flux de trésorerie liés aux opérations de financement	31.12.2012 (12 mois)	31.12.2013 (12 mois)
Augmentation de capital en numéraire		16 551
Frais d'augmentation de capital en numéraire		(2 014)
Emission d'emprunts	5 063	193
Frais d'émission d'emprunts		
Remboursement d'emprunts	(15)	(130)
Titres auto détenus		(600)
Intérêts versés	(8)	(2)
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement	5 039	13 999

Les flux nets liés aux activités de financement sont issus de l'introduction en bourse de la Société en 2013 et à l'émission d'emprunts obligataires en 2012.

10.3. INFORMATIONS SUR LES CONDITIONS D'EMPRUNT ET LA STRUCTURE DE FINANCEMENT

La structure de financement dont a bénéficié la Société depuis sa création jusqu'au 31 décembre 2013 est synthétisée au paragraphe 10.1 ci-dessus.

L'essentiel des conditions relatives aux avances remboursables qui ont été octroyées à la Société au 31 décembre 2013 sont décrites dans l'annexe aux comptes IFRS insérée au chapitre 20 de la première partie du Prospectus

10.4. RESTRICTION À L'UTILISATION DES CAPITAUX

La Société n'est confrontée à aucune restriction quant à la disponibilité de ses capitaux.

10.5. SOURCES DE FINANCEMENT NÉCESSAIRES À L'AVENIR

La Société compte une trésorerie disponible de 12,7 millions d'euros à fin mars 2014 couvrant ses besoins sur plus d'un an. En dehors des versements attendus sur 2014 relatifs au remboursement du CIR 2013 qui devrait représenter une ressource additionnelle de 1,4 M€, la Société n'a pas bénéficié de nouveaux financements.

11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1. L'ACTIVITÉ DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Voir les sections 6.5 et 6.7 du Document de référence pour le développement clinique.

Voir les sections 6.5 et 6.10 pour l'activité Recherche & Développement (R&D).

11.2. PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur d'activité de la Société et constituent la principale barrière à l'entrée pour ses concurrents. La Société compte également sur le secret industriel et des accords de confidentialité sont conclus pour protéger ses produits, ses technologies et son procédé de fabrication. Sous réserve de ce qui est précisé dans la section 4.2 (Risques liés à la propriété intellectuelle), la propriété intellectuelle de la Société n'est pas, à sa connaissance et à la date du présent Document de référence, remise en cause par un tiers.

11.2.1. Brevets

11.2.1.1. En nom propre

Au 2 juin 2014, le portefeuille de brevets d'ERYTECH Pharma se compose de 13 familles de brevets détenues en nom propre.

Technologie/produits	Famille	Titre	Date de dépôt	Statut
Procédé de fabrication	2	Lysis/resealing process and device for incorporating an active ingredient in erythrocytes	05/08/2004	Délivré au Japon Délivré en Europe Délivré en Australie Délivré en Chine Délivré aux Etats-Unis Délivré en Corée Délivré en Inde
		Procédé de stabilisation de suspensions d'érythrocytes encapsulant un principe actif, suspensions obtenues	07/05/2013	PCT déposé Demandes nationales déposées
ERYASP™/GRASPA®	3	Medicament for the treatment of the cancer of the pancreas	24/12/2007	Délivré en France Accordé en Europe Délivré en Australie Délivré à Singapour Phases nationales/régionales pour les autres territoires
		Test for predicting neutralization of asparaginase activity	07/11/2008	Délivré en Europe Délivré en Australie Délivré à Singapour Phases nationales/régionales pour les autres territoires
		Medicament for the treatment of acute myeloid leukemia	21/03/2012	PCT déposé Demandes nationales déposées

Technologie/produits	Famille	Titre	Date de dépôt	Statut
		Erythrocytes containing Arginine deiminase	25/04/2005	Délivré en Europe, au Japon, en Chine et en Australie Phase d'examen en cours aux Etats-Unis
TEDAC	2	Composition pharmaceutique comprenant des érythrocytes encapsulant une enzyme	12/02/2014	Demande prioritaire déposée en France
		Composition to induce specific Immune Tolerance	27/10/2009	PCT déposé
Plateforme d'immuno-modulation	2	Composition and therapeutic anti-tumor vaccine	08/08/2007	Délivré en France Délivré en Australie Délivré à Singapour Délivré en Israël Phases nationales/régionales pour les autres territoires
ENHOXY®	1	Method for assaying inositol hexaphosphate	04/03/2009	Délivré en France Phases nationales/régionales pour les autres territoires
		Formulation and method for the prevention and treatment of skeletal manifestation of Gaucher's disease	13/02/2008	Délivré en Europe Délivré en Israël Autres phases nationales/régionales
Autres produits	3	Formulation and method for the prevention and treatment of bone metastases and other bone diseases	10/03/2008	Délivré en France Délivré en Chine Délivré en Australie Délivré à Hong Kong Phases nationales/régionales pour les autres territoires
		Composition of erythrocytes encapsulating phenylalanine hydroxylase and therapeutic use thereof	10/02/2013	

La stratégie de propriété intellectuelle de la société vise à garantir et à pérenniser son exclusivité d'exploitation par le dépôt et l'obtention de brevets portant sur son procédé de production, ses produits et/ou leurs utilisations thérapeutiques ainsi que sur des tests diagnostiques ou des méthodes de dosage directement liés à l'utilisation de ses produits.

Préalablement à chaque dépôt, une analyse détaillée de l'art antérieur est faite de manière à pouvoir satisfaire aux critères de brevetabilité tout en cherchant à obtenir une portée robuste et large, en lien avec l'exploitation envisagée.

Les brevets dits « principaux » sont ceux qui protègent les produits et technologies phares de la Société, les autres étant considérés a contrario comme « accessoires ».

Les brevets « principaux » et le stade actuel de leur procédure sont commentés ci-dessous :

- Brevets portant sur le procédé de production
 - **Brevet procédé intitulé “Lysis/resealing process and device for incorporating an active ingredient in erythrocytes”:**

C’est le brevet princeps de la société qui couvre sa technologie d’encapsulation de molécules thérapeutiques. L’innovation développée par ERYTECH repose sur la prise en compte de paramètres physiologiques clés des érythrocytes permettant l’obtention d’un produit reproductible. La demande initiale couvre à la fois le procédé de production, le dispositif permettant sa mise œuvre ainsi que tous les produits qui en sont directement issus.

Ce brevet a été délivré en France, au Japon, en Australie, en Corée du Sud, en Inde et en Chine sans qu’aucune modification significative ne soit apportée aux revendications. En Europe, il a fallu séparer les revendications de procédé des revendications de dispositif pour des raisons d’unité inventive. Un premier brevet européen a ainsi été délivré pour les revendications couvrant le procédé de production et les produits qui en sont directement issus. Il couvre actuellement plus de 20 pays membres de l’organisation européenne des brevets. Les revendications couvrant le dispositif permettant la mise en œuvre du procédé ont été incluses dans une demande divisionnaire actuellement en cours d’examen par l’Office Européen des Brevets.

Aux Etats-Unis il a également fallu séparer les revendications de procédé des revendications de dispositif. Un premier brevet américain a été délivré pour les revendications couvrant le procédé de production, selon la loi américaine et le Patent Term Adjustment le terme de ce brevet a été étendu d’environ quatre années supplémentaires, ce qui implique une protection aux Etats-Unis jusqu’en avril 2029. Les revendications couvrant le dispositif permettant la mise en œuvre du procédé ont été incluses dans une demande divisionnaire actuellement en cours d’examen par l’Office américain des brevets. L’examen est également en cours pour d’autres territoires (Canada notamment).

Ce brevet a été licencié par la Société, à Orphan Europe, dans la cadre d’un contrat exclusif de licence et de distribution (*voir également le chapitre 22 du Document de référence*) pour le développement et la distribution de GRASPA® dans l’Europe des 27. Ce contrat couvre les indications de la LAL et de la LAM.

Le brevet européen délivré a fait l’objet d’une procédure d’opposition devant l’Office Européen des Brevets, suite au retrait de l’opposant l’Office Européen des brevets a cloturé la procédure d’opposition et maintenu le brevet en vigueur sans modifications des revendications (*Voir également le chapitre 4.2(9) du Document de référence*). Cette décision a été notifiée à ERYTECH en date du 07 février 2014.

- **Brevet procédé intitulé “Procédé de stabilisation de suspensions d’érythrocytes encapsulant un principe actif, suspensions obtenues ” :**

Cette demande de brevet revendique une amélioration apportée au procédé d’encapsulation d’ERYTECH Pharma permettant d’améliorer la stabilité des suspensions d’érythrocytes obtenues. La demande a été étendue par la voie PCT plus quelques dépôts nationaux directs.

- Brevets portant sur des produits et/ou leurs utilisations thérapeutiques.

- **Brevet intitulé « Erythrocytes containing Arginine deiminase » :**

Ce brevet couvre des érythrocytes encapsulant l’enzyme arginine déiminase et toute composition pharmaceutique s’y rattachant. L’arginine déiminase encapsulée dans les érythrocytes est une des thérapies enzymatiques développée dans le cadre du projet TEDAC. Cette enzyme est capable de dégrader l’arginine et ainsi d’agir sur le métabolisme de certaines cellules tumorales en les privant d’un nutriment qui leur est essentiel.

Ce brevet a été délivré en Europe, au Japon, en Chine et en Australie sans modifications significatives des revendications. La portée obtenue est par conséquent large puisque parmi les revendications délivrées figurent des revendications de produit qui ne sont pas restreinte à une utilisation thérapeutique donnée. Ce brevet est en cours d’examen aux Etats-Unis.

- **Brevet relatif à une composition pharmaceutique comprenant des érythrocytes encapsulant une enzyme:**

Ce brevet, déposé dans le cadre du projet TEDAC, a fait l’objet d’un dépôt prioritaire en France le 10/02/2014 et sera étendu à l’international par la voie PCT.

- **Brevet intitulé « Medicament for the treatment of the cancer of the pancreas »:**

Ce brevet couvre l’utilisation d’ERYASP™ en vue du traitement du cancer du pancréas. Il a été délivré en France, en Australie et à Singapour, accordé en Europe et est en cours d’examen dans d’autres territoires (Japon, Etats-Unis et Canada notamment).

- **Brevet intitulé « Medicament for the treatment of Acute Myeloid Leukemia » :**

Ce brevet couvre l’utilisation de GRASPA® en vue du traitement de la leucémie aigüe myéloïde. Il a fait l’objet d’une demande prioritaire déposée aux Etats-Unis et il a été étendu par la voie PCT, plus quelques dépôts nationaux directs.

Ce brevet a été licencié par la Société, à Orphan Europe, dans le cadre d’un contrat exclusif de licence et de distribution (*voir également le chapitre 22 du Document de référence*) pour le développement et la distribution de GRASPA® dans l’Europe des 27. Ce contrat couvre notamment l’indication de la LAM.

- **Brevet intitulé « Composition to induce specific immune tolerance » :**

Cette demande de brevet revendique la technologie d’induction d’une tolérance immunitaire spécifique développée par ERYTECH. La portée envisagée est large car la demande revendique à la fois une composition pouvant induire une tolérance immunitaire vis-à-vis d’une protéine ou d’un peptide thérapeutique et une composition pouvant induire une tolérance immunitaire vis-à-vis d’un auto-antigène. Cette demande de brevet a été étendue à l’internationale par la voie PCT.

- **Brevet intitulé « Composition and therapeutic anti-tumor vaccine » :**

Ce brevet revendique une composition d'érythrocytes incorporant un antigène tumoral et/ou un adjuvant et son emploi en tant que vaccin thérapeutique du cancer. La portée envisagée est large car elle n'est pas limitée par la nature de l'antigène, de l'adjuvant ou de leur combinaison.

Ce brevet a été délivré en France, en Australie, en Israël et à Singapour et est en cours d'examen dans d'autres territoires (Europe, Japon, Etats-Unis et Canada notamment).

* * *

La durée d'un brevet est de 20 ans à partir de sa date de dépôt. Toutefois, dans le domaine pharmaceutique, des certificats complémentaires de protection peuvent être accordés dans les principaux pays industrialisés, allongeant généralement la protection pour une durée, non-renouvelable, de cinq ans maximum.

La Société a pour politique de déposer régulièrement des demandes de brevet afin de protéger ses technologies, ses produits et son procédé de fabrication.

La stratégie de la Société consiste, en effet, à déposer systématiquement des demandes de brevet prioritaires en France, et/ou aux Etats-Unis. Pour les autres pays, la Société utilise une procédure dite de « Patent Cooperation Treaty » (PCT) qui permet de déposer valablement pour plus de 100 pays : le dépôt PCT s'effectue une année après le dépôt prioritaire. Cette demande PCT est ultérieurement transformée en dépôts nationaux ou régionaux, afin de couvrir les pays ou groupes de pays retenus en fonction de la couverture géographique souhaitée. Certains pays non accessibles par cette voie PCT peuvent faire l'objet de dépôts nationaux directs.

En matière de propriété intellectuelle, l'objectif de la stratégie de la Société consiste à renforcer sa position de leader dans l'utilisation des globules rouges à des fins thérapeutiques. Son portefeuille de brevets déposés couvre 13 familles différentes de brevet. Sur ces 13 familles de brevet, 8 sont, d'ores et déjà, protégées par au moins un brevet délivré.

Les inventions des salariés de la Société sont régies par les contrats de travail. En cas de découverte d'une invention brevetable, chaque employé s'engage à la révéler et reconnaît que cette invention, découverte dans le cadre de sa mission, est la propriété d'ERYTECH qui en détient tous les droits. Une politique de rémunération supplémentaire pour chaque invention a été mise en place et une clause de confidentialité figure dans les contrats de travail. Les inventions des consultants non salariés sont régies par des clauses contractuelles spécifiques, les consultants étant systématiquement liés par des clauses de confidentialité et renonçant en règle générale aux droits qu'ils pourraient avoir sur les inventions auxquelles ils participeraient.

Une procédure interne assure la bonne utilisation des cahiers de laboratoire afin d'éventuellement permettre de justifier des droits de propriété intellectuelle d'ERYTECH en cas d'invention. Ces cahiers de laboratoire sont régulièrement visés et datés par un huissier de justice puis conservés dans les murs de la Société.

Une veille scientifique et technologique a également été mise en place chez ERYTECH ayant pour objet de suivre:

- les programmes scientifiques qui pourraient avoir une influence sur les programmes de R&D de la Société et qui permettraient d'identifier de nouvelles opportunités ;
- l'émergence et l'évolution des technologies complémentaires ou concurrentes de la Société.

11.2.1.2. En licence

Le NIH (National Institutes of Health) a concédé une licence exclusive à ERYTECH sur de la propriété intellectuelle couvrant une méthode diagnostique pour prédire l'efficacité de la L- asparaginase chez un patient (*voir également le chapitre 22 contrats importants du Document de référence*). Cette propriété intellectuelle basée sur des développements du National Cancer Institute comprend un brevet américain délivré (US 7,985,548) ainsi qu'une demande de brevet en cours d'examen auprès de l'USPTO.

11.2.2. **Marques**

La Société a déposé les marques suivantes:

MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE
1 ERYtech Pharma	France	03 3 264 900	26 décembre 2003 (renouvelée)
	Communauté européenne	00 3 921 319	5 juillet 2004
	Albanie		
	Bosnie-Herzégovine		
	Chine		
	Croatie		
	Ex-République yougoslave de Macédoine		
	Liechtenstein		
	Monaco		26 novembre 2007
	Serbie		
	Suisse		
	Australie		
	Etats-Unis		
	Islande		
	Japon	947 762	
	Turquie		
	Singapour		14 mai 2008
	Bélarus		
	Algérie		
	Egypte		
Géorgie			
Russie			
Ukraine		18 décembre 2013	
Monténégro			
Norvège			
Iran			
République de Corée			
Maroc			
Israël	226 985	3 février 2010	

MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE		
	Canada	1 387 023	12 mars 2008		
	Kosovo	KS/M/2013/ 1211	17 décembre 2013		
2		France	39 11 751	10 avril 2012	
		Union Européenne	1127934	20 juin 2012	
		Australie			
		Corée du Sud			
		Etats-Unis			
		Israël			
		Islande			
		Monaco			
		Russie			
		Singapour			
		Suisse			
		Turquie			
		Monténégro			26 Octobre 2012
		Norvège			
3	GRASPA	France	06 3 421 435	6 avril 2006	
		Albanie	947 759	26 novembre 2007	
		Bosnie-Herzégovine			
		Chine			
		Croatie			
		Ex-République yougoslave de Macédoine			
		Liechtenstein			
		Monaco			
		Serbie			
		Suisse			
		Australie			
		Communauté européenne			
		Etats-Unis			
		Islande			
		Japon			
		République de Corée			
		Turquie			
		Singapour			14 mai 2008
		Russie			20 juin 2012
		Monténégro			26 octobre 2012
		Norvège			
Belarus	18 décembre 2013				
Egypte					

	MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE
		Géorgie		
		Maroc		
		Ukraine		
		Israël	226992 226993 226994	3 février 2010
		Canada	1 387 024	12 mars 2008
		Kosovo	KS/M/2013/ 1212	17 décembre 2013
4	ERYASP	France	13 397 6584	23 janvier 2013
5	Cleav'ERY System	France	06 3 402 981	12 janvier 2006
		Communauté européenne		
		Suisse	947760	26 novembre 2007
		Etats-Unis		
6	Oxygen'ERY System	France	06 3 402 941	12 janvier 2006
		Communauté européenne		
		Suisse	947 761	26 novembre 2007
		Etats-Unis		
7	Vaccin'ERY System	France	07 3 533 090	22 octobre 2007
		Communauté européenne		
		Suisse	967450	14 mai 2008
		US		
8	ERYCAPS	France	07 3 546 157	21 décembre 2007
		Communauté européenne		
		Suisse	972 047	8 juillet 2008
		Etats-Unis		
9	Deliv'ERY System	France	06 3 402 968	12 janvier 2006
10	EryDexone	France	06 3 459 689	26 octobre 2006
11	ERYTECH Pharma Deliv'ERY System	France	07 3 543 340	10 décembre 2007
12	ENHOXY	France	11 3 819 125	23 mars 2011
		Union européenne		
		Etats-Unis		
		Chine		
		Suisse	1 110 463	10 février 2012
		Australie		
		Islande		
		Japon		

MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE
	République de Corée		
	Turquie		
	Israël		
	Singapour		
	Russie		
	Monaco		20 juin 2012

Aucune des marques de la Société précitées ne fait l'objet d'une licence de marque concédée à un tiers, sauf dans le cadre des contrats de distribution avec le Groupe Teva et Orphan Europe, en ce qui concerne la marque GRASPA® (voir également le chapitre 22 « Contrats importants » du Document de référence).

La Société a mis en place une surveillance mondiale de ses principales marques, à savoir ERYTECH Pharma® et GRASPA®.

11.2.3. Noms de domaine

La Société a déposé les noms de domaine suivants :

Nom de domaine	Expiration
erytech.com	20 juillet 2015
erytech.fr	5 mai 2014
erytech.eu	30 septembre 2014

12. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

12.1. PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE

Voir l'année 2014 de la section 5.1 du Document de Référence.

Il est à noter qu'au 31 mars 2014, la trésorerie et équivalents de trésorerie s'établissent à 12,7 millions d'euros contre 15,1 millions d'euros fin 2013.

Au cours du premier trimestre 2014, ERYTECH n'a pas comptabilisé de revenu d'activités.

12.2. TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU ÉVÈNEMENT RAISONNABLE SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIÉTÉ

Néant.

13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

La Société ne souhaite pas communiquer sur des prévisions de bénéfices car les hypothèses sur lesquelles ces prévisions seraient bâties comporteraient des éléments trop imprécis au jour de l'établissement de ce document.

14. ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

Un descriptif résumé des principales stipulations des statuts de la Société et du règlement intérieur relatives aux comités spécialisés figure respectivement aux sections 21.9 et 16.5 du Document de référence.

Il est rappelé que la Société était sous forme de société anonyme à Directoire et Conseil de surveillance depuis le 29 septembre 2005. La Société, par une assemblée générale en date du 2 avril 2013, a modifié son mode de gouvernance, celle-ci étant à ce jour sous forme de société anonyme à Conseil d'administration.

14.1. DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

14.1.1. Composition du Conseil d'administration

Les administrateurs de la Société sont les suivants :

Nom, prénom, âge	Durée du mandat	Fonction
Gil Beyen 52 ans	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale du 2 avril 2013 (celui-ci ayant été Président du Conseil de surveillance depuis 2012) Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire statuant en 2016 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.	Président du Conseil d'Administration et Directeur Général
Pierre-Olivier Goineau 46 ans	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale du 2 avril 2013 (celui-ci ayant été membre du Directoire depuis 2005, Directeur Général de 2005 à 2010 et Président du Directoire depuis 2010). Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire statuant en 2016 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.	Vice-Président du Conseil d'Administration et Directeur Général Délégué
Yann Godfrin 42 ans	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale du 2 avril 2013 (celui-ci ayant été membre du Directoire depuis 2005, Président du Directoire de 2005 à 2010, et Directeur Général depuis 2010). Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire statuant en 2016 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.	Administrateur et Directeur Général Délégué

Nom, prénom, âge	Durée du mandat	Fonction
Galenos SPRL , représenté par Sven Andréasson, 61 ans 25 rue Jean-Baptiste Meunier, B 1050 Ixelles, Belgique Administrateur indépendant ⁽¹⁾	1 ^{ère} nomination : Conseil d'administration du 2 avril 2013 (Président du Conseil de Surveillance de 2009 à 2011, Vice-Président du Conseil de surveillance depuis 2011) Echéance du mandat : Assemblée générale statuant en 2016 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.	Administrateur
Kurma Partners S.A. , représentée par Vanessa Malier 41 ans 5-7 rue de Montessuy 75007 Paris, France	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale du 2 avril 2013 (Membre du Conseil de surveillance depuis 2011) Echéance du mandat : Assemblée générale statuant en 2016 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.	Administrateur
Philippe Archinard 54 ans 47 rue Professeur Deperet, 69160 Tassin-La-demi-Lune. Administrateur indépendant ⁽¹⁾	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale du 2 avril 2013 (Membre du Conseil de surveillance depuis 2005) Echéance du mandat : Assemblée générale statuant en 2016 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.	Administrateur

(1) Membre indépendant au sens du Code de gouvernement d'entreprise Middledent pour les valeurs moyennes et petites de décembre 2009.

Le Président Directeur Général Monsieur Gil Beyen, le Vice-Président et Directeur Général Délégué, Monsieur Pierre-Olivier Goineau, et Monsieur Yann Godfrin ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société, 60 avenue Rockefeller – 69008 Lyon.

Les adresses professionnelles des autres administrateurs sont celles indiquées dans le tableau ci-dessus.

Il n'existe aucun lien familial entre les personnes listées ci-dessus.

Aucune de ces personnes, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associé en sa qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;
- n'a été empêchée par un tribunal d'agir en qualité 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, et
- n'a fait l'objet d'une interdiction de gérer ; et
- n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires, y compris des organismes professionnels désignés.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013, sont intervenues les modifications suivantes concernant l'ancien conseil de surveillance :

- La société AURIGA Partners, dont M. Franck LESCURE était le représentant permanent, a démissionné de ses fonctions de membre du Conseil de Surveillance le 11 janvier 2013.
- La société AXA INVESTMENT MANAGERS PRIVATE EQUITY EUROPE, membre du Conseil de surveillance du 22 décembre 2006 au 6 mai 2013, n'a pas souhaité être nommée membre du Conseil d'Administration le 6 mai 2013.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013, est intervenue la modification suivante concernant le Conseil d'administration :

- Monsieur Marc BEER a démissionné de ses fonctions d'administrateur le 20 décembre 2013 (démission constatée par le Conseil d'Administration en date du 22 janvier 2014).

14.1.2. Composition de la direction générale

Le Président Directeur Général de la Société est Monsieur Gil Beyen.

Le Vice-Président et Directeur Général Délégué de la Société est Monsieur Pierre-Olivier Goineau.

La Société possède deux autres Directeurs Généraux Délégués, Messieurs Yann Godfrin et Jérôme Bailly, le pharmacien responsable.

Ensemble ces personnes forment la direction générale de la Société.

Les biographies des directeurs sont présentées ci-dessous dans la section 14.1.4.

14.1.3. Autres mandats sociaux

Les dirigeants et administrateurs actuels de la Société exerce ou ont également exercé les mandats et/ou fonctions suivants :

Nom	Autres mandats et fonctions en cours des mandataires sociaux	Autres mandats et fonctions exercés en dehors de la Société au cours des cinq dernières années et ayant cessé à ce jour
Gil Beyen	Gérant de Gil Beyen BVBA Gérant de AXXIS V&C BVBA	Administrateur de BIO.be
Pierre-Olivier Goineau	Président de France Biotech Gérant de la SCI du Grand Tambour	N/A
Yann Godfrin	Membre du Conseil de Surveillance de la société NODEA MEDICAL	N/A
Galenos SPRL, représenté par Sven Andréasson	Président de XImmune AB,Lund Administrateur d'Immunicum Président de Cantargia AB	PDG de Beta-Cell NV Président d'Unibioscreen SA Membre du Conseil de TiGenix NV
Kurma Partners S.A., représenté par Vanessa Malier	Membre du Conseil d'administration de Domain Therapeutics Administrateur et Membre du Comité de Supervision de SafeOrthopaedics Administrateur et Membre du Comité de Supervision de Meiogenics Membre du Conseil d'Administration de Genticel* Administrateur de STAT Diagnostica Administrateur de Umecrine Mood Membre du Comité de Supervision de PathoQuest Administrateur et Président du Comité de supervision de Key Neurosciences Membre du Conseil d'Administration d'AM Pharma Membre du Conseil de Bioalliance Pharma* Membre du Comité Stratégique d'ABM Medical	Membre du Conseil d'administration de Theradiag Membre du conseil d'administration de Blink Censeur d'ABM Medical Membre du Conseil de Collectis Membre du Conseil de Novagali Membre du Conseil de Vivacta Administrateur de Vivalis Président du Comité Stratégique de PathoQuest Membre du Conseil d'Administration de Prosensa Membre du Conseil d'administration d'Adocia Membre du Conseil d'administration d'Integragen Membre du Conseil d'administration d'Indigix Membre du Conseil d'Administration de Zealand Pharma Membre du Conseil d'Administration d'Auris Administrateur de Hybrigenics
Philippe Archinard	Administrateur et Président Directeur Général de Transgene* Représentant permanent de TSGH au conseil d'ABL Inc Directeur Général de TSGH Représentant permanent au Conseil d'administration de Finovi pour Lyonbiopôle Représentant permanent au Conseil d'administration de Synergie Lyon Cancer pour Lyonbiopôle Administrateur de Biomérieux* Président de Lyonbiopôle Administrateur de CPE Lyon, représentant de FPUL	

Nom	Autres mandats et fonctions en cours des mandataires sociaux	Autres mandats et fonctions exercés en dehors de la Société au cours des cinq dernières années et ayant cessé à ce jour
	Vice-Président de BioAster	
Jérôme BAILLY	Gérant de GELFRUIT SARL (France)	

* Sociétés cotées

14.1.4. Expérience des organes d'administration et de direction

L'expérience de chacun des administrateurs et des dirigeants de la Société est décrite ci-dessous.

– **Gil Beyen, Président Directeur Général, Président du Conseil d'administration, Directeur-Général:**

Gil a été co-fondateur et Directeur Général (CEO) de TiGenix (NYSE Euronext: TIG BB) pendant 12 ans. Avant de créer TiGenix, il était responsable du pôle Sciences de la Vie d'Arthur D. Little à Bruxelles. Il est titulaire d'un Master en Bio-ingénierie de l'Université de Louvain (Belgique) et d'un MBA de l'Université de Chicago (U.S.A.).

– **Pierre-Olivier Goineau, Vice-Président du Conseil d'Administration, Directeur Général Délégué :**

Avant de co-fonder la société, Pierre-Olivier a notamment été Consultant Sénior en Stratégie et Développement chez KPMG à Lyon, France où il était en charge du pôle Santé. Pierre-Olivier est Président du conseil d'administration de France Biotech, l'association française de biotechnologie. Pierre-Olivier a un DEA de Sciences de Gestion et un Master en Management des Industries Pharmaceutiques de l'IAE de Lyon, France.

– **Yann Godfrin, Directeur Général délégué et administrateur :**

Avant de co-fonder la société, Yann était le directeur de R&D d'Hemoxymed Europe. Il a également été consultant en développement industriel pour BioAlliance Pharma et Hemosystem. Yann est Docteur ès Sciences de la Vie et de la Santé de l'Université de Nantes, Ingénieur Biomédical de l'Université de Technologie de Compiègne et est titulaire d'un Master «Développement Clinique des Produits de Santé» de l'Université de Lyon, France. Il est inventeur de nombreux brevets et co-auteur de nombreuses publications scientifiques. Il est membre de plusieurs sociétés savantes.

– **Jérôme Bailly, Directeur Général délégué:**

Avant de rejoindre la société en 2007, Jérôme était Responsable AQ / Production au sein de Skyepharma et du Laboratoire Aguetant. Jérôme est Docteur en Pharmacie et titulaire d'un diplôme d'Ingénieur Chimique option Génie Biopharmaceutique : production cellulaire de l'École Polytechnique de Montréal.

- **Galenos, représentée par Mr Sven Andréasson, administrateur :**

Sven est ancien Président Directeur Général d'Isconova AB (Uppsala, Suède) et Beta-Cell NV (Bruxelles), Active Biotech AB (Lund, Suède) et plusieurs sociétés du groupe Pharmacia. Il a une grande expérience dans les sociétés de biotechnologie internationales et en industrie pharmaceutique.

Sven est titulaire d'un Bachelor en sciences et administration des entreprises et en Finance de « Stockholm School of Economics and Business Administration».

– **Kurma Partners S.A., représentée par Mme Vanessa Malier, administrateur:**

Avant de rejoindre Kurma Partners, Vanessa était Vice-Présidente R&D de la Planification Stratégique chez Ipsen. Vanessa a démarré sa carrière dans le capital-risque en 1998 en tant qu'analyste chez CDC Innovation puis a rejoint une start-up basée en Californie pour y être responsable du business development. En 2003, Vanessa a rejoint Ipsen en tant que Conseiller Stratégique du PDG. En 2005, Vanessa a été nommée Project & Product Leader pour le febuxostat, qui a été enregistré en Europe en 2008. En 2009, Vanessa a été nommée Senior Director, Business Development Oncology et a réalisé l'acquisition des droits européens d'un actif en Phase III. Vanessa est diplômée en Biologie de l'Ecole Normale Supérieure de Cachan et en Immunologie de l'Institut de Pasteur. Après 15 ans passés dans l'industrie de la biotechnologie et de la pharmacie,

notamment dans des fonctions de gestion de portefeuille, de gestion de projets trans-fonctionnels, de marketing stratégique global et de business development, Vanessa a rejoint Kurma en septembre 2013.

– **Mr Philippe Archinard, administrateur:**

Philippe a été nommé Directeur Général de Transgene le 7 décembre 2004, après 15 années passées au sein de bioMérieux dans différentes fonctions dont la direction de la filiale américaine. Philippe était Directeur Général de la société Innogenetics depuis mars 2000. Il est ingénieur en chimie et titulaire d'un Doctorat en biochimie de l'Université de Lyon, complété par le programme de management PMD de la Harvard Business School.

14.2. CONFLITS D'INTÉRÊTS POTENTIELS ET ACCORDS

Les dirigeants et les administrateurs sont actionnaires de la Société et/ou titulaire de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société (*Voir également la section 17.2 du Document de Référence*).

Il existe des conventions apparentées décrites aux sections 16.2 et 19.2 du Document de Référence. Il est cependant précisé que la convention conclue avec la Société GIL BEYEN BVBA est résiliée depuis le 30 avril 2013.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou devoirs des personnes composant les organes d'administration, de direction, et de la direction générale, telles que visées à la section 14.1 « Dirigeants et administrateurs » ci-dessus.

15. REMUNERATIONS ET AVANTAGES

15.1. RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES EN NATURE ATTRIBUÉS POUR LE DERNIER EXERCICE CLOS AUX MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIÉTÉ

Conformément à la loi du 3 juillet 2008, l'information est établie en se référant au code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext. L'ensemble des tableaux (de 1 à 10) de la « Recommandation AMF - Guide d'élaboration des documents de référence » sont présentés ci-dessous.

Les fonctions exercées à ce jour par les personnes indiquées ci-dessous sont détaillées dans le chapitre 14 – Organes d'administration et de direction du présent Document de référence.

Tableau n°1

Tableau de synthèse des rémunérations et des BSPCE attribuées à chaque dirigeant mandataire social			
	Exercice 2011	Exercice 2012	Exercice 2013
Gil BEYEN – Président Directeur Général			
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)			164 736 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)			239 811 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)			
TOTAL			404 547 €
Pierre-Olivier GOINEAU - Président du Directoire puis Vice Président et Directeur Général Délégué			
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	155 954 €	185 648 €	251 007 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)		43 861 €	107 089 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)			
TOTAL	155 954 €	229 509 €	358 096 €
Yann GODFRIN – Directeur Général puis Directeur Général Délégué			
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	155 954 €	185 678 €	251 110 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)		43 861 €	107 089 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)			
TOTAL	155 954 €	229 539 €	358 199 €
Jérôme BAILLY – Directeur Général puis Directeur Général Délégué			
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	52 469 €	59 187 €	62 644 €

Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	1 230 €	7 576 €	21 929 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)			
TOTAL	53 699 €	66 763 €	84 573 €
Véronique SEZANNE – Directeur Général			
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	60 404 €	Démission le 09/11/2011 (CS)	Démission le 09/11/2011 (CS)
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	1 640 €		
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)			
TOTAL	62 044 €		

Tableau n°2

Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social						
Gil BEYEN	Exercice 2011		Exercice 2012		Exercice 2013	
	Montants dus (5)	Montants versés (6)	Montants dus (5)	Montants versés (6)	Montants dus (5)	Montants versés (6)
rémunération fixe (1)					164 736 €	164 736 €
rémunération variable (1) (2)					€	€
rémunération exceptionnelle (1)(4)						
jetons de présence						
avantages en nature (3)					€	€
TOTAL					164 736 €	164 736 €
Pierre-Olivier GOINEAU	Exercice 2011		Exercice 2012		Exercice 2013	
	Montants dus (5)	Montants versés (6)	Montants dus (5)	Montants versés (6)	Montants dus (5)	Montants versés (6)
rémunération fixe (1)	116 303 €	116 303 €	115 737 €	115 737 €	165 771 €	165 771 €
rémunération variable (1) (2)	30 000 €	30 000 €	60 000 €	60 000 €	75 000 €	75 000 €
rémunération exceptionnelle (1)(4)						
jetons de présence						
avantages en nature (3)	9 651 €	9 651 €	9 911 €	9 911 €	10 236 €	10 236 €
TOTAL	155 954 €	155 954 €	185 648 €	185 648 €	251 007 €	251 007 €

Yann GODFRIN	Exercice 2011		Exercice 2012		Exercice 2013	
	Montants dus (5)	Montants versés (6)	Montants dus (5)	Montants versés (6)	Montants dus (5)	Montants versés (6)
rémunération fixe (1)	115 712 €	115 712 €	115 737 €	115 737 €	164 996 €	164 996 €
rémunération variable (1) (2)	30 000 €	30 000 €	60 000 €	60 000 €	75 000 €	75 000 €
rémunération exceptionnelle (1)(4)						
jetons de présence						
avantages en nature (3)	10 242 €	10 242 €	9 911 €	9 911 €	11 114 €	11 114 €
TOTAL	155 954 €	155 954 €	185 648 €	185 648 €	251 110 €	251 110 €
Jérôme BAILLY	Exercice 2011		Exercice 2012		Exercice 2013	
	Montants dus (5)	Montants versés (6)	Montants dus (5)	Montants versés (6)	Montants dus (5)	Montants versés (6)
rémunération fixe (1)	47 469 €	47 469 €	52 510 €	52 610 €	55 293 €	55 293 €
rémunération variable (1) (2)	5 000 €	5 000 €	5 000 €	5 000 €	5 000 €	5 000 €
rémunération exceptionnelle						
jetons de présence						
avantages en nature (4)			1 677 €	1 677 €	2 351 €	2 351 €
TOTAL	52 469 €	52 469 €	59 187 €	59 187 €	62 644 €	62 644 €
Véronique SEZANNE	Exercice 2011		Exercice 2012		Exercice 2013	
	Montants dus (5)	Montants versés (6)	Montants dus (5)	Montants versés (6)	Montants dus (5)	Montants versés (6)
rémunération fixe (1)	59 404 €	59 404 €	Démission le 09/11/2011 (CS)		Démission le 09/11/2011 (CS)	
rémunération variable (1) (2)	1 000 €	1 000 €				
rémunération exceptionnelle (1)(4)						
jetons de présence						
avantages en nature (3)						
TOTAL	60 404 €	60 404 €				

- (1) *Eléments de rémunération sur une base brute avant impôt. Les rémunérations variables sont des primes sur objectifs. Les objectifs correspondent aux objectifs stratégiques de la Société. Cette stratégie consiste, à moyen terme, dans la réussite du projet GRASPA®/ERYASP™, l'obtention de résultats positifs dans les temps et conformément au budget prévu. Les objectifs sont donc directement liés à :*
- *l'atteinte, en avance, de résultats positifs de la phase III de la LAL en Europe, de la phase IIB dans La LAM en Europe, de la phase IB dans la LAL aux Etats-Unis et de la phase II dans le cancer du pancréas*
 - *Dans des conditions de solde de trésorerie supérieur au budget prévu.*
- L'atteinte des dits objectifs est définie de manière stricte par le Conseil d'Administration, sur avis du comité des Rémunérations et Nominations.*
- (2) *Les avantages en nature sont constitués de : la location d'un véhicule, de cartes carburants, ainsi que d'un contrat d'assurance chômage avec l'association pour la Garantie Sociale des Chefs et Dirigeants d'Entreprise (GSC)*
- (3) *Les avantages en nature sont constitués de la location d'un véhicule*

Tableau n°3

Tableau sur les jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants			
Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2011	Montants versés au cours de l'exercice 2012	Montants versés au cours de l'exercice 2013
Sven ANDREASSON			
Jetons de présence	29 000 €	9 000 €	12 958 €
Autres rémunérations (1) (2)	44 637 €		5 250 €
Marc BEER			
Jetons de présence	4 750 €	3 500 €	8 333 €
Autres rémunérations			
Lennart BRUCE			
Jetons de présence	4 500 €		
Autres rémunérations (1) (3)	4 691 €		
Philippe ARCHINARD			
Jetons de présence	5 250 €	2 750 €	13 083 €
Autres rémunérations			
Alain MAIORE			
Jetons de présence	1 500 €	7 875 €	7 875 €
Autres rémunérations			
GIL BEYEN			
Jetons de présence			
Autres rémunérations (1) (4)		393 900 € (5)	87 500 €
TOTAL	94 328 €	417 025 €	160 262 €

- (1) Les montants correspondent aux honoraires et débours, payés par la Société. (cf Rapports Spéciaux du Commissaire aux Comptes sur les conventions réglementées).
- (2) Montants versés à GALENOS SPR, société contrôlée par Sven ANDREASSON
- (3) Montants versés à VICKEN PHARMA CONSULTING, société contrôlée par Lennart BRUCE
- (4) Montants versés à GIL BEYEN BVBA, société contrôlée par Gil BEYEN
- (5) Dont 241 500 € au titre d'honoraires de prime de succès. (« success fee »)

Tableau n°4

Options de souscription ou d'achat d'actions et autres instruments financiers donnant accès au capital, attribués durant les exercices 2010 à 2013 à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur et par toute société du groupe						
Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nature des options (achat ou souscription)	Valorisation des options selon la méthode retenue pour les comptes IFRS	Nombre d'options attribuées durant l'exercice	Prix d'exercice par action nouvelle souscrite *	Période d'exercice
Gil BEYEN	BSPCE2012 21/05/2012	Souscription	Juste valeur (Black & Scholes) IFRS 2	5 en 2013	632 7,362 €	Caducité au 20/05/2020
Pierre-Olivier GOINEAU	BSPCE2012 21/05/2012	Souscription	Juste valeur (Black & Scholes) IFRS 2	2 en 2013	515 7,362 €	Caducité au 20/05/2020
Pierre-Olivier GOINEAU	BSPCE2012 21/05/2012	Souscription	Juste valeur (Black & Scholes) IFRS 2	2 en 2012	478 7,362 €	Caducité au 20/05/2020
Yann GODFRIN	BSPCE2012 21/05/2012	Souscription	Juste valeur (Black & Scholes) IFRS 2	2 en 2013	515 7,362 €	Caducité au 20/05/2020
Yann GODFRIN	BSPCE2012 21/05/2012	Souscription	Juste valeur (Black & Scholes) IFRS 2	2 en 2012	478 7,362 €	Caducité au 20/05/2020
Jérôme BAILLY	BSPCE2012 21/05/2012	Souscription	Juste valeur (Black & Scholes) IFRS 2	5 en 2013	515 7,362 €	Caducité au 20/05/2020
Jérôme BAILLY	BSPCE2012 21/05/2012	Souscription	Juste valeur (Black & Scholes) IFRS 2	4 en 2012	428 7,362 €	Caducité au 20/05/2020
Jérôme BAILLY	BSPCECadre 22/12/2006	Souscription	Juste valeur (Black & Scholes) IFRS 2	7 en 2011	75 7,362 €	Caducité au 22/12/2016, annulé par le nouveau plan du 22/05/2012
Jérôme BAILLY	BSPCECadre 22/12/2006	Souscription	Juste valeur (Black & Scholes) IFRS 2	5 en 2010	50 7,362 €	Caducité au 22/12/2016, annulé par le nouveau plan du 22/05/2012
Véronique SEZANNE	BSPCECadre 22/12/2006	Souscription	Juste valeur (Black & Scholes) IFRS 2	1 en 2011	100 7,362 €	Caducité au 22/12/2016, annulé par sa démission
Véronique SEZANNE	BSPCECadre 22/12/2006	Souscription	Juste valeur (Black & Scholes) IFRS 2	2 en 2010	200 7,362 €	Caducité au 22/12/2016, annulé par sa démission

* Suite à la décision de division par 10 de la valeur nominale des titres (décision de l'Assemblée générale du 2 avril 2013), les termes et conditions des bons ont été modifiés afin de prendre en compte cette modification. Ainsi le prix d'exercice antérieurement à 73,62€ est désormais fixé à 7,362€.

Tableau n°5

Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social			
Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'options levées durant l'exercice	Prix d'exercice
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
TOTAL	n.a.	n.a.	n.a.

Tableau n°6

Actions de performance attribuées à chaque mandataire social						
Actions de performance attribuées par l'assemblée générale des actionnaires durant l'exercice à chaque mandataire social par l'émetteur et par toute société du groupe (liste nominative)	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant l'exercice	Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
TOTAL	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Tableau n°7

Actions de performance devenues disponibles pour chaque mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'actions devenues disponibles durant l'exercice	Conditions d'acquisition
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
TOTAL	n.a.	n.a.	n.a.

Tableau n°8

HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS (1)				
INFORMATION SUR LES OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT				
Date d'assemblée	Plan n°1	Plan n°2	Plan n°3	Etc.
Date du conseil d'administration ou du directoire selon le cas	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées, dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par :	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
<i>Les mandataires sociaux</i>				
<i>Gil BEYEN</i>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
<i>Pierre-Olivier GOINEAU</i>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
<i>Yann GODFRIN</i>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Point de départ d'exercice des options	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Date d'expiration	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Prix de souscription ou d'achat	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Nombre d'actions souscrites au [...] (date la plus récente)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Nombre cumulé d'options de souscription ou d'achat actions annulées ou caduques	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Options de souscription ou d'achat d'actions restantes en fin d'exercice	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Tableau n°9

OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D' ACTIONS ET BSPCE CONSENTIS AUX DIX PREMIERS SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES PAR CES DERNIERS	Nombre total d'options attribuées / d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré	Plan n° 1 (1)	Plan n° 2 (2)
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	3 375	n.a.	3 375	0
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	0	n.a.	0	0

(1) BSPCE₂₀₁₂(2) BSPCE₂₀₁₄**Tableau n°10**

HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS GRATUITES D' ACTIONS				
INFORMATION SUR LES ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT				
Date d'assemblée	Plan n°1	Plan n°2	Plan n°3	Etc.
Date du conseil d'administration ou du directoire selon le cas	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Nombre total d'actions attribuées gratuitement, dont le nombre attribué à :	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
<i>Les mandataires sociaux</i>				
<i>Gil BEYEN</i>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
<i>Pierre-Olivier GOINEAU</i>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
<i>Yann GODFRIN</i>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Date d'acquisition des actions	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Date de fin de période de conservation	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Prix de souscription ou d'achat	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Nombre d'actions souscrites au [...] (date la plus récente)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Actions attribuées gratuitement restantes en fin d'exercice	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Tableau n°11

Conditions de rémunération et autres avantages consentis aux seuls dirigeants mandataires sociaux								
Dirigeants Mandataires Sociaux	Contrat de Travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions		Indemnité relatives à une clause de non concurrence	
	Oui (1)	Non	Oui (2)	Non	Oui (3)	Non	Oui(4)	Non
Gil BEYEN Président Directeur Général		X	X		X			X
Pierre Olivier GOINEAU Vice-Président – Directeur Général Délégué		X	X		X			X
Yann GODFRIN Directeur Général Délégué		X	X		X			X
Jérôme BAILLY Directeur Général Délégué	X		X			X	X	

- (1) *Mr Jérôme Bailly bénéficiait d'un contrat de travail depuis le 15 novembre 2007, avant sa première nomination du 21 décembre 2011 en qualité de mandataire social. Il a été considéré, par le Conseil de Surveillance puis par le Conseil d'Administration, de maintenir ce contrat de travail après les dites-nominations dans la mesure ce contrat couvre des missions distinctes de son mandat de Pharmacien responsable, missions au titre desquelles il est soumis à un pouvoir de subordination.*
- (2) *Souscription au régime de retraite supplémentaire à cotisations définies, dans le cadre d'un contrat de retraite collective souscrit par la société auprès d'AXA. Investissement des comptes individuels alimenté par les cotisations de retraite de 5% des salaires bruts sous déductions de 2,50% de frais, sur des FCP « Horizon » gérés par AXA.*
- (3) *Indemnité d'un montant égal à un an de rémunération+ GSC uniquement pour Messieurs Godfrin et Goineau*
- (4) *Indemnité égale à 1/3 de la moyenne mensuelle du salaire perçu au cours des trois derniers mois de présence dans la société ERYTECH Pharma pendant 18 mois.*
- Par ailleurs, les dirigeants mandataires sociaux bénéficient également d'un régime complémentaire de frais de santé et de prévoyance (voir également la section 16.2 et 19.2 du Document de Référence) et de l'intéressement (voir également la section 17.4 du Document de Référence).*

15.2. SOMMES PROVISIONNÉES OU CONSTATÉES PAR LA SOCIÉTÉ AUX FINS DE VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITE OU D'AUTRES AVANTAGES

La Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux et/ou dirigeants mandataires sociaux qui ne bénéficient pas par ailleurs (ou n'ont bénéficié) de prime de départ ou d'arrivée au sein de la société.

15.3. BONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS, BONS DE SOUSCRIPTION DE PART DE CRÉATEURS D'ENTREPRISES OU AUTRES TITRES DONNANT ACCÈS AU CAPITAL ATTRIBUÉS AUX ADMINISTRATEURS ET DIRIGEANTS.

Les BSA ou BSCPCE octroyées aux mandataires sociaux ou dirigeants mandataires sociaux font l'objet d'un recensement précis dans le chapitre 17.2 du Document de référence.

15.4. ETAT RÉCAPITULATIF DES OPÉRATIONS DES DIRIGEANTS ET DES PERSONNES MENTIONNÉES À L'ARTICLE L. 621-18-2 DU CODE MONÉTAIRE ET FINANCIER SUR LES TITRES DE LA SOCIÉTÉ RÉALISÉES AU COURS DE L'EXERCICE ÉCOULÉ

Le 15 octobre 2013, Mr Marc Beer a exercé 1084 bons de souscription d'actions (BSA₂₀₁₂) au prix unitaire de 73,62 euros (*voir également la section 21.5 du Document de référence*).

16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

La Société dispose d'un Conseil d'Administration, d'un comité de Direction, d'un Comité des rémunérations, d'un Comité d'audit et d'un Conseil scientifique.

16.1. ÉCHÉANCE DU MANDAT DES ADMINISTRATEURS

Se référer à la section 14.1.1 « Composition du Conseil d'administration » du présent Document de référence.

16.2. ETATS DE SERVICE LIANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GÉNÉRALE À LA SOCIÉTÉ

Se référer à la section 14.2 du présent Document de référence.

16.3. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE, CONTRÔLE INTERNE ET GESTION DES RISQUES

La Société respecte toutes les dispositions du code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites publié par Middlednext en 2009 et validé en tant que code de référence par l'Autorité des Marchés Financiers.

Pour l'exercice clos le 31 décembre 2013, en complément des informations figurant à la présente section, l'état d'application des recommandations du Code Middlednext est le suivant :

Recommandations du Code MiddleNext	Adoptée
I. Le pouvoir exécutif	
R 1 : Cumul contrat de travail et mandat social	X
R 2 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X
R 3 : Indemnités de départ	X
R 4 : Régimes de retraite supplémentaires	X
R 5 : Stock-options et attribution gratuite d'actions	X
II. Le pouvoir de « surveillance »	
R 6 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X
R 7 : Déontologie des membres du conseil	X
R 8 : Composition du conseil – Présence des membres indépendants au sein du conseil	X
R 9 : Choix des administrateurs	X
R 10 : Durée des mandats des membres du conseil	X
R 11 : Information des membres du conseil	X
R 12 : Mise en place de comités	X
R 13 : Réunions du conseil et des comités	X
R 14 : Rémunération des administrateurs	X
R 15 : Mise en place d'une évaluation des travaux de conseil	X

La Société considère que son organisation et les procédures mises en place (dont notamment le Règlement Intérieur du Conseil d'Administration revu régulièrement par les administrateurs afin de s'assurer de sa

pertinence et conformité au Code Middenext) permettent de répondre à l'ensemble des recommandations du Code.

16.3.1. Certification ISO



Certificat FR09/01496

Le système de management de

ERYTECH PHARMA

60 avenue Rockefeller
69008 LYON
France

a été audité et certifié selon les exigences de

ISO 9001 : 2008

Pour les activités suivantes

Recherche, développement, fabrication et vente de médicaments de thérapie cellulaire pour le site de Lyon.
Research, development, manufacturing and sale of cell based medicinal products for the site of Lyon.

Ce certificat est valable du 30 juillet 2012 au 29 juillet 2015
 et reste valide jusqu'à décision satisfaisante à l'issue des audits de suivi
 Date de renouvellement de certification 29 avril 2015
 Version 2. Certifié depuis juillet 2009

Autorisé par





SGS ICS
28, avenue Aristide Briand 94111 Arcueil Cedex France
t +33 (0)1 41 24 87 75 f +33 (0)1 73 01 71 29 www.sgs.com



cofrac
CERTIFICATION D'ENTREPRISES & DE PERSONNELS
ACCREDITATION N° 4-0304
POUR LE SECTEUR PHARMA
www.cofrac.fr

Page 1 de 1




Ce document est émis par la société conformément à ses conditions générales de Certification accessibles <http://www.sgs.com/fr/Conditions-et-Certifications>. Nous attirons votre attention sur les clauses de limitation de responsabilité, d'indemnisation et de compétence judiciaire figurant dans nos conditions générales de service. L'authenticité de ce document peut être vérifiée sur <http://www.sgs.com/fr/conditions-et-certifications>. Toute modification non autorisée, altération ou falsification du contenu ou de la forme du présent document est illégale et les contrevenants sont passibles de toutes poursuites prévues par la loi.

16.3.2. Rapport du Président sur le contrôle Interne

A. CONDITIONS DE PREPARATION ET D'ORGANISATION DES TRAVAUX DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Dans le cadre de son introduction en bourse, la Société a modifié sa gouvernance pour créer un Conseil d'administration en lieu et place du Directoire et du Conseil de surveillance.

La Société était, antérieurement, constituée sous forme de société anonyme à Directoire et Conseil de surveillance.

Lors de sa séance du 6 mai 2013, le Conseil d'administration s'est doté d'un règlement intérieur dont la dernière mise à jour date du 25 avril 2014. Ce règlement intérieur est disponible pour consultation sur le site internet de la Société. Il précise, notamment, le rôle et la composition du Conseil, les principes de conduite et les obligations des membres du Conseil d'administration de la Société et les modalités du fonctionnement du Conseil d'administration et des comités, les règles de détermination de la rémunération de leurs membres. Chaque membre du Conseil d'administration s'engage à consacrer à ses fonctions le temps et l'attention nécessaires. Il informe le Conseil des situations de conflit d'intérêt auxquelles il pourrait se trouver confronté. En outre, le règlement intérieur rappelle la réglementation relative à la diffusion et à l'utilisation d'informations privilégiées en vigueur et précise que ses membres doivent s'abstenir d'effectuer des opérations sur les titres de la Société lorsqu'ils disposent d'informations privilégiées. Chaque membre du Conseil d'administration est tenu de déclarer à la Société et à l'AMF les opérations sur les titres de la Société qu'il effectue directement ou indirectement.

Après avoir pris connaissance des dispositions du code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées élaboré par MiddleNext en décembre 2009, notamment des éléments présentés dans la rubrique « points de vigilance », le Conseil d'administration, dans sa séance du 6 mai 2013, a décidé d'adopter un règlement intérieur dans lequel il est précisé que la Société se conformerait au Code MiddleNext en tant que code de gouvernement d'entreprise de la Société.

Le Code MiddleNext peut être consulté sur le site suivant :

http://www.middlenext.com/IMG/pdf/Code_de_gouvernance_site.pdf.

Les recommandations du Code MiddleNext sont d'ores et déjà appliquées par la Société comme cela est précisé ci-après. Il faut savoir que la recommandation relative aux stock-options et attribution gratuite d'actions n'est pas applicable à la Société dans la mesure où aucune stock options ou action gratuite n'a été attribuée par la Société à ses dirigeants.

A.1. Composition du Conseil :

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013, sont intervenues les modifications suivantes concernant l'ancien Conseil de surveillance :

- La société AURIGA Partners, dont M. Franck LESCURE était le représentant permanent, a démissionné de ses fonctions de membre du Conseil de Surveillance le 11 janvier 2013.
- La société AXA INVESTMENT MANAGERS PRIVATE EQUITY EUROPE, membre du Conseil de surveillance du 22 décembre 2006 et 6 mai 2013, n'a pas souhaité être nommée membre du Conseil d'Administration le 6 mai 2013.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013, est intervenue la modification suivante concernant le Conseil d'administration :

- Monsieur Marc BEER a démissionné de ses fonctions d'administrateur le 20 décembre 2013 (démission constatée par le Conseil d'Administration en date du 22 janvier 2014).

En vertu des dispositions légales et statutaires, le Conseil d'administration est composé de trois administrateurs au moins et de dix-huit au plus. Les administrateurs sont nommés, renouvelés dans leur fonction ou révoqués par l'assemblée générale ordinaire de la Société. La durée de leurs mandats, conformément à l'article 17 des statuts, est de 3 ans.

Au 31 décembre 2013, le Conseil d'administration est composé de six membres, à savoir :

Nom	Date de nomination ou cooptation	Expiration du mandat en
M. Gil BEYEN (Président Directeur Général)	6/05/2013	2016
M. Pierre-Olivier GOINEAU (Vice-président, Directeur Général délégué)	6/05/2013	2016
M. Yann GODFRIN (Directeur Général délégué)	6/05/2013	2016
M. Sven ANDREASSON	6/05/2013	2016
M. Philippe ARCHINARD	6/05/2013	2016
KURMA PARTNERS représentée par M. Alain MUNOZ	6/05/2013	2016

Il est précisé que le Conseil d'administration, lors de sa réunion en date du 22 janvier 2014, a constaté :

- la démission de Monsieur Sven ANDREASSON de ses fonctions d'administrateur et de membre du Comité des rémunérations et de nomination. La société GALENOS, représentée par Monsieur Sven ANDREASSON a été cooptée en remplacement de Monsieur Sven ANDREASSON ;
- le remplacement de Monsieur Alain MUNOZ par Madame Vanessa MALIER en qualité de représentant permanent de KURMA PARTNERS. Après 15 ans passés dans l'industrie de la biotechnologie et de la pharmacie, notamment dans des fonctions de gestion de portefeuille, de gestion de projets trans-fonctionnels, de marketing stratégique global et de business development, Vanessa a rejoint KURMA en septembre 2013.

Ces administrateurs ont été nommés au Conseil d'administration du fait de leur connaissance de l'activité de la Société, de leurs compétences techniques et générales ainsi que de leur aptitude à remplir les fonctions d'administration requises au sein dudit Conseil.

La Société a pris connaissance des dispositions prévues par la loi du 27 janvier 2011 relative à la représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein des conseils d'administration. Le Conseil d'administration de la Société est composé de 5 hommes et une femme, soit une proportion de femmes inférieure à 20% des membres du Conseil d'administration. La Société veillera à se conformer aux dispositions de cette loi qui préconisent d'atteindre une proportion de femmes au sein du Conseil d'administration (i) au moins égale à 20% à l'issue de la première assemblée générale ordinaire qui suivra le 1^{er} janvier 2014 et (ii) au moins égale à 40% à l'issue de la première assemblée générale ordinaire qui suivra le 1^{er} janvier 2017.

Conformément au Code MiddleNext, le Conseil d'administration comprend plusieurs administrateurs indépendants, la société GALENOS et Philippe ARCHINARD qui répondent aux critères d'indépendance définis par le Code MiddleNext.

Les critères précisés par le Code MiddleNext permettent de justifier l'indépendance des membres du Conseil, qui se caractérise par l'absence de relation financière, contractuelle ou familiale significative susceptible d'altérer l'indépendance du jugement, à savoir :

- ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la Société ou d'une société de son groupe et ne pas l'avoir été au cours des trois dernières années ;
- ne pas être client, fournisseur ou banquier significatif de la Société ou de son groupe ou pour lequel la Société ou son groupe représente une part significative de l'activité ;

- ne pas être actionnaire de référence de la Société ;
- ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- ne pas avoir été auditeur de la Société au cours des trois dernières années.

La liste des administrateurs de la Société incluant les fonctions exercées dans d'autres sociétés figure au paragraphe 14.1.2 du Document de Référence.

En date du 6 mai 2013, le Conseil d'administration a décidé de nommer Monsieur Gil BEYEN en qualité de président du Conseil d'administration et de directeur général.

En sa qualité de président, il est chargé de l'organisation et de la direction des travaux du conseil d'administration, dont il rend compte à l'assemblée générale, et de veiller au bon fonctionnement des organes de la Société. En sa qualité de directeur général, il assure, sous sa responsabilité, la direction générale de la Société, représente la Société dans ses rapports avec les tiers, est investi des pouvoirs qui lui sont conférés par la loi pour agir en toute circonstance au nom de la Société.

En date du 6 mai 2013, Messieurs Pierre-Olivier GOINEAU, Yann GODFRIN et Jérôme BAILLY, ont chacun été nommés Directeur Général délégué. Le directeur général délégué dispose à l'égard des tiers des mêmes pouvoirs que le directeur général.

A.2. Jetons de présence et autres rémunérations

La Société applique l'ensemble des recommandations du code Middlednext relatives à la rémunération des dirigeants mandataires sociaux et à celle des administrateurs non dirigeants.

Les informations détaillées relatives à ces rémunérations et leur présentation figurent au chapitre 15 du Document de Référence établi au titre de l'année 2013.

Lors de l'Assemblée générale mixte de la Société du 2 avril 2013, le montant global annuel des jetons de présence alloués aux administrateurs a été fixé à 60.000 euros et ce, pour l'exercice en cours.

A.3. Fréquence des réunions

L'article 19 des statuts prévoit que le Conseil se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2013 :

- le Conseil de Surveillance s'est réuni sept fois,
- et, depuis l'admission des titres de la Société sur le marché NYSE Euronext Paris, le Conseil d'administration s'est réuni six fois, le 6 mai 2013, le 24 mai 2013, le 18 juillet 2013, le 28 août 2013, le 16 septembre 2013 et le 3 décembre 2013.

Le nombre de réunion du Conseil d'administration au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2013 est conforme à la recommandation du Code MiddleNext qui prévoit un minimum de quatre réunions annuelles.

L'ordre du jour des réunions du Conseil d'administration au cours de cet exercice figure ci-après au paragraphe A.7.

Le taux de présence des membres du Conseil de Surveillance puis du Conseil d'administration au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2013 a été de 86%.

A.4. Convocations des administrateurs

Les administrateurs ont été convoqués conformément à l'article 19 des statuts et avec un délai raisonnable.

Conformément à l'article L 225-238 du Code de commerce, les Commissaires aux comptes ont été convoqués aux réunions du Conseil qui ont examiné et arrêté les comptes intermédiaires (comptes semestriels) ainsi que les comptes annuels.

A.5. Information des administrateurs

Tous les documents et informations nécessaires à la mission des administrateurs leur ont été communiqués en même temps que la convocation ou remis au début de chaque réunion du Conseil d'administration.

Le Conseil d'administration est assisté de trois comités permanents dont les attributions et le mode de fonctionnement sont précisés par le règlement intérieur : le Comité d'audit, le Comité des rémunérations et de nomination et le Conseil scientifique.

A.6. Tenue des réunions

Les réunions du Conseil d'administration se déroulent au siège social ou en tout autre lieu indiqué sur la convocation, conformément à l'article 19 des statuts.

A.7. Décisions adoptées

Au cours de l'exercice écoulé, ont été notamment traités les principaux sujets ci-après par :

– le Conseil de Surveillance :

- Le budget de l'année 2013 ;
- La répartition des jetons de présence de l'année 2012 ;
- La rémunération des membres du Directoire ;
- Les comptes annuels et le rapport de l'exercice clos le 31 décembre 2012 ;
- Les décisions à prendre en vue de l'Assemblée Générale Mixte du 2 avril 2013 ;
- La ratification du document de base établi en vue de l'admission aux négociations et à la première cotation des actions de la société ERYTECH PHARMA sur le marché Euronext Paris ;
- L'augmentation de capital par offre au public.

– le Conseil d'administration :

- La nomination de Président du Conseil d'Administration ;
- Le choix de la modalité d'exercice de la direction générale ;
- La nomination des dirigeants ;
- Les conditions de rémunérations des dirigeants ;
- La nomination des membres du Comité des rémunérations et de nomination ;
- Les augmentations de capital liées à l'exercice de BSA₂₀₁₂ ;
- La liste des bénéficiaires de BSA₂₀₁₂ et de BSPCE₂₀₁₂ ;
- La modification des caractéristiques des BSA₂₀₁₂ et des BSPCE₂₀₁₂ ;
- Les comptes semestriels et le rapport financier semestriel ;
- La continuation de la Société ;
- L'égalité professionnelle.

A.8. Procès-verbaux des réunions

Les procès-verbaux des réunions du Conseil d'administration sont établis à l'issue de chaque réunion et communiqués sans délai à tous les administrateurs. Ils sont approuvés au début de la séance du conseil suivant.

A.9. Evaluation du Conseil d'Administration

Le Président invite, une fois par an, les administrateurs à s'exprimer sur le fonctionnement et sur la préparation des travaux du Conseil. Lors du Conseil d'Administration du 25 avril 2014, le Président a invité les membres du comité des Rémunérations et Nomination à émettre un avis motivé sur ces sujets. Sur la base de cet avis, les administrateurs s'exprimeront lors du prochain Conseil d'Administration.

A.10. Comités spécialisés

ERYTECH poursuit une politique d'information relative au Gouvernement d'entreprise, ainsi qu'à la transparence des rémunérations de l'ensemble de ses principaux dirigeants.

Dans ce cadre, ont été constitué, en 2007, un Conseil Scientifique et en 2008, un Comité d'Audit, et un Comité des Rémunérations et Nominations pour assister le Conseil de Surveillance puis le Conseil d'Administration, dans sa réflexion et ses décisions. Ces comités sont décrits dans le règlement intérieur dont la dernière mise à jour date du Conseil d'administration du 25 avril 2014.

Le Conseil d'administration fixe la composition et les attributions des comités qui exercent leurs activités sous sa responsabilité. Ces attributions ne peuvent avoir pour objet de déléguer à un Comité les pouvoirs qui lui sont expressément attribués par la loi ou par les statuts ou tout autre accord d'actionnaires opposable à la Société.

Ces Comités ont un caractère purement interne à la Société. Ils ne disposent d'aucun pouvoir propre et notamment d'aucun pouvoir délibératif. Ils ont un rôle strictement consultatif.

Chaque Comité rend compte de ses missions au Conseil d'administration.

Le Conseil d'administration apprécie souverainement les suites qu'il entend donner aux conclusions présentées par les Comités. Chaque administrateur reste libre de voter comme il l'entend sans être tenu par les études, investigations ou rapports des Comités, ni de leurs éventuelles recommandations.

Chaque Comité comprendra au minimum deux membres et au maximum dix membres. Les membres sont désignés à titre personnel par le Conseil d'administration en fonction de leur expérience et ne peuvent se faire représenter. Les Comités peuvent être exclusivement composés d'administrateurs ou bien comporter des personnalités extérieures. La composition de ces Comités peut être modifiée à tout moment par décision du Conseil d'administration.

La durée du mandat des membres des Comités coïncide avec celle de leur mandat d'administrateurs lorsqu'ils en font partie. Le mandat de membre du Comité peut faire l'objet d'un renouvellement en même temps que celui d'administrateur. Pour les membres des Comités ne faisant pas partie du Conseil d'administration, la durée des fonctions est fixée à un (1) an, renouvelable tacitement.

Les réunions des Comités se tiennent au siège social de la Société ou en tout autre lieu décidé par le Rapporteur du Comité. Toutefois, les réunions des Comités peuvent se tenir, si nécessaire, par téléconférence ou visioconférence.

Pour le bon fonctionnement des Comités et de leur tenue administrative, le Rapporteur de chaque Comité :

- Établit l'ordre du jour de chaque réunion répondant aux besoins exprimés par le Conseil d'administration;
- Convoque les membres formellement ; et
- Dirige les débats.

La Rapporteur désigne au sein du Comité une personne qui sera chargée de dresser un compte-rendu à l'issue de chaque réunion. Celui-ci sera transmis au Président du Conseil d'administration. Les comptes-rendus seront conservés par la Société. Le compte-rendu des travaux et recommandations de chaque Comité seront présentés par le Rapporteur au Conseil d'administration.

Dans son domaine de compétence, chaque Comité émet des recommandations, des propositions et des avis.

Confidentialité :

Les informations communiquées aux Comités ou auxquelles les membres des Comités auraient accès à l'occasion de leur mission ayant un caractère confidentiel, les membres du Comité sont tenus envers tout tiers au Conseil d'administration à la plus stricte confidentialité, identique à celle applicable aux administrateurs. Cette disposition est également applicable aux personnes extérieures qui seraient invités.

A.10.1. Comité d'audit

Le Comité d'audit est composé, à ce jour, de deux membres nommés pour la durée de leur mandat d'administrateur. Un troisième membre est en cours de recrutement par le Conseil d'Administration.

Le comité d'audit doit se réunir au moins une fois par an.

La mission du comité d'audit est d'évaluer en permanence l'existence et l'efficacité des procédures de contrôle financier et de contrôle des risques de la Société. Ce comité est notamment chargé :

- d'examiner les comptes sociaux annuels et semestriels ;
- de valider la pertinence des choix et méthodes comptables ;
- de contrôler la pertinence des informations financières publiées par la Société ;
- de s'assurer de la mise en place des procédures de contrôle interne ;
- de vérifier le bon fonctionnement du contrôle interne avec le concours de l'audit qualité interne ;
- d'examiner le programme des travaux des audits internes et externes ;
- d'examiner tout sujet susceptible d'avoir une incidence significative, financière et comptable ;
- d'examiner l'état des contentieux importants ;
- d'examiner les risques et engagements hors bilan ;
- d'examiner la pertinence des procédures de suivi des risques ;
- d'examiner les éventuelles conventions réglementées ;
- de piloter la sélection des commissaires aux comptes, leur rémunération et s'assurer de leur indépendance ;
- de veiller à la bonne exécution de la mission des commissaires aux comptes ;
- de fixer les règles de recours aux commissaires aux comptes pour les travaux autres que le contrôle des comptes et en vérifier la bonne exécution.

Le comité d'audit peut procéder à des visites ou à l'audition des responsables d'entités opérationnelles ou fonctionnelles utiles à la réalisation de leur mission. Il peut également entendre les commissaires aux comptes, même en dehors de la présence des dirigeants. Il peut recourir à des experts extérieurs avec l'accord préalable du Conseil d'administration.

A ce jour, les membres du comité d'audit sont :

- La société GALENOS, représentée par Monsieur Sven ANDREASSON rapporteur et membre indépendant (*voir également la section A.1 du rapport*).
- Monsieur Philippe ARCHINARD, membre indépendant.

L'expérience des membres du Comité d'Audit est présentée dans la section 14.1.3 du Document de référence.

Il est précisé que ces deux membres :

- Ont été nommé en remplacement des membres historiques (à savoir Messieurs Franck RICHARD, Jean-Marie BARBEREAU, et Henri BISCARRAT) dont les fonctions ont pris fin à l'issue du Conseil d'Administration en date du 22/01/2014.
- disposent de compétences spécifiques en matière financière et comptable du fait de leur expérience de près de 25 ans dans l'industrie pharmaceutique et des postes de direction générale qu'ils ont tenu et tiennent encore (*voir également la section 14 du Document de référence*).

Les membres historiques du comité se sont réunis deux fois au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

Parmi les points abordés lors de ces réunions :

- Les comptes annuels et le rapport de l'exercice clos le 31 décembre 2012 ;
- Les comptes semestriels et le rapport financier semestriel ;
- La continuation de la Société.

A.10.2. Comité des rémunérations et de nominations

Le Comité des rémunérations et de nominations est composé de trois membres, dont deux sont des membres indépendants conformément aux dispositions du règlement intérieur :

- Monsieur Philippe ARCHINARD, rapporteur et membre indépendant,
- La société GALENOS, représentée par Monsieur Sven ANDREASSON et membre indépendant, et
- La société KURMA PARTNERS représentée par Madame Vanessa MALIER.

L'expérience des membres du Comité des Rémunération et de Nomination est présentée dans la section 14.1.3 du Document de référence.

Ce comité entend les administrateurs sur l'évaluation de la performance de la Société par rapport aux objectifs définis. Le comité exerce en outre, et notamment, les missions suivantes :

- Formuler des recommandations et propositions concernant (i) les différents éléments de la rémunération, les régimes de retraite et de prévoyance des mandataires sociaux, de définir notamment, (ii) les modalités de fixation de la part variable de leur rémunération ; (iii) de formuler des recommandations et propositions concernant une politique générale d'attribution de BSA et de BSPCE ;
- Examiner le montant des jetons de présence et le système de répartition entre les administrateurs en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil d'administration ;
- Conseiller, et assister le cas échéant, le Conseil d'administration dans la sélection des cadres dirigeants et dans la fixation de leur rémunération ;
- Evaluer d'éventuelles augmentations de capital réservées aux salariés ;
- Assister le Conseil d'administration dans le choix de nouveaux membres ;
- Veiller à la mise en place des structures et procédures permettant l'application des bonnes pratiques de gouvernance au sein de la Société ;
- Prévenir les conflits d'intérêts au sein du Conseil d'administration ;
- Mettre en œuvre la procédure d'évaluation du Conseil d'administration.

Le comité s'est réuni deux fois au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

Parmi les points abordés lors de ces réunions :

- La rémunération des membres du Directoire ;
- La nomination de Président du Conseil d'Administration ;
- Le choix de la modalité d'exercice de la direction générale ;
- La nomination des dirigeants ;
- Les conditions de rémunérations des dirigeants ;
- L'émission d'un nouveau plan d'intéressement au capital.

A.10.3. Conseil scientifique

Les membres du Conseil scientifique ont été choisis en raison de leur expertise scientifique dans les domaines d'activités exercées et développées par la Société.

Le Conseil est donc composé principalement de personnalités extérieures à la Société, il se réunit au moins une fois par an pour évaluer, du point de vue scientifique, (i) la conduite et l'évolution des programmes de

recherche menés par la Société, (ii) la stratégie de développement de la Société compte tenu notamment des besoins thérapeutiques et des besoins du marché et (iii) les risques que pourraient représenter les programmes de recherche et développement des concurrents de la Société.

Les six membres de ce conseil ont été nommés pour une durée de un (1) an renouvelable tacitement (à l'exclusion du Directeur Général Délégué en charge notamment des fonctions scientifiques qui est rapporteur et membre de droit).

Les membres du Conseil scientifique ainsi que leurs relations avec la Société sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Nom	Lien avec la Société	Membre du Conseil scientifique depuis
Dr Yann Godfrin	Directeur Général Délégué	2007
Pr. Eric Raymond	Consultant	2009
Dr. Philip L. Lorenzi	Consultant	2010
Dr. Bridget Bax	Consultant	2012
Pr. Arthur E. Frankel	Consultant	2012
Dr. Kurt Gunter	Consultant	2012

L'expérience du Dr Yann GODFRIN est présentée dans la section 14.1.3 du Document de référence.

Pr. Eric RAYMOND, Docteur en Médecine,

Chef du Service cancérologie (SIHC) de l'Hôpital Universitaire de Beaujon-Bichat (Paris), Pr Raymond est expert en oncologie. Il a publié plus de 100 articles et est membre de plusieurs associations internationales d'experts en oncologie.

Pr Raymond est titulaire d'un diplôme d'études approfondies (DEA) de génie biologique et médical option bio-imagerie de l'Université de Créteil.

Dr. Philip L. LORENZI, Docteur en Médecine

Actuellement superviseur de laboratoire et de recherche dans le département de bio-informatique et de biologie computationnelle au MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, Etats-Unis, il est expert en pharmacogénomique, en pharmacologie des systèmes, et en recherche translationnelle, avec une spécialisation en identification des biomarqueurs liés à l'utilisation de l' L-asparaginase en chimiothérapie.

Dr. Bridget BAX, PhD (Docteur en sciences)

Bridget Bax est professeur associée à la London Metropolitan University et dirige ses recherches dans le département des Sciences de développement clinique à l'hôpital Saint George.

Elle est experte en maladies métaboliques et en thérapie de remplacement enzymatique.

Pr. Arthur E. FRANKEL, Docteur en Médecine

Arthur E. Frankel est à la tête du département d'Hématologie / Oncologie du Scott & White Cancer Institute au Texas et professeur au Texas Health Science Center College of Medicine. Il s'intéresse à l'implication des acides aminés dans le cancer et notamment à leur réduction comme thérapie contre le cancer.

Dr. Kurt GUNTER, Docteur en Médecine

Kurt GUNTER est le président de l'International Society of Cellular Therapy (société internationale de thérapie cellulaire) jusqu'en 2014 et depuis fin mars 2013 Chief Medical Officer de Cell Medica (U.K.). Jusqu'à fin mars 2013 il était à la tête du département de Médecine Régénérative de la société Hospira Inc. à Chicago (USA). Il est expert en développement de médicament et notamment quant aux aspects réglementaires. Il a été Acting Deputy Director au sein de la FDA (Food and Drug administration) au CBER (Centre d'Evaluation des produits Biologiques).

B. PROCEDURES DE CONTROLE INTERNE ET DE GESTION DES RISQUES AU SEIN DE LA SOCIETE

B.1. Cadre conceptuel du contrôle interne et de gestion des risques

Référentiel

La Société s'appuie sur le cadre de référence de l'AMF (recommandation 2010-16) relatif aux dispositifs de gestion des risques et de contrôle interne, sur la recommandation AMF n°2010-15 du 7 décembre 2010 relative au rapport complémentaire de l'AMF sur le gouvernement d'entreprise, la rémunération des dirigeants et le contrôle interne pour les valeurs moyennes et petites se référant au Code MiddleNext, et la recommandation AMF 2013-17 intitulée Rapports des présidents sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques – Présentation consolidée des recommandations contenues dans les rapports annuels de l'AMF.

B.2. Gestion des risques

Objectifs :

- Favoriser l'atteinte des objectifs de la Société (*voir également ci-après la section B.4 du rapport*);
- Analyser et traiter les risques identifiés à ce jour par la Société et présentés au chapitre 4 du document de référence 2013, notamment en :
 - Maintenant un haut niveau de qualité et de sécurité de ses produits ;
 - Préservant les intérêts de la Société;
 - Sécurisant les processus de la Société.

Composantes du dispositif :

La responsabilité de la gestion des risques revient au Vice Président, Directeur Général Délégué, Mr Pierre-Olivier Goineau.

Le dispositif de gestion des risques prévoit notamment :

- des analyses de risques (Identification, analyse et traitement du risque selon la PO-QUAL-007 dont la dernière version date du 23/05/2011) ;
 - sur les processus et tout particulièrement sur le processus Production, ainsi que sur ;
 - la sécurité physique et des systèmes d'informations et ;
 - les actifs et la réputation de la Société.
- Une procédure de management du risque (PG-QUAL-017 dont la dernière version date du 29/03/2012) encadrant notamment :
 - le rôle :
 - o Des pilotes de processus ;
 - o Du département Assurance-Qualité et du Pharmacien Responsable.
 - Le pilotage du dispositif, notamment via le processus de Direction (PG-MAQ-A3 du 02/09/2013) et d'Amélioration continue (PG-MAQ-A4 du 30/07/2013) et les revues de direction (PG-QUAL-012 dont la dernière version date du 25/06/2013).
 - une communication adéquate en vue de sa mise en œuvre par les acteurs externes comme internes.

B.3. Le contrôle interne

Objectifs du contrôle interne :

Le contrôle interne est un dispositif de la Société, qui vise à assurer :

- la conformité aux lois et règlements ;
- l'application des instructions et des orientations fixées par la Direction Générale;
- le bon fonctionnement des processus internes de la Société, notamment ceux concourant à la sauvegarde de ses actifs ;
- la fiabilité des informations financières ;
- et d'une façon générale, contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources.

En contribuant à prévenir et maîtriser les risques de ne pas atteindre les objectifs que s'est fixés la Société (*voir également ci-après la section B.4 du rapport*), le dispositif de contrôle interne joue un rôle clé dans la conduite et le pilotage de ses différentes activités.

Toutefois, le contrôle interne ne peut fournir une garantie absolue que les objectifs de la Société seront atteints.

Composantes :

En collaboration notamment avec le comité d'audit (*voir également ci-après la section B.4.4 du rapport*), la responsabilité du contrôle interne revient au Vice Président, Directeur Général Délégué, Mr Pierre-Olivier Goineau.

Le dispositif de contrôle interne prévoit :

- une organisation comportant une définition claire des responsabilités, disposant des ressources et des compétences adéquates (*voir également ci-après la section B.4.4 du rapport*) et s'appuyant sur des procédures, des systèmes d'information, des outils et des pratiques appropriés (*voir également ci-après la Section B.4.1 du rapport*) ;
- la diffusion en interne d'informations pertinentes, fiables (notamment via un système de gestion électronique des documents), dont la connaissance permet à chacun d'exercer ses responsabilités ;
- un système visant à recenser et analyser les principaux risques identifiables au regard des objectifs de la Société et à s'assurer de l'existence de procédures de gestion de ces risques ;
- des activités de contrôle proportionnées aux enjeux propres à chaque processus et conçues pour réduire les risques susceptibles d'affecter la réalisation des objectifs de la Société ;
- une surveillance permanente du dispositif de contrôle interne ainsi qu'un examen régulier de son fonctionnement.

B.4. Périmètre de la gestion du risque et du contrôle interne

B.4.1. Procédures relatives à l'information financière

La Société a notamment mis en place l'organisation suivante pour limiter les risques en matière de gestion comptable et financière :

- La Direction générale de la Société et plus particulièrement le personnel du Pôle Corporate ont le souci de l'amélioration du contrôle interne et intègrent les recommandations des auditeurs externes et du comité d'audit,
- La Société a mis en place plusieurs procédures pour gérer le processus Achats. Dans lesdites procédures, les moyens de prévenir les risques inhérents à la taille de la Société et attachés à la séparation en interne, entre la production et la supervision des états financiers, sont d'ores et déjà prévus,
- Un expert-comptable intervient pour vérifier les comptes présentés aux normes IFRS au titre des exercices 2012, 2013 et 2014.

B.4.2. Politique qualité (PG-MAQ-A1):

ERYTECH Pharma développe et met à disposition des patients, des clients et partenaires des produits alliant sécurité, qualité et technologie.

ERYTECH Pharma, «specialty pharma», commercialise des médicaments et des solutions thérapeutiques destinés au traitement de pathologies graves, d'indications orphelines pour des patients fragiles dans les domaines de l'hématologie, de l'oncologie et de l'immunologie.

Ces technologies et produits représentent une nouvelle génération de médicaments utilisant les globules rouges comme vecteur d'agents thérapeutiques. Ils visent à :

- Fournir une solution thérapeutique en absence d'alternative ;
- Améliorer l'index thérapeutique des traitements actuels ;
- Améliorer le confort des patients.

La volonté du management d'ERYTECH est de toujours proposer le meilleur service possible et les meilleurs conseils afin de répondre parfaitement aux besoins et exigences des professionnels de santé hospitaliers. Cette orientation lui permet de garantir son développement et sa pérennité.

L'application de cette politique qualité implique l'ensemble des départements de l'entreprise. Elle se traduit par l'établissement et le suivi d'objectifs communs.

Les objectifs qualité d'ERYTECH Pharma pour l'année 2014 sont :

1. Finaliser la mise en place du processus Relation Clients intégrant les composantes Vente & Business Développement ;
2. S'engager dans la certification RSE (Responsabilité sociétale des entreprises) et l'ISO26000 ;
3. Intégrer activement le management de risques dans le processus « Mesure, analyse et amélioration » de façon à développer une amélioration continue proactive ;
4. Dans le respect des bonnes pratiques de fabrication, améliorer la productivité de l'unité de production ;
5. Optimiser le processus R&D de façon à le rendre plus efficace.

B.4.3. Système Qualité et engagement de la Direction :

Pour mener à bien cette politique, la Société s'appuie sur son système qualité existant, certifié ISO 9001 et décrit dans le Manuel Qualité.

Dans le but de faire appliquer cette politique, les dirigeants s'engagent personnellement et délèguent au département Assurance Qualité (en collaboration avec les départements concernés) la mise en œuvre et le suivi du système qualité. Dépendant directement de la direction, il doit rendre compte du fonctionnement du système. Il s'appuie sur les pilotes de processus pour une gestion efficace du système qualité.

La Direction s'engage également à mettre tous les moyens en place pour assurer personnellement la mise en œuvre et l'efficacité du système qualité lors des revues de direction et des réunions du comité de direction.

L'évolution de l'entreprise d'une structure de recherche et développement vers une structure intégrant la vente impose une modification du système actuel pour la prise en compte des nouvelles exigences clients au travers de la recherche de l'excellence opérationnelle et de l'implication collective de cette démarche.

B.4.4. Acteurs de la gestion du risque et du contrôle interne

La Direction Générale :

Ils sont chargés de définir, d'impulser et de surveiller le dispositif le mieux adapté à la situation et à l'activité de la Société.

Dans ce cadre :

- Ils veillent à l'engagement des actions correctives nécessaires ;
- Ils informent le Conseil d'administration sur les points importants.

Il appartient à la Direction Générale de rendre compte au Comité d'audit des caractéristiques essentielles du dispositif de gestion du risque et de contrôle interne.

Les membres de la Direction Générale sont :

- Mr Gil BEYEN, Président Directeur Général ;
- Mr Pierre-Olivier GOINEAU, Vice-Président et Directeur Général Délégué ;
- Mr Yann GODFRIN, Directeur Général Délégué ;
- Mr Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué.

Les fonctions des Directeurs Généraux Délégués sont précisées dans la section C ci-dessous.

Le Comité de direction

Il appartient aux membres du comité de direction de tenir régulièrement informée la Direction générale de tout dysfonctionnement, insuffisances, et difficultés.

Le comité de direction est composé de la Direction Générale et de :

- Mr François FOSSIEZ, Directeur de Production ;
- Mme Françoise HORAND-PHOTHIRAH, Directrice des Opérations de R&D.

Le Comité d'Audit :

Conformément au Règlement intérieur du Conseil d'Administration dont la dernière mise à jour date du 25/04/2014, il appartient au Comité d'audit de rendre compte au Conseil d'administration de tous risques et/ou faiblesses majeures du contrôle interne et qui seraient susceptibles d'avoir une incidence significative sur l'information comptable et financière.

Le Conseil d'administration :

En tant que de besoin, le Conseil peut faire usage de ses pouvoirs généraux pour faire procéder aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns ou prendre toute autre initiative qu'il estimerait appropriée en la matière.

Le Commissaire aux comptes :

Il lui appartient de présenter au Comité d'audit tous risques et/ou faiblesses majeures du contrôle interne qu'il identifierait lors de la certification des comptes de la Société et qui seraient susceptibles d'avoir une incidence significative sur l'information comptable et financière.

Les auditeurs qualité internes :

Conformément à la procédure PG-QUAL-004 dont la dernière version date du 21/02/2011, la Société forme puis désigne des auditeurs internes en vue afin de vérifier si les procédures et/ou processus sont respectés et efficaces.

Un programme d'audits qualité internes est défini chaque année par la Direction avec comme priorité de champ : les activités en lien direct avec l'établissement pharmaceutique et la sécurité du patient.

Il appartient aux auditeurs internes de rendre compte au département Assurance-Qualité notamment de tout écart aux procédures et/ou processus.

Le département Assurance-Qualité:

Il lui appartient de rendre compte à la Direction Générale notamment de tout écart significatif à la politique qualité et/ ou aux procédures et/ou aux processus.

Les auditeurs externes ou organismes certificateurs ou autorités réglementaires:

Ainsi :

- l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM), l'European Medicines Agency (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA) et ;
 - l'auditeur ISO (*International Organization for Standardization*);
- participent via leurs contrôles et/ou audits à la gestion des risques.

B.5. Pistes d'amélioration/Perspectives d'évolution

En 2014, la Société va s'attacher à encore améliorer le suivi des plans d'actions des analyses de risques et à mieux articuler le contrôle interne avec la gestion des risques.

C. POUVOIRS DU DIRECTEUR GENERAL

Nous vous précisons qu'aucune limitation n'a été apportée aux pouvoirs de Monsieur Gil BEYEN, Directeur Général.

Le Conseil d'Administration en date du 6 mai 2013 a précisé que:

- Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU est plus particulièrement en charge des fonctions suivantes : stratégie, organisation et gestion des opérations, contrôle interne, finance, administration, juridique, ressources humaines, ventes et partenariats. ;
- Monsieur Yann GODFRIN est plus particulièrement chargé des fonctions de stratégie scientifique, recherche et développement préclinique, clinique et affaires réglementaires ;
- Monsieur Jérôme BAILLY voit quant à lui ses attributions fixées conformément à l'article R. 5124-36 du Code de la Santé Publique.

Se référer également à la section 14.1.2 du Document de Référence « Composition de la Direction Générale ».

D. PARTICIPATION A L'ASSEMBLEE GENERALE DES ACTIONNAIRES ET INFORMATIONS PREVUES PAR L'ARTICLE L. 225-100-3 DU CODE DE COMMERCE

Il n'y a pas de modalités particulières relatives à la participation des actionnaires à l'assemblée générale des actionnaires en dehors de celles prévues à l'article 27 des statuts.

Les informations visées à l'article L. 225-100-3 du Code de commerce (concernant les éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique ayant pour cible la Société) figurent dans section 16.6 du Document de référence.

16.4. ELÉMENTS SUSCEPTIBLES D'AVOIR UNE INCIDENCE EN CAS D'OFFRE PUBLIQUE

16.4.1. Structure du capital de la Société

Voir chapitre 18 du Document de référence

16.4.2. Restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses portées à la connaissance de la Société en application de l'article L. 233-11 du Code de commerce

Engagement de conservation des actionnaires financiers (Auriga, et Idinvest)

Les actionnaires financiers de la Société (détenant collectivement 69,9% du capital avant l'introduction en bourse dont le règlement-livraison a eu lieu le 6 mai 2013) ont souscrit envers Bryan, Garnier & Co et Gilbert Dupont un engagement de conservation portant sur les actions de la Société qu'ils détiennent ainsi que celles qu'ils détiendront à l'issue de l'exercice des instruments dilutifs donnant accès au capital sur (i) 50% desdites Actions qu'ils détiennent jusqu'à l'expiration d'un délai de 360 jours à compter du 6 mai 2013* et (ii) 25% desdites Actions (hors celles issues des obligations convertibles pour cette période) qu'ils détiennent jusqu'à l'expiration d'un délai de 540 jours, étant précisé que sont exclues du champ de ces engagements de conservation (a) toute opération portant sur des actions de la Société dans le cadre d'une offre publique visant les titres de la Société, (b) les actions issues de l'augmentation de capital par compensation de créances, (c) toute opération portant sur des actions de la Société souscrites dans le cadre de l'Offre, ou acquises sur le marché postérieurement à la première cotation des actions de la Société, et (d) toute cession par un fonds d'investissement à un autre fonds d'investissement géré par la même société de gestion ou à un tiers, sous

réserve que le cessionnaire ait souscrit un engagement équivalent envers Bryan, Garnier & Co et Gilbert Dupont pour la durée restante de l'engagement de conservation.

*Il est cependant précisé qu'en raison de la demande, Idinvest, avec l'accord des banques Bryan Garnier & Co et Gilbert Dupont, a cédé, de manière anticipée, le 12 février 2014, une partie des Actions dont l'engagement de conservation expirait le 6 mai 2014.

Engagement de conservation des actionnaires financiers d'amorçage (Cap Decisif et Amorçage Rhone Alpes)

Les actionnaires financiers d'amorçage de la Société (détenant collectivement 9,8% du capital avant l'introduction en bourse dont le règlement-livraison a eu lieu le 6 mai 2013) ont souscrit envers Bryan, Garnier & Co et Gilbert Dupont un engagement de conservation portant sur les actions de la Société qu'ils détiennent ainsi que celles qu'ils détiendront à l'issue de l'exercice des instruments dilutifs donnant accès au capital sur 25% desdites Actions qu'ils détiennent jusqu'à l'expiration d'un délai de 360 jours à compter du 6 mai 2013, étant précisé que sont exclues du champ de ces engagements de conservation (a) toute opération portant sur des actions de la Société dans le cadre d'une offre publique visant les titres de la Société, (b) toute opération portant sur des actions de la Société souscrites dans le cadre de l'Offre, ou acquises sur le marché postérieurement à la première cotation des actions de la Société, et (c) toute cession par un fonds d'investissement à un autre fonds d'investissement géré par la même société de gestion ou à un tiers, sous réserve que le cessionnaire ait souscrit un engagement équivalent envers Bryan, Garnier & Co et Gilbert Dupont pour la durée restante de l'engagement de conservation. Pour le cas où ces actionnaires envisageraient de céder des titres libres de tout engagement de cession, ces actionnaires ont également pris l'engagement envers Bryan, Garnier & Co et Gilbert Dupont à agir de manière coordonnée et à privilégier des cessions de blocs hors marché.

Engagement de conservation des principaux managers

Messieurs Pierre-Olivier Goineau et Yann Godfrin ont souscrit un engagement de conservation portant sur (i) 100% des actions qu'ils détiennent jusqu'à l'expiration d'un délai de 360 jours à compter du 6 mai 2013, et sur 25% des actions qu'ils détiennent jusqu'à l'expiration d'un délai de 540 jours à compter du 6 mai 2013.

Monsieur Gil Beyen a souscrit un engagement de conservation portant sur (i) 100% des actions qu'il détiendra à l'issue de l'exercice des instruments dilutifs donnant accès au capital jusqu'à l'expiration d'un délai de 360 jours à compter du 6 mai 2013, et sur 25% des actions qu'il détiendra à l'issue de l'exercice des instruments dilutifs donnant accès au capital jusqu'à l'expiration d'un délai de 540 jours à compter du 6 mai 2013.

16.4.3. Participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du code de commerce

Voir le chapitre 18 du présent Document de référence.

16.4.4. Liste des détenteurs de tous titres comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci

Néant

16.4.5. Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier

Néant

16.4.6. Accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions aux transferts d'actions et à l'exercice des droits de vote

Néant.

16.4.7. Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil d'administration ainsi qu'à la modification des statuts

Les règles applicables en cette matière sont statutaires et sont conformes à la loi.

16.4.8. Pouvoirs du conseil d'administration, en particulier l'émission ou le rachat d'actions

L'assemblée générale de la Société du 2 avril 2013 a autorisé le conseil d'administration à mettre en œuvre, sous condition suspensive de la cotation des titres sur le marché Euronext Paris, 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 des pratiques de marché admises par l'Autorité des marchés financiers (*voir la section 21.2 du présent Document de référence*).

16.4.9. Accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société

- Les caractéristiques des BSA/BSPCE contiennent des modalités d'exercice anticipé, sous certaines conditions, en cas de changement de contrôle de la Société (*Voir également la section 21.5 du présent Document de référence*).
- Voir également le chapitre 22 du présent Document de référence « Contrats importants ».

16.4.10. Accords prévoyant des indemnités pour les membres du conseil d'administration ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle ou sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique

Conformément à la loi « TEPA » et au Code de gouvernement d'entreprise Middledext, le Conseil d'Administration, lors de sa réunion du 24 mai 2013, a fixé les termes d'une indemnité de départ consentie aux dirigeants mandataires sociaux (à savoir Messieurs Gil Beyen, Pierre-Olivier Goineau et Yann Godfrin).

Cet engagement prévoit qu'en cas de départ de l'intéressé de la Société, c'est-à-dire en cas :

- d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par l'intéressé) ou
- de révocation (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation),

le dit intéressé pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçus au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat (ou concernant uniquement Monsieur Gil Beyen, la rémunération fixe annuelle définie par le Conseil d'Administration, en cas de révocation décidée dans les douze mois suivant sa nomination).

La décision du Conseil d'Administration du 24 mai 2013 prise dans le cadre de la procédure des conventions et engagements réglementés prévue par la loi « TEPA » a été publiée dans son intégralité sur le site Internet de la Société. L'engagement sera approuvé par l'Assemblée Générale des actionnaires du 17 juin 2014 dans le cadre d'une résolution spécifique relative à chacun des dirigeants mandataires sociaux.

Le Conseil d'Administration a décidé que le versement des indemnités de départ est subordonné au respect, dûment constaté par le Conseil d'Administration au moment ou après la cessation des fonctions, de conditions liées aux performances de l'intéressé appréciées au regard de celles de la Société, définies à ce jour comme suit :

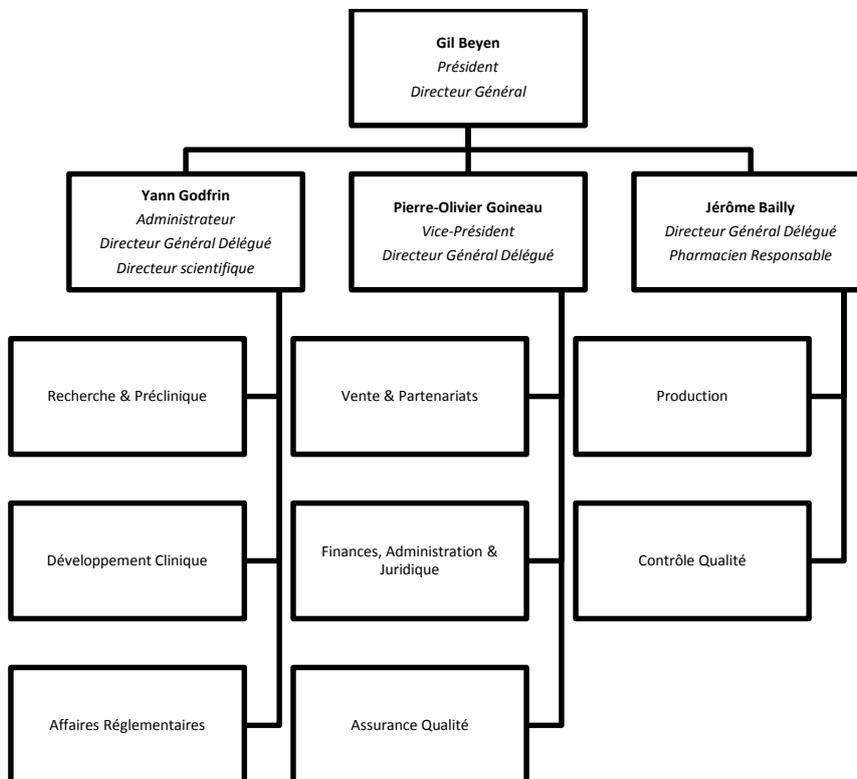
Le droit de bénéficier de l'indemnité ci-dessus est subordonné à la constatation des conditions de performance suivantes :

- Respect du budget de dépenses de la Société et
- Au moins l'une des deux conditions suivantes :
 - au moins un accord de collaboration ou de licence en cours ;
 - au moins un produit en phase active de développement clinique par la Société.

17. SALARIES

17.1. EFFECTIFS

17.1.1. Organigramme fonctionnel



17.1.2. Expérience et fonctions des principaux managers

L'expérience et les fonctions des principaux managers sont décrites à la section 14.1.4 ci-dessus

17.1.3. Répartition des effectifs

L'effectif de la Société compte 40 personnes au 30 avril 2014.

– Évolution de l'effectif

L'effectif moyen a varié dans les proportions suivantes :

Année	effectif moyen	évolution
2004	1	
2005	2	+ 100%
2006	8	+ 300%
2007	14	+ 75%
2008	24	+ 71%
2009	37	+ 54%
2010	41	+ 11%
2011	41	+ 0 %
2012	38	- 7%
2013	36	- 5%

Source : liasses fiscales, tableau 2058-C « renseignements divers »

– Répartition par pôle d'activité

Au 31 décembre 2013, l'effectif de la société (incluant les dirigeants) était réparti selon les pôles suivants :

Départements	Effectif
Business & Competitive Intelligence	4
Affaires cliniques	2
Finance	3
Juridique	2
Administratif	2
Relations Publiques / Investisseurs	1
Production	6
Assurance Qualité	3
Préclinique	14
Réglementaire	2
Total général	39

– Répartition par statut

Statut	Nombre
Cadres	21
Non cadres	18
Total général	39

17.1.4. Gestion des ressources humaines

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'ERYTECH reposant effectivement en partie sur la qualité et l'efficacité de ses collaborateurs clés.

La Société estime avoir de bonnes relations avec son personnel.

Les contrats de travail de la Société sont soumis à la convention collective nationale de l'industrie pharmaceutique.

La Société dispose de deux délégués du personnel (un titulaire et un suppléant) qui se réunissent avec la direction tous les mois.

La plus grande part des salariés de la Société travaillent sous contrats à durée indéterminée, la Société faisant toutefois appel à des salariés en contrats à durée déterminée et en contrats de travail à temps partiel afin de faire face notamment à des hausses ponctuelles d'activités.

En ce qui concerne la politique de rémunération, les contrats de travail peuvent prévoir, selon les cas, des compléments de rémunérations consistant en des primes déterminées en fonction de l'atteinte d'objectifs.

17.1.5. Organisation du temps de travail

L'organisation du temps de travail chez ERYTECH est conforme aux dispositions législatives et réglementaires. La durée légale de travail hebdomadaire est de 35 heures pour les salariés travaillant à temps complet.

Les cadres dirigeants ne sont pas soumis à la législation sur la durée du travail.

17.2. PARTICIPATION DES MANDATAIRES SOCIAUX

Sur la base de la composition du capital et des éléments dilutifs existants à la date du présent document de référence, les participations détenues par les mandataires et les dirigeants mandataires sociaux peuvent être résumées comme suit :

	Bons de souscription										
	Nombre d'actions	% capital **	% droits de vote ***	Nature des bons	Date de création	Nombre restant à attribuer ****	Nombre attribué et non exercé**	Prix d'exercice en € par action nouvelle émise*****	Date maximale d'exercice	Nombre max d'actions lié	Stocks options
Gil Beyen*	-	-	-	BSA ₂₀₁₂	21/05/12	11 263	5 632	7,362	20/05/20	112 630	N/A
				BSPCE ₂₀₁₄	22/01/14	6 000	0	12,25	22/01/24	60 000	N/A
Pierre-Olivier Goineau *	263 490	4,7%	7,49%	BSPCE ₂₀₁₂	21/05/12	7 508	4 993	7,362	20/05/20	75 080	N/A
				BSPCE ₂₀₁₄	22/01/14	3 000	0	12,25	22/01/24	30 000	N/A
Yann Godfrin *	292 990	5,27%	8,33%	BSPCE ₂₀₁₂	21/05/12	7 508	4 993	7,362	20/05/20	75 080	N/A
				BSPCE ₂₀₁₄	22/01/14	3 000	0	12,25	22/01/24	30 000	N/A
Philippe Archinard *	-	-	-	BSA ₂₀₁₂	21/05/12	9 363	837	7,362	20/05/20	93 630	N/A
Sven Andréasson *	-	-	-	BSA ₂₀₁₂	21/05/12		1 288	7,362	20/05/20		N/A
Jérôme Bailly*	-	-	-	BSPCE ₂₀₁₂	21/05/12	N/A	943	7,362	20/05/20	N/A	N/A

* cf. détails des fonctions exercées à ce jour dans le Chapitre 14 - Organes d'administration et de direction

** Actions tenues au nominatif

*** voir également la section 21.9.4 du Document de référence

**** Sur délégation de l'Assemblée Générale

***** un bon donne droit à 10 actions nouvelles

17.3. PARTICIPATION DES SALARIÉS DE LA SOCIÉTÉ NON MANDATAIRES SOCIAUX

Sur la base de la composition du capital et des éléments dilutifs existants au 30 avril 2014, les participations détenues par les salariés non mandataires sociaux peuvent être résumées comme suit :

	Bons de souscription										
	Nombre d'actions et droits de vote*	% capital *	% droits de vote**	Nature des bons	Date de création	Nombre restant à attribuer ***	Nombre attribué et non exercé	Prix d'exercice en € par action nouvelle émise	Date maximale d'exercice	Nombre max d'actions lié	Stocks options
Salariés non mandataires	3 650	0,066%	0,052 %	BSPCE ₂₀₁₂	21/05/2012	5 803	3 288	7,362	20/05/2020	58 030	N/A
				BSPCE ₂₀₁₄	22/01/2014	N/A	0	12,25	22/01/2024	N/A	N/A

*Actions tenues au nominatif

** voir également la section 21.9.4 du Document de référence

*** Sur délégation de l'Assemblée Générale

17.4. CONTRAT D'INTÉRESSEMENT

La Société a mis en place un accord d'intéressement couvrant les années 2014 à 2016 au terme duquel 2,5% de la rémunération annuelle brute au 31 décembre de chaque année peut être répartie :

- Entre les bénéficiaires, proportionnellement à leur rémunération brute et à leur durée de présence (dans la limite de certains plafonds);
- A la réalisation d'objectifs de performance.
- La Société est aujourd'hui à une étape clé de son développement, le cycle de recherche et d'essais cliniques entrant dans sa phase terminale, avant une potentielle mise sur le marché. Les prochaines années seront, à ce titre, décisives dans l'atteinte des objectifs nécessaires à l'aboutissement de nombreuses années de recherches, impliquant des efforts soutenus et ciblés de l'ensemble de ses équipes. Les objectifs peuvent inclure par exemple, selon l'année considérée, l'atteinte des objectifs cliniques et/ou le maintien des certifications qualité et/ou du statut « Etablissement pharmaceutique ».

18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1. RÉPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

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 et/ou 5% des droits de vote.

L'actionnariat de la Société au 31 décembre 2013 se présentait comme suit, sur la base des informations disponibles (voir également la Section 21.7 du présent Document de Référence) :

Nom Prénom/ Dénomination Sociale		% de capital	% de droits de vote*	Nombre d'actions
FCPR AURIGA VENTURES III		18,317%	20,94%	1 018 212
RECORDATI ORPHAN DRUGS		7,754%	5,07%	431 034
AXA VENTURE FUNDS IV**		5,286%	6,92%	293 820
GODFRIN YANN		5,271%	6,90%	292 990
GOINEAU PIERRE-OLIVIER		4,740%	6,20%	263 490
ALLIANZ CROISSANCE 2005***		4,561%	5,31%	253 557
ALLIANZ INNOVATION 6***		4,116%	4,79%	228 801
ALLIANZ INNOVATION 7***		3,974%	4,63 %	220 928
POSTE INNOVATION 8***		2,062%	2,40%	114 619
AMORCAGE RHONE ALPES		1,964%	2,59%	109 200
AXA PLACEMENT INNOVATION V**		1,883%	2,46%	104 680
FCPI CAPITAL CROISSANCE***		1,719%	2,00%	95 553
FCPI OBJECTIF INNOVATION ET PATRIMOINE***		1,613%	1,88%	89 682
FCPI OBJECTIF INNOVATION ET PATRIMOINE***		1,500%	1,75%	83 361
FCPI CAPITAL CROISSANCE 2***		1,500%	1,75%	83 361
MATIGNON DEVELOPPEMENT 1**		1,439%	1,88%	79 980
HOLDING ENTREPRISE ET PATRIMOINE***		0,927%	1,21%	51 530
Actionnaires au nominatif dont la détention du capital est inférieure ou égale à 0,5%		1,248%	1,61%	69 372
FLOTTANT	Détention par la Société dans le cadre du programme de rachat****	0,95 %	0,623%	52 925
	AUTRES TITRES AU PORTEUR	29,18%	19,09%	1 621 857
TOTAL		100,00%	100,00%	5 558 952

* Droits de vote théoriques abstraction faite des droits de vote attachés aux actions-autodétenues dans le cadre du programme de rachat lesquels ne donnent pas de droit de vote effectifs.

Voir également la section 18.3 du Document de référence

** Fonds gérés par ARDIAN anciennement AXA Private Equity

*** Fonds gérés par IDINVEST PARTNERS

**** Voir également la Section 21.2 du présent Document de référence.

La Société n'a reçu aucun franchissement de seuil au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013 (voir également la section 21.9.6 du Document de référence).

Depuis le 31 décembre 2013, la Société a reçu les déclarations de franchissement de seuils suivantes :

- Le seuil de 5% à la baisse d'AXA Venture IV le 13 février 2014. A cette date, AXA Venture Fund IV ne détenait plus aucune action, ni droits de vote.
- Le seuil de 20% à la baisse d'IDINVEST PARTNERS le 13 février 2014. A cette date, IDINVEST PARTNERS détenait 17,8 % du capital.
- Le seuil de 25% de droits de vote à la hausse d'AURIGA Venture III le 28 février 2014. A cette date, d'AURIGA Venture III 1 147 522 actions représentant 1 908 342 droits de vote, soit 20,64% du capital et 27,12% des droits de vote.

L'actionnariat de la Société au 30 avril 2014 se présentait comme suit, sur la base des informations disponibles :

Nom Prénom/ Dénomination Sociale		% de capital	% de droits de vote*	Nombre d'actions
FCPR AURIGA VENTURES III		18,29%	25,27%	1 018 212
RECORDATI ORPHAN DRUGS		7,74%	6,12%	431 034
GODFRIN Yann		5,26%	8,32%	292 990
GOINEAU Pierre-Olivier		4,73%	7,48%	263 490
AMORCAGE RHONE ALPES		1,11%	1,75%	61 545
HOLDING ENTREPRISE ET PATRIMOINE **		0,93%	1,46%	51 530
Actionnaires au nominatif dont la détention du capital est inférieure ou égale à 0,5%		0,89 %	1,33 %	49 563
Flottant	Détention de la Société dans le cadre du programme de rachat***	0,16%	0,129%	9 110
	Autres actionnaires au porteur	60,88 %	48,13%	3 389 098
TOTAL		100,0%	100,00%	5 566 572****

* Droits de vote théoriques abstraction faite des droits de vote attachés aux actions-autodétenues dans le cadre du programme de rachat lesquels ne donnent pas de droit de vote effectifs.

Voir également la section 18.3 du Document de référence

** Fonds gérés par IDINVEST PARTNERS. Le nombre de titres total (au nominatif et au porteur) détenus par les Fonds gérés par IDINVEST PARTNERS est estimé à 989 543 sur la base des informations disponibles (soit 18,37% du capital et 16,35% de droits de vote estimés).

*** Voir également la Section 21.2 du présent Document de référence

**** Augmentation de capital constatée ultérieurement par le Conseil d'Administration du 5 mai 2014.

18.2. ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRÉSENTÉS AU CONSEIL D'ADMINISTRATION

A la date du présent Document de référence, deux actionnaires significatifs et inscrits au nominatif à savoir Auriga Venture III et Recordati Orphan Drugs, ne sont pas représentés au Conseil d'Administration. En effet, depuis le 31/12/2013, Axa Venture Funds IV a cédé ses titres.

18.3. DROITS DE VOTE DES ACTIONNAIRES

Dans les assemblées générales ordinaires et extraordinaires de la Société, chaque action donne droit à une voix sauf pour les cas de droit de voter double.

Un droit de vote double est toutefois attribué dans les conditions légales à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il est justifié, au plus tard le troisième jour précédant la date de l'assemblée, d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire, ou au nom d'une personne aux droits de laquelle il se trouve, par suite de succession, de partage de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

En cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves, de bénéfices ou de primes d'émission, le droit de vote double est conféré, dès leur émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement au titre d'actions anciennes en bénéficiant déjà.

Le droit de vote double sera retiré de plein droit à toute action ayant fait l'objet d'une conversion au porteur ou d'un transfert de propriété sauf si ce transfert résulte d'une succession, d'un partage de communauté de biens entre époux ou d'une donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

18.4. CONTRÔLE DE LA SOCIÉTÉ

A la connaissance de la Société :

- aucun actionnaire ne détient, directement ou indirectement, une fraction du capital lui conférant la majorité des droits de vote dans les assemblées générales de la Société ;
- il n'existe aucun accord conclu entre les actionnaires conférant à un actionnaire la majorité des droits de vote dans la Société ;
- aucun actionnaire n'est en mesure de déterminer, sur la base des droits de vote dont il est titulaire dans la Société, les décisions dans les assemblées générales des actionnaires de la Société ; et
- aucun actionnaire ne dispose du pouvoir de nommer ou de révoquer la majorité des membres des organes de direction ou de surveillance de la Société.

En outre, à la connaissance de la Société, aucun actionnaire ou groupe d'actionnaires, ne détient, directement ou indirectement, plus de 40% des droits de vote de la Société, susceptible de faire présumer le contrôle de la Société à l'égard de l'un des actionnaires ou d'un groupe d'actionnaires.

18.5. PACTE D'ACTIONNAIRES

Le pacte d'actionnaires en date du 22 décembre 2006 conclu entre les actionnaires de la Société, tel qu'amendé en date du 11 juin 2010, en vigueur à la date d'enregistrement du Document de référence, est devenu caduc à compter du jour de la première cotation des actions de la Société sur Euronext Paris.

Les actionnaires n'ont pas indiqué avoir l'intention de conclure un nouveau pacte d'actionnaires.

18.6. CONCERTS

A la connaissance de la Société, il n'existe aucune action de concert entre les actionnaires.

18.7. ACCORDS SUSCEPTIBLES D'ENTRAÎNER UN CHANGEMENT DE CONTRÔLE

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun accord en place dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement de contrôle.

19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

Les conventions réglementées existant à ce jour sont mentionnées dans les rapports spéciaux du commissaire aux comptes présentés ci-dessous.

Depuis l'établissement du rapport spécial du commissaire aux comptes relatif à l'exercice 2013 :

- le Conseil d'Administration en date du 22 janvier 2014 a approuvé l'augmentation de la rémunération brute annuelle fixe de Monsieur Jérôme BAILLY, directeur général délégué de la Société, au titre de son contrat de travail.
- le Conseil d'Administration en date du 25 Avril 2014 a entériné la modification du régime de prévoyance complémentaire (VIVENS au lieu de GAN) au profit notamment des dirigeants mandataires sociaux (à savoir Messieurs Gil BEYEN, Pierre-Olivier GOINEAU, Yann GODFRIN et Jérôme BAILLY) afin de diminuer les cotisations prises en charge par la Société, à compter du 1^{er} janvier 2014, sans diminuer les garanties.

19.1. OPÉRATIONS INTRA-GROUPE

Non applicable, la Société n'ayant pas de filiales ou participation, au 31 décembre 2013.

19.2. OPÉRATIONS AVEC LES APPARENTÉS

19.2.1. Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées – Exercice clos le 31 décembre 2013

Erytech Pharma S.A.

Siège social : 60 avenue Rockefeller - Bâtiment Adénine
69008 Lyon

Capital social : €555.895

Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,
En notre qualité de commissaire aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. Il vous appartient, selon les termes des articles R. 225-31 et R. 225-58 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues aux articles R. 225-31 et R. 225-58 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS SOUMIS A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions et engagements autorisés au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article L. 225-88 et L.225-40 du Code de commerce, nous avons été avisés des conventions et engagements suivants qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre Conseil de Surveillance et de votre Conseil d'Administration suite au changement de gouvernance décidée par l'Assemblée Générale du 2 avril 2013.

Avec la société Auriga Partners

- Entité concernée : Auriga Partners, actionnaire disposant d'une fraction des droits de vote supérieure à 10 %.
- Nature et objet : Dédommagement de l'augmentation de capital par compensation des intérêts obligataires. Ce dédommagement a été autorisé par le Conseil de Surveillance du 4 avril 2013.
- Modalités : Au titre de ce dédommagement, votre société a comptabilisé au titre de l'exercice 2013 une charge pour un montant de 120 000 €.

Avec la société Idinvest Partners

- Entité concernée : Idinvest Partners, actionnaire disposant d'une fraction des droits de vote supérieure à 10 %.
- Nature et objet : Dédommagement de l'augmentation de capital par compensation des intérêts obligataires. Ce dédommagement a été autorisé par le Conseil de Surveillance du 4 avril 2013.
- Modalités : Au titre de ce dédommagement, votre société a comptabilisé au titre de l'exercice 2013 une charge pour un montant de 120 000 €.

Avec Monsieur Pierre-Olivier Goineau

- Personne concernée : Pierre-Olivier Goineau, Directeur Général Délégué de la Société.
- Nature et objet : Indemnité de départ, autorisée par le Conseil d'Administration du 24 mai 2013 en cas :
 - d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par l'intéressé)
 - de révocation (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation),

Monsieur Pierre-Olivier Goineau pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçues au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat.

Le versement de cette indemnité serait subordonné à la constatation des conditions de performance suivantes :

- Respect du budget de dépenses de la Société et
- Au moins l'une des deux conditions suivantes :
 - au moins un accord de collaboration ou de licence en cours,
 - au moins un produit en phase active de développement clinique par la Société.
- Modalités : Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2013.

Avec Monsieur Yann Godfrin

- Personne concernée : Yann Godfrin, Directeur Général Délégué de la Société.
- Nature et objet : Indemnité de départ, autorisée par le Conseil d'Administration du 24 mai 2013 en cas :
 - d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par l'intéressé)
 - de révocation (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation),

Monsieur Yann Godfrin pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçues au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat.

Le versement de cette indemnité serait subordonné à la constatation des conditions de performance suivantes :

- Respect du budget de dépenses de la Société et
- Au moins l'une des deux conditions suivantes :
 - au moins un accord de collaboration ou de licence en cours,
 - au moins un produit en phase active de développement clinique par la Société.
- Modalités : Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2013.

Avec Monsieur Gil Beyen

- Personne concernée : Gil Beyen, Président du conseil d'administration et Directeur Général de la Société.
- Nature et objet : Indemnité de départ, autorisée par le Conseil d'Administration du 24 mai 2013 en cas :
 - d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par l'intéressé)
 - de révocation (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation).

Monsieur Gil Beyen pourra prétendre à une indemnité égale à :

- douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçus au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat ou
- la rémunération fixe annuelle définie par le Conseil d'Administration, en cas de révocation décidée dans les douze mois suivant la nomination de Monsieur Gil Beyen.

Le versement de cette indemnité serait subordonné à la constatation des conditions de performance suivantes:

- Respect du budget de dépenses de la Société et
- Au moins l'une des deux conditions suivantes:
 - au moins un accord de collaboration ou de licence en cours,
 - au moins un produit en phase active de développement clinique par la Société.
- Modalités : Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2013.

Avec l'ensemble des Directeurs Généraux

- Personnes concernées : Messieurs Gil Beyen, Pierre Olivier Goineau, Yann Godfrin, Jérôme Bailly
- Nature et objet : Votre Conseil de Surveillance en date du 24 janvier 2013 et votre conseil d'administration en date du 24 mai 2013 ont autorisé la prise en charge par la société de certaines prestations et frais au bénéfice des directeurs Généraux selon le tableau ci-joint, exprimé en euros
- Modalités

Charge supportée sur 2013	Gil BEYEN	Jérôme BAILLY	Pierre-Olivier GOINEAU	Yann GODFRIN
Prévoyance professionnelle conventionnelle APGIS (PRC)	2 290	1 291	3 484	3 484
Prévoyance complémentaire (GAN)	971	626	1 481	1 481
Retraite supplémentaire (AXA)	4 855	3 122	7 406	7 406
Mise à disposition d'un véhicule de fonction et prise en charge du carburant				
- Loyers supportés au cours de l'exercice	5 373			
- Montant du carburant pris en charge	407	1 163		

Conventions et engagements autorisés depuis la clôture

Nous avons été avisés des conventions et engagements suivants, autorisés depuis la clôture de l'exercice écoulé, qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration :

Avec Monsieur Jérôme Bailly

- Personne concernée : Monsieur Jérôme Bailly, Directeur Général Délégué de la Société.
- Nature et objet : Modification de la rémunération annuelle brute fixe dans le cadre du contrat de travail de Monsieur Jérôme Bailly à compter du 1er janvier 2014. Cette convention a été autorisée par votre Conseil d'Administration du 22 janvier 2014.
- Modalités : La rémunération annuelle fixe de Monsieur Jérôme Bailly est fixée à 60 000 €, payable sur douze mois.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS DEJA APPROUVES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs

En application des articles R. 225-30 et R. 225-57 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Avec la société Gil Beyen BVBA

- Personne concernée : Monsieur Gil Beyen, Président du Conseil d'Administration et Directeur Général.
- Nature et objet : ce contrat a été autorisé par le Conseil de surveillance du 21 janvier 2012, et a pris fin le 30 avril 2013.

Votre société a conclu avec la société Gil Beyen BVBA un contrat de consultant à durée indéterminée à compter de janvier 2012. Ce contrat avait pour objet d'assister le management dans la recherche de partenaires financiers et d'apporter son expertise et son assistance dans le cadre de la mise en œuvre de la stratégie de la société. En contrepartie de la réalisation de ces prestations, votre société s'est engagée au paiement de 1 200 €/journée travaillée de Monsieur Gil Beyen, le nombre moyen de jours étant estimé à 12 par mois sans pouvoir se situer en deçà et au-delà d'une fourchette de 8 à 16 jours.

Des honoraires complémentaires étaient également prévus au contrat, en cas notamment d'augmentation de capital, d'émission obligations, de prêts d'actionnaires, de versements d'avances ou de

« milestones » fermes sous réserve de développement commercial (à partir d'un seuil de versements cumulés de 15M€).

En cas de rupture du contrat de consultant à l'initiative de la Société autre que pour faute du consultant, Erytech S.A. devait verser à Gil Beyen BVBA une indemnité égale à 3 mois d'activité normale précédant la rupture et au minimum de € 43 200 si la rupture intervenait dans les 3 mois de la signature du contrat de consultant.

Les frais de déplacements étaient à la charge du consultant excepté les frais de déplacement exceptionnels encourus dans le cadre de sa mission.

- Modalités :

Au titre de ce contrat, votre société a comptabilisé au titre de l'exercice 2013 des honoraires pour un montant total de 112 763 € correspondant à :

- 95 463 € au titre des facturations journalières,
- 17 300 € au titre des frais de débours.

Avec Monsieur Jérôme Bailly

- Personne concernée : Monsieur Jérôme Bailly, Directeur Général Délégué de la Société.
- Nature et objet : Votre société a alloué une rémunération brute annuelle fixe à Monsieur Jérôme Bailly, Directeur Général Délégué de la Société, au titre de son contrat de travail.
- Modalités : Au titre de ce contrat, votre société a comptabilisé au titre de l'exercice 2013 une charge pour un montant de 54 600 €.

Avec les Directeurs Généraux Délégués

- Personnes concernées : Messieurs Pierre Olivier Goineau, Yann Godfrin et Jérôme Bailly
- Nature et objet : votre Conseil de surveillance en date du 22 décembre 2006 et du 21 décembre 2011 ont autorisé la prise en charge par la société de certaines prestations et frais au bénéfice des directeurs Généraux Délégués selon le tableau ci-joint, exprimé en euros
- Modalités :

Charge supportée sur 2013	Pierre-Olivier GOINEAU	Yann GODFRIN	Jérôme BAILLY
Contrat d'assurance chômage avec L'Association pour la Garantie Sociale des Chefs et Dirigeants d'entreprise (GSC)	5 619	5 619	
Mise à disposition d'un véhicule de fonction et prise en charge du carburant			
- Loyers supportés au cours de l'exercice	8 770	9 235	5 878
- Montant du carburant pris en charge	1 773	1 889	

Lyon, le 28 avril 2014

KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne

Gaël Dhalluin
Associé

19.2.2. Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées – Exercice clos le 31 décembre 2012

Erytech Pharma S.A.

Siège social : 60 avenue Rockefeller
69008 Lyon
Capital social : €. 315.355

Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2012

Mesdames, Messieurs les actionnaires,

En notre qualité de commissaire 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 et les modalités essentielles 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 R225-58 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 L225-88 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. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions et engagements autorisés au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article L225-88 du Code de commerce, nous avons été avisés des conventions suivantes qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil de surveillance.

Avec la société Gil Beyen BVBA

- Personne concernée : Monsieur Gil Beyen, président du conseil de surveillance depuis le 31 août 2012 (Ratification de nomination proposée à la quatrième résolution de l'assemblée générale ordinaire du 2 avril 2013)
- Nature et objet :

Ce contrat a été autorisé par le Conseil de surveillance du 21 janvier 2012.

Votre société a conclu avec la société Gil Beyen BVBA un contrat de consultant à durée indéterminée à compter de janvier 2012. Ce contrat a pour objet d'assister le management dans la recherche de partenaires financiers et d'apporter son expertise et son assistance dans le cadre de la mise en œuvre de la stratégie de la société. En contrepartie de la réalisation de ces prestations, votre société s'est engagée au paiement de 1 200 €/journée travaillée de Monsieur Gil Beyen, le nombre moyen de jours étant estimé à 12 par mois sans pouvoir se situer en deçà et au-delà d'une fourchette de 8 à 16 jours.

Des honoraires complémentaires sont également prévus au contrat, en cas notamment d'augmentation de capital, d'émission obligations, de prêts d'actionnaires, de versements d'avances ou de « milestones » fermes sous réserve de développement commercial (à partir d'un seuil de versements cumulés de 15M€).

En cas de rupture du contrat de consultant à l'initiative de la Société autre que pour faute du consultant, Erytech S.A. devrait verser à Gil Beyen BVBA une indemnité égale à 3 mois d'activité normale précédant la rupture et au minimum de € 43 200 si la rupture intervient dans les 3 mois de la signature du contrat de consultant.

Les frais de déplacements sont à la charge du consultant excepté les frais de déplacement exceptionnels encourus dans le cadre de sa mission.

- Modalités :

Au titre de ce contrat, votre société a comptabilisé au titre de l'exercice 2012 des honoraires pour un montant total de 393 900 € correspondant à :

- 152 400 € au titre des facturations journalières,
- 91 500 € à titre forfaitaire, auxquels s'ajoutent 150 000 € au titre des honoraires complémentaires décrits ci-dessus et correspondant à 1% des différents versements effectivement perçus.

Les frais de débours s'élèvent au titre de l'exercice 2012 à 33 657 €.

Conventions et engagements autorisés depuis la clôture

Nous avons été avisés des conventions et engagements suivants, autorisés depuis la clôture de l'exercice écoulé, qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil de surveillance.

Avec la société Gil Beyen BVBA

Personne concernée : Monsieur Gil Beyen, président du conseil de surveillance depuis le 31 août 2012 (Ratification de nomination proposée à la quatrième résolution de l'assemblée générale ordinaire du 2 avril 2013)

- Nature et objet :

Ce contrat a été autorisé par le Conseil de surveillance du 24 janvier 2013.

Votre société a conclu avec la société Gil Beyen BVBA un avenant au contrat de consultant à durée indéterminée signé en janvier 2012. Cet avenant a pour objet de modifier certaines des modalités du contrat initial. A compter du 1^{er} février 2013 et en contrepartie de la réalisation de ces prestations, votre société s'est engagée au paiement de 1 400 €/journée travaillée de Monsieur Gil Beyen. Le nombre moyen de jours est estimé à 15 par mois sans pouvoir se situer en deçà et au-delà d'une fourchette de 12 à 18 jours.

Des honoraires complémentaires sont également prévus au contrat en cas d'augmentations de capital, d'obligations, de prêts d'actionnaires, d'avances ou de « milestones » fermes sous réserve de développement commercial (à partir d'un seuil de versements cumulés de 10M€).

En cas de rupture du contrat à l'initiative de la Société autre que pour faute de Gil Beyen BVBA, Erytech S.A. devrait verser une indemnité de € 70 000 à Gil Beyen BVBA si la rupture intervient avant le 31 juillet 2013 et € 120 000 si la rupture intervient après cette date.

Les frais de déplacements sont à la charge du consultant exceptés les frais de déplacement exceptionnels encourus dans le cadre de sa mission..

- Modalités :

A ce jour, votre société n'a pas reçu de factures correspondant aux honoraires de ce nouvel avenant.

CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

En application de l'article R225-57 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

1. Contrat d'assurance chômage avec l'Association pour la Garantie Sociale des Chefs et Dirigeants d'Entreprise (GSC)

- Personne concernée : Monsieur Yann Godfrin
- Nature et objet :
La conclusion d'un contrat d'assurance chômage avec l'Association pour la Garantie Sociale des Chefs et Dirigeants d'Entreprise (GSC), au profit de Monsieur Yann Godfrin, Directeur Général, a été autorisée par votre Conseil de Surveillance du 29 septembre 2005.
- Modalités : La charge supportée à ce titre par la société au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2012 est de 5 885 €.

2. Contrat d'assurance chômage avec l'Association pour la Garantie Sociale des Chefs et Dirigeants d'Entreprise (GSC)

- Personne concernée : Monsieur Pierre-Olivier Goineau
- Nature et objet :
La conclusion d'un contrat d'assurance chômage avec l'Association pour la Garantie Sociale des Chefs et Dirigeants d'Entreprise (GSC), au profit de Monsieur Pierre-Olivier Goineau, Président du Directoire, a été autorisée par votre Conseil de Surveillance du 29 septembre 2005.
- Modalités : La charge supportée à ce titre par la société au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2012 est de 5 885 €.

Lyon, le 18 mars 2013

KPMG Audit Rhône-Alpes Auvergne

Gaël Dhalluin

Associé

19.2.3. Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées – Exercice clos le 31 décembre 2011

Erytech Pharma S.A.

Siège social : 60 avenue Rockefeller - 69008 Lyon

Capital social : €. 315.355

Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2011

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de commissaire 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 et les modalités essentielles 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. 225-58 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. 225-58 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. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

CONVENTIONS SOUMISES A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention autorisée au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-86 du Code de commerce.

CONVENTIONS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

En application de l'article R. 225-57 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

1. Contrat d'assurance chômage avec l'Association pour la Garantie Sociale des Chefs et Dirigeants d'Entreprise (GSC)

- Personne concernée : Monsieur Yann Godfrin
- Nature et objet :

La conclusion d'un contrat d'assurance chômage avec l'Association pour la Garantie Sociale des Chefs et Dirigeants d'Entreprise (GSC), au profit de Monsieur Yann Godfrin, Directeur Général, a été autorisée par votre Conseil de Surveillance du 29 septembre 2005.
- Modalités : La charge supportée à ce titre par la société au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2011 est de 5 724 €.

2. Contrat d'assurance chômage avec l'Association pour la Garantie Sociale des Chefs et Dirigeants d'Entreprise (GSC)

- Personne concernée : Monsieur Pierre-Olivier Goineau

- Nature et objet :

La conclusion d'un contrat d'assurance chômage avec l'Association pour la Garantie Sociale des Chefs et Dirigeants d'Entreprise (GSC), au profit de Monsieur Pierre-Olivier Goineau, Président du Directoire, a été autorisée par votre Conseil de Surveillance du 29 septembre 2005.

- Modalités : La charge supportée à ce titre par la société au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2011 est de 5 724 €.

3. Contrat de consultant entre votre société et la société Galenos

- Personne concernée : Monsieur Sven Andreasson

- Nature et objet :

Votre société fait appel aux compétences de Monsieur Sven Andreasson, afin d'assister la direction en général (création de valeur, stratégie, gestion) et de manière ponctuelle en business développement et en fusion-acquisition.

Les termes financiers sont les suivants : rémunération de 1 500 € TTC par jour travaillé (avec un maximum d'une journée par mois) et remboursement des frais et débours. En cas d'opération de fusion-absorption en lien avec la prestation, une prime progressive d'un minimum de 120 000 € serait attribuée pour une opération de 70 000 000 €. Ce contrat conclu en octobre 2009 a une durée de deux ans. Il a été autorisé par votre conseil de surveillance du 18 septembre 2009.

- Modalités : La charge supportée à ce titre par la société au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2011 est de 44 637,32 € dont 31 500 € d'honoraires.

4. Contrat de consultant entre votre société et la société VIKEN Pharma Consulting

- Personne concernée : Monsieur Bruce Lennart
- Nature et objet :

Le contrat de consultant entre votre société et la société VIKEN Pharma Consulting, dont le représentant est Monsieur Lennart Bruce, membre du Conseil de Surveillance jusqu'au 16 novembre 2011, a été autorisé par votre Conseil de Surveillance en date du 31 mars 2008. Ce contrat se poursuit selon les mêmes modalités que les années antérieures. En contrepartie de l'exécution de la prestation, la société Erytech Pharma S.A. s'est engagée au paiement de 1 500 € TTC par jour travaillé et remboursement des frais et débours.

- Modalités : La charge supportée à ce titre par la société au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2011 est de 4 691,05 € dont 3 871,63 € d'honoraires.

Lyon, le 13 juillet 2012

KPMG Audit Rhône-Alpes Auvergne

Gaël Dhalluin

Associé

20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE

20.1. COMPTES ÉTABLIS EN NORMES IFRS POUR LES EXERCICES CLOS LES 31 DÉCEMBRE 2012 ET 2013

COMPTE DE RESULTAT

COMPTE DE RESULTAT (euros)	notes	31.12.2013 (12 mois)	31.12.2012 (12 mois)
Chiffre d'affaires			
Autres produits de l'activité	6.1	1 802 262	5 737 259
Produits des activités courantes		1 802 262	5 737 259
Frais de recherche et développement	6.2	(2 502 790)	(1 622 696)
Etudes cliniques	6.2	(2 461 836)	(1 392 612)
Coûts de propriété intellectuelle	6.2	(363 363)	(445 263)
Frais de structure et généraux	6.2	(3 587 200)	(3 436 376)
Résultat des activités courantes		(7 112 926)	(1 159 688)
Résultat opérationnel courant		(7 112 926)	(1 159 688)
Autres produits et charges opérationnels		27 776	85 608
Résultat opérationnel		(7 085 150)	(1 074 080)
Coût de l'endettement net		(1 119 787)	(1 078 586)
Autres produits et charges financiers		20 199	(11 732)
Résultat financier	6.5	(1 099 589)	(1 090 318)
Résultat avant impôt		(8 184 739)	(2 164 398)
Impôt sur le résultat	6.6	40 018	(7 637)
RESULTAT NET		(8 144 721)	(2 172 035)
Résultat de base par action		(1,74)	(0,69) (*)
Résultat dilué par action	7.7	(1,74)	(0,69) (*)

(*) Résultat par action de base et dilué retraité des opérations sur capital réalisées en date du 2 Avril 2013 et 7 mai 2013 (cf note 7.7)

PASSAGE DU RESULTAT NET AU RESULTAT GLOBAL

Résultat net	(8 144 721)	(2 172 035)
Éléments recyclables ultérieurement en résultat		
néant		
Éléments non recyclables ultérieurement en résultat		
Écarts actuariels sur engagements de retraite (IAS 19)	5 755	(23 773)
Effet d'impôt	(1 981)	8 185
Résultat global	(8 140 948)	(2 187 623)

BILAN

ACTIF (en euros)	notes	31.12.2013	31.12.2012
ACTIFS NON COURANTS		910 132	1 005 270
Immobilisations incorporelles	7.1	14 277	29 593
Immobilisations corporelles	7.2	812 947	771 431
Immobilisations financières	7.3	82 908	79 670
Autres actifs non courants		0	0
Impôt différé actif		0	124 576
ACTIFS COURANTS		17 038 828	9 138 614
Stocks	7.4	138 238	115 983
Clients et comptes rattachés		87 192	0
Autres actifs courants	7.5	1 700 874	1 147 516
Trésorerie et équivalents de trésorerie	7.6	15 112 523	7 875 115
TOTAL ACTIF		17 948 960	10 143 884
PASSIF (en euros)		31.12.2013	31.12.2012
CAPITAUX PROPRES		13 586 634	(4 026 991)
Capital	7.7	550 602	315 355
Primes		42 741 059	17 767 715
Réserves		(21 560 305)	(19 938 026)
Résultat net		(8 144 721)	(2 172 035)
PASSIFS NON COURANTS		847 689	6 694 118
Provisions - Part à plus d'un an	7.8	117 144	97 098
Passifs financiers - Part à plus d'un an		730 545	6 472 444
Impôt différé passif		0	124 576
Autres passifs non courants		0	0
PASSIFS COURANTS		3 514 636	7 476 757
Provisions - Part à moins d'un an		0	106 665
Passifs financiers - Part à moins d'un an		281 341	4 627 386
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		1 421 436	1 274 244
Autres passifs courants	7.10	1 811 858	1 468 462
TOTAL PASSIF		17 948 960	10 143 884

TABLEAU DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES

TABLEAUX DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES (en euros)	Capital	Prime d'émission	Résultat	Réserves	Capitaux propres
31/12/2011	315 355	17 767 715	(5 910 195)	(14 078 508)	(1 905 633)
Emission d'actions ordinaires					
Augmentation prime d'émission					
Affectation du Résultat N-1			5 910 195	(5 910 195)	
Résultats de la période			(2 172 035)		(2 172 035)
Ecart actuariels				(15 588)	(15 588)
Charges IFRS 2				66 266	66 266
31/12/2012	315 355	17 767 715	(2 172 035)	(19 938 025)	(4 026 990)
31/12/2012	315 355	17 767 715	(2 172 035)	(19 938 025)	(4 026 990)
Emission d'actions ordinaires	240 540				240 540
Augmentation prime d'émission		25 567 623			25 567 623
Titres auto-détenus	(5 294)	(594 279)		(34 639)	(634 212)
Affectation du Résultat N-1			2 172 035	(2 172 035)	
Résultat de la période			(8 144 721)		(8 144 721)
Ecart actuariels				3 773	3 773
Charges IFRS 2				580 621	580 621
31/12/2013	550 602	42 741 059	(8 144 721)	(21 560 305)	13 586 634

TABLEAU DE FLUX DE TRESORERIE

(en euros)	31.12.2013 (12 mois)	31.12.2012 (12 mois)
Résultat net	(8 144 721)	(2 172 035)
Charges (produits) sans incidence sur la trésorerie		
- Dotations (reprises) aux amortissements et provisions sur actifs non courants	286 962	292 088
- Dotations (reprises) aux amortissements et provisions sur actifs courants	(106 665)	
- Charges (produits) au titre des paiements en actions	580 621	66 266
- Quote part de subvention reprise en résultat		1 039
- Plus ou moins values de cession		
Subventions d'exploitation	(1 660 806)	1 115 342
Coût de l'endettement financier net	1 119 787	1 078 586
Charge d'impôt (exigible et différé)	(40 018)	7 637
Capacité d'autofinancement avant résultat financier et impôt	(7 964 840)	388 923
Impôts versés		
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	1 491 607	232 479
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(6 473 233)	621 402
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		
<i>Acquisition d'immobilisations</i>	<i>(430 638)</i>	<i>(55 345)</i>
- Immobilisations incorporelles	(9 009)	(4 079)
- Immobilisations corporelles	(418 390)	(48 423)
- Immobilisations financières	(3 238)	(2 843)
<i>Cession d'immobilisations</i>	<i>142 040</i>	<i>41 292</i>
- Immobilisations incorporelles		4 948
- Immobilisations corporelles	142 040	36 344
- Immobilisations financières		
Encaissement des subventions		
Effet des changements de périmètre		
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	(288 598)	(14 053)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		
Augmentation de capital en numéraire	16 551 137	
Frais d'augmentation de capital en numéraire	(2 013 989)	
Emission d'emprunts	193 284	5 062 607
Frais d'émission d'emprunts		
Remboursement d'emprunts	(130 000)	(15 000)
Titres auto détenus	(599 573)	
Intérêts versés	(1 621)	(8 486)
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement	13 999 239	5 039 121
Variation de trésorerie	7 237 408	5 646 470
Trésorerie en début d'exercice	7 875 115	2 228 645
Trésorerie en fin d'exercice	15 112 523	7 875 115
Variation de la trésorerie nette	7 237 408	5 646 470

S.A. ERYTECH PHARMA

NOTES ANNEXES AUX ETATS FINANCIERS IFRS

La présente annexe fait partie intégrante des comptes individuels de l'exercice clos le 31 décembre 2013. Les comptes ont été arrêtés par le conseil d'administration en date du 25 avril 2014.

1. DESCRIPTION DE L'ACTIVITE DE LA SOCIETE

L'activité principale de la Société est la recherche et le développement dans les domaines du traitement des leucémies aiguës et d'autres maladies orphelines.

Depuis sa création, la Société a concentré ses efforts :

- Sur le développement d'une technologie brevetée basée sur l'encapsulation de molécules dans les globules rouges, offrant une approche novatrice du traitement des leucémies aiguës et d'autres tumeurs solides. Le développement du principal produit, ERYASP™ / GRASPA®, initié dès la création de la Société a conduit à la délivrance de 10 familles de brevets détenues en nom propre. La Société a également mis en place un procédé industriel breveté capable de produire des lots cliniques de GRASPA®, et capable de répondre à la demande lors de la commercialisation du produit.
- La mise en œuvre de programmes d'études cliniques visant dans un premier temps à valider GRASPA® sur le plan de la sécurité d'emploi et de la toxicologie grâce à une étude clinique de Phase I dans la leucémie aigue lymphoblastique (LAL) chez les patients adultes et enfants en rechute dans la LAL. Fort des résultats obtenus, la Société a mené une étude clinique de Phase II ayant également démontré la sécurité d'emploi du produit et son efficacité chez les patients de plus de 55 ans dans la LAL. La Société a entamé une étude clinique de Phase II/III à l'issue de laquelle ERYTECH prévoit de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché européenne pour GRASPA® dans la LAL. La Société a également entamé une étude de Phase I dans la leucémie aigue myéloïde (LAM).

Le modèle d'affaires de la Société est de développer ses produits et jusqu'à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché en Europe puis aux États-Unis. Des partenariats commerciaux noués par ERYTECH permettront d'assurer la distribution de GRASPA® dans un premier temps en Europe puis aux États-Unis et dans le reste du monde. ERYTECH a les capacités d'assurer les premières années de vente de GRASPA® en Europe grâce à son unité de production de Lyon.

2. FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE

2.1 Introduction en bourse

La société s'est introduite en bourse, sur le marché réglementé Euronext, compartiment C. Le premier jour de cotation a eu lieu le 07 mai 2013. La société a décidé d'exercer la clause d'extension portant le montant de l'offre publique (hors compensation de créances) à 16,7 M€ auquel se rajoute le montant souscrit d'1 M€ au titre de la compensation de créances. La conversion d'obligations convertibles pour un total de 10 M€ dont 5 M€ de Recordati Orphan Drugs a porté le total de l'opération à 27,8 M€.

Le prix applicable au placement global et à l'offre à prix ouvert a été fixé en milieu de fourchette, à 11,60 euros. L'intégralité des 1.524.334 actions nouvelles offertes dans le cadre de l'offre publique a été souscrite et allouée de la manière suivante:

- Placement global : 1.157.989 actions allouées aux investisseurs institutionnels (soit 80,4% du nombre total des actions émises) ;
- Offre à prix ouvert : 282.595 actions allouées au public (soit 19,6% du nombre total des actions émises).

- Compensation de créances : création de 83.750 actions additionnelles.

Sur la base d'un total de 5.539.952 actions à admettre aux négociations et d'une valeur de 11,60 euros par titre, la capitalisation boursière d'ERYTECH s'élève à 64,3 M€ environ à l'issue de l'opération.

L'introduction en bourse a généré la conversion des obligations détenues par les fonds IDinvest et Auriga Partners ainsi que celles de Recordati. Les intérêts courus des obligations détenues par les fonds ont également été convertis en actions (les obligations de Recordati n'ayant pas de coupon). L'introduction sur Euronext a amené également la société à annuler les instruments anti-dilutifs tels que les BSA Full-Ratchet.

Au cours de l'exercice 2013, deux nouveaux plans de bons de souscription (un plan de BSA et un plan de BSPCE) ont été attribués (cf note 6.3).

2.2 Transformation de la forme juridique et nomination

Outre la transformation de la Société de la forme de Société Anonyme (SA) à Directoire et Conseil de Surveillance, en SA à Conseil d'Administration (CA), il est à noter la nomination de Mr Gil BEYEN au titre de Président du Conseil d'Administration, par décision du CA du 6 mai 2013.

Mr GOINEAU étant nommé Vice-Président du CA par la même délibération, en sus de sa nomination au titre de Directeur Général Délégué.

2.3 Contrat de liquidité

La société a signé le 30 avril 2013 un contrat de liquidité avec la société Bryan Garnier. Au 31 décembre 2013, au titre de ce contrat, 52 935 actions ont été comptabilisés en Actions propres.

3. Événements postérieurs à la clôture

Le cours de l'action de la Société a particulièrement monté en début 2014 jusqu'à franchir son cours d'introduction de 11,60 euros dès janvier. De ce fait, la Société et Bryan Garnier ont signé un avenant au contrat de liquidité afin de procéder à une reprise partielle des moyens affectés à hauteur de 400 000 euros en date du 25 mars 2014.

La Société a créé une filiale « Erytech Pharma, Inc » aux USA dont l'existence légale a commencé au 9 avril 2014.

La Société n'a pas d'autres éléments significatifs postérieurs à la clôture.

4. Continuité d'exploitation

La situation déficitaire historique de la société s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche et de développement de plusieurs années. Les conventions générales comptables ont été appliquées dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base :

- continuité de l'exploitation,
 - permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
 - indépendance des exercices,
- et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

5. PRINCIPES ET METHODES COMPTABLES

5.1 Référentiel

En application du règlement européen 1606/2002 du 19 juillet 2002, les états financiers de la société ERYTECH PHARMA sont établis conformément aux normes IFRS (International Financial Reporting Standards) publiées par l'IASB (International Accounting Standards Board) telles qu'adoptées par l'Union Européenne à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration qui sont applicables au 31 décembre 2013.

Ce référentiel est disponible sur le site de la Commission européenne à l'adresse suivante : (http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias/index_fr.htm).

Les méthodes comptables exposées ci-après ont été appliquées d'une façon permanente à l'ensemble des périodes présentées dans les états financiers d'ERYTECH, après prise en compte, ou à l'exception des nouvelles normes et interprétations décrites ci-dessous.

5.2 Nouvelles normes, amendements de normes et interprétations applicables à partir de l'exercice ouvert au 1er janvier 2013

IFRS 13 « Évaluation de la juste valeur »

Cette norme a pour objectif d'améliorer la cohérence et de réduire la complexité en donnant une définition de la juste valeur ainsi qu'une source unique d'exigences en matière d'évaluation de la juste valeur pour toutes les normes IFRS. Ces exigences n'élargissent pas le cadre d'utilisation de la comptabilisation à la juste valeur mais donnent quelques indications sur la manière d'appliquer ce concept lorsqu'il est déjà requis ou permis par d'autres normes IFRS

Amendement IAS 19 « Avantages du personnel »

Ce texte apporte notamment les changements suivants :

- Il modifie principalement les modalités d'évaluation de l'hypothèse de rentabilité à long terme pour les actifs du régime, qui est basée sur le taux d'actualisation utilisé pour actualiser les engagements. Les composantes « charge d'intérêts » et « produit d'intérêts » constituent la « charge d'intérêts nette ».
- Il supprime l'option permettant un étalement des écarts actuariels selon la méthode du « corridor ». La nouvelle norme rend obligatoire la comptabilisation de la totalité des gains et pertes actuariels en autres éléments du résultat global.
- Il élimine l'étalement du coût des services passés non acquis : ces coûts seront comptabilisés immédiatement en résultat.

Amendement IAS 1 – Présentation des états financiers

Le principal impact pour ERYTECH consiste à modifier la présentation de son état du résultat global afin de distinguer les éléments qui seront par la suite, et sous certaines conditions, reclassés en compte de résultat de ceux qui ne le seront pas

Amendement IFRS 7 – Information – Compensation des actifs et passifs financiers

Cet amendement renforce les obligations en matière d'informations requises en annexe en cas de compensation entre actifs et passifs financiers

Améliorations annuelles des normes IFRS – cycle 2009-2011 (émis en mai 2012)

L'IASB a publié en mai 2012 la norme dite d'Améliorations des IFRS 2009-2011 dans le cadre de son processus annuel de révision et d'amélioration des normes.

L'application de ces nouveaux textes n'a pas eu d'incidence sur les comptes 2013 d'ERYTECH.

5.3 Normes et interprétations publiées mais non encore entrées en vigueur

Amendement IAS 32 – Compensation des actifs et passifs financiers

Cet amendement clarifie les règles de compensation

« Pack Consolidation » :

IFRS 10 Etats Financiers consolidés, IFRS 11 Accords conjoints ; IFRS 12 Informations à fournir sur les participations dans d'autres entités ; Amendements à IAS 27 Etats financiers individuels, Amendements à IAS 28 Participations dans des entreprises associées et dans des coentreprises.

L'Union Européenne a fixé une date d'application obligatoire pour les normes mentionnées ci-dessus aux exercices ouverts à compter du 1^{er} janvier 2014 contre le 1^{er} janvier 2013 fixée par l'IASB, à l'exception de l'amendement d'IAS 32.

Ces textes ne devraient toutefois pas avoir d'impact significatif sur les comptes d'ERYTECH.

5.4 Présentation

Le compte de résultat présente le classement des charges et des produits par fonction à l'exception des autres produits et charges opérationnels.

L'information comparative est présentée selon une classification identique.

Le tableau de flux de trésorerie a été établi selon la méthode indirecte.

Les comptes sont établis selon les principes de la continuité d'exploitation et de permanence des méthodes comptables.

5.5 Date de clôture

La société a clôturé ses comptes en date du 31 décembre 2013.

5.6 Recours à des estimations et au jugement

La préparation des états financiers conformément aux règles édictées par les IFRS, nécessite de recourir à des estimations et de formuler des hypothèses ayant un impact sur les états financiers. Ces estimations peuvent être révisées si les circonstances sur lesquelles elles étaient fondées évoluent. Les résultats réels peuvent de ce fait s'avérer différents des estimations initialement formulées.

5.7 Immobilisations incorporelles

Immobilisations incorporelles générées en interne – Frais de Recherche et développement

Conformément à la norme IAS 38 « Immobilisations incorporelles », les dépenses de recherche sont comptabilisées en charges de la période au cours de laquelle elles sont supportées.

Une immobilisation incorporelle générée en interne se rapportant à un projet de développement est comptabilisée à l'actif si, et seulement si, les critères suivants sont respectés :

- Faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement ;
- Intention d'achever le projet, de l'utiliser ou de le vendre ;
- Démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif ;
- Disponibilité de ressources (techniques, financières et autres) appropriées pour achever le projet ;
- Capacité à évaluer de façon fiable les dépenses attribuables au projet de développement en cours.

L'évaluation initiale de l'actif de développement est la somme des dépenses engagées à partir de la date à laquelle le projet de développement répond aux critères ci-dessus. Lorsque ces critères ne sont pas respectés, les dépenses de développement sont comptabilisées en charges de la période au cours de laquelle elles sont supportées.

Selon la norme IAS 38 « Immobilisations incorporelles », les frais de développement doivent être comptabilisés en immobilisations incorporelles lorsque des conditions précises, liées à la faisabilité technique

et aux perspectives de commercialisation et de rentabilité, sont remplies. Compte tenu de la forte incertitude attachée aux projets de développement conduits par la société, ces conditions ne sont satisfaites que lorsque les procédures réglementaires nécessaires à la commercialisation des produits ont été finalisées. L'essentiel des dépenses étant engagé avant cette étape, les frais de développement sont comptabilisés dans les charges de l'exercice au cours duquel ils sont encourus.

Autres immobilisations incorporelles

Les autres immobilisations incorporelles sont comptabilisées à leur coût diminué du cumul des amortissements et des éventuelles pertes de valeur. L'amortissement est calculé sur une base linéaire en fonction de la durée d'utilisation de l'immobilisation. La durée d'utilisation, et le mode d'amortissement sont revus à chaque clôture. Toute modification significative de l'utilisation prévue de l'immobilisation est comptabilisée de manière prospective.

Les autres immobilisations incorporelles, sont principalement constituées de logiciels informatiques et sont amorties sur une base linéaire de 1 à 5 ans.

Une dépréciation est constatée lorsque la valeur comptable de l'immobilisation est supérieure à sa valeur recouvrable (voir Note 7.1).

5.8 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont inscrites au bilan à leur coût d'acquisition composé de leur prix d'achat et de tous les coûts directement attribuables engagés pour mettre l'actif en place et en état de fonctionner selon l'utilisation prévue par la direction.

Ces immobilisations sont amorties selon le mode linéaire en fonction de leur durée d'utilisation.

Les principales durées d'utilisation retenues sont les suivantes :

- Matériel industriel : 1 à 5 ans ;
- Installations et agencements : 3 à 10 ans ;
- Matériel de bureau : 3 ans ;
- Mobilier : 3 à 5 ans.

La durée d'utilisation des immobilisations corporelles, les éventuelles valeurs résiduelles et le mode d'amortissement sont revus à chaque clôture et, donnent lieu, en cas de modification significative, à une révision prospective des plans d'amortissement.

Conformément aux normes IFRS, les différents composants d'une même immobilisation corporelle qui ont une durée d'utilisation différente ou qui procureront à l'entreprise des avantages économiques selon un rythme différent, sont comptabilisés séparément.

5.9 Tests de Dépréciation

Selon la norme IAS 36 « Dépréciation d'actifs », une perte de valeur doit être comptabilisée lorsque la valeur nette comptable est inférieure à la valeur recouvrable. La valeur recouvrable d'un actif étant la valeur la plus élevée entre la juste valeur diminuée des coûts de sortie et la valeur d'utilité.

La juste valeur diminuée des coûts de sortie est le montant qui peut être obtenu de la vente d'un actif lors d'une transaction dans des conditions de concurrence normale entre des parties bien informées et consentantes, diminuée des coûts de sortie.

La valeur d'utilité est la valeur actualisée des flux de trésorerie futurs estimés attendus de l'utilisation continue d'un actif. La valeur d'utilité est déterminée à partir des flux de trésorerie estimés sur la base des

budgets et plans puis actualisés en retenant des taux du marché à long terme après impôt qui reflètent les estimations du marché de la valeur temps de l'argent et les risques spécifiques des actifs.

Immobilisations corporelles et incorporelles amortissables

Lorsque des événements ou des situations nouvelles indiquent que la valeur comptable de certains actifs corporels ou incorporels est susceptible de ne pas être recouvrable, cette valeur est comparée à sa valeur recouvrable, approchée à partir de la valeur d'utilité ou de sa valeur de marché moins les coûts de sortie. Si la valeur recouvrable est inférieure à la valeur nette comptable de ces actifs, cette dernière est ramenée à sa valeur recouvrable par comptabilisation d'une perte de valeur d'actif en « Dotations aux dépréciations ». La nouvelle valeur de l'actif est alors amortie prospectivement sur la nouvelle durée de vie résiduelle de l'actif.

5.10 Autres actifs financiers non courants

Les actifs financiers non courants sont comptabilisés initialement à leur juste valeur, majorée le cas échéant des coûts directement attribuables à leur acquisition, puis évalués ultérieurement au coût amorti. Ils peuvent faire l'objet d'une perte de valeur s'il existe une indication objective de dépréciation. La perte de valeur est comptabilisée en résultat et est réversible si la valeur recouvrable était amenée à évoluer favorablement dans le futur.

5.11 Stocks

Conformément à la norme IAS 2 « Stocks », les stocks sont comptabilisés à leur coût ou à leur valeur nette de réalisation, si celle-ci est inférieure. Dans ce dernier cas, la perte de valeur est enregistrée en résultat opérationnel courant. Les stocks sont évalués selon la méthode FIFO.

5.12 Contrats de location

Un contrat de location est considéré comme étant un contrat de location financement dès lors qu'il transfère au preneur la quasi-totalité des risques et avantages inhérents à la propriété du bien. Les autres contrats sont considérés comme étant des contrats de location simple.

Les biens détenus dans le cadre d'un contrat de location financement sont comptabilisés à l'actif et au passif du bilan pour leur juste valeur au commencement du contrat ou, si celle-ci est inférieure, à la valeur actualisée des paiements minimaux au titre de la location. Ces actifs sont ensuite amortis en fonction de la durée d'utilisation attendue du bien.

5.13 Trésorerie et équivalents de trésorerie

Le poste « Trésorerie et équivalents de trésorerie » du bilan regroupe les titres très liquides dont l'échéance initiale est égale ou inférieure à trois mois, assimilés à des liquidités. La juste valeur de ces titres est très proche de leur valeur comptable compte tenu de leur échéance à court terme.

5.14 Provisions et passifs éventuels

Une provision est comptabilisée lorsque la société a une obligation actuelle juridique ou implicite résultant d'un événement passé, que l'obligation peut être estimée de façon fiable et qu'il est probable qu'une sortie de ressources représentatives d'avantages économiques sera nécessaire pour éteindre l'obligation. La part à moins d'un an d'une provision est enregistrée en courant, le solde en non courant. Les provisions sont actualisées lorsque l'impact est significatif.

Les provisions comprennent notamment :

- les obligations relatives aux indemnités de départ en retraite et médailles du travail,
- les provisions pour litiges,

Une information est donnée dans les notes détaillées sur les actifs et passifs éventuels, si l'impact est significatif, sauf si la probabilité de survenance est faible.

Provisions pour indemnités de départ en retraite - régimes à prestations définies

Conformément à la norme IAS 19 «Avantages du personnel», dans le cadre des régimes à prestations définies, les avantages postérieurs à l'emploi et autres avantages à long terme sont évalués tous les ans suivant la méthode des unités de crédits projetées. Selon cette méthode, chaque période de service donne lieu à une unité supplémentaire de droits à prestations, et chacune de ces unités est évaluée séparément pour obtenir l'obligation finale. Cette obligation finale est ensuite actualisée.

Ces calculs intègrent principalement :

- une hypothèse de date de versement de la prestation ;
- un taux d'actualisation financière ;
- un taux d'inflation ;
- des hypothèses d'augmentation de salaires, de taux de rotation du personnel et de mortalité.

Les principales hypothèses actuarielles retenues au 31 décembre 2013 sont décrites en note 7.8.

Les écarts actuariels positifs ou négatifs comprennent les effets sur l'engagement du changement des hypothèses de calcul ainsi que les ajustements de l'obligation liés à l'expérience. Conformément à la norme IAS 19 « Avantages postérieurs à l'emploi », la société comptabilise ces écarts actuariels en autres éléments du résultat global pour les avantages postérieurs à l'emploi.

La provision figurant au bilan sur une ligne spécifique, correspond à l'engagement total à la date de clôture ajusté, le cas échéant, du coût des services passés. Le coût des services passés liés à un changement de plan sont comptabilisés en compte de résultat.

La charge de la période composée du coût des services rendus et de la charge financière de désactualisation constitue une charge d'exploitation.

5.15 Produits des activités courantes

Les autres produits de l'activité comportent des produits relatifs aux subventions. Les subventions sont comptabilisées initialement à leur juste valeur en produits différés lorsqu'il existe une assurance raisonnable qu'elles seront reçues et la société se conformera aux conditions qui leur sont attachées.

Elles sont ensuite comptabilisées en produits, au prorata des frais engagés conformément à IAS 20. De ce fait, des subventions à recevoir peuvent être enregistrées dans les comptes si le contrat d'attribution est signé mais que les subventions n'ont pas encore été reçues.

Conformément à IAS 20, le Crédit Impôt Recherche est aussi présenté sur la ligne « Autres produits des activités courantes » du compte de résultat.

5.16 Résultat opérationnel courant

Le résultat opérationnel courant est formé des produits des activités courantes diminués des frais opérationnels courants. Les frais opérationnels courants incluent principalement les frais de recherche et développement, les études cliniques, les coûts de propriété intellectuelle, les frais de structure et généraux, les dotations nettes de reprises aux amortissements et provisions opérationnels ainsi que les coûts des paiements en actions.

Le Résultat Opérationnel Courant est un indicateur utilisé par la société qui permet de présenter «un niveau de performance opérationnelle pouvant servir à une approche prévisionnelle de la performance récurrente» (en conformité avec la Recommandation CNC2009-R03, relative au format des états financiers des entreprises sous référentiel comptable international). En effet, le ROC est un solde de gestion qui permet de faciliter la compréhension de la performance de la société en excluant les autres produits et charges opérationnels définis ci-après.

5.17 Paiements fondés sur des actions

Conformément à la norme IFRS 2, les avantages octroyés à certains salariés sous la forme de paiements en actions sont évalués à la juste valeur des instruments accordés.

Cette rémunération peut prendre la forme soit d'instruments réglés en actions, soit d'instruments réglés en trésorerie.

Des options d'achat et de souscription d'actions sont accordées aux dirigeants et à certains salariés de la société.

Conformément à la norme IFRS 2 « Paiement fondé sur des actions », les options sont évaluées à la date d'octroi.

La société utilise pour les valoriser le modèle mathématique Black & Scholes. Ce dernier permet de tenir compte des caractéristiques du plan (prix d'exercice, période d'exercice), des données du marché lors de l'attribution (taux sans risque, volatilité, dividendes attendus) et d'une hypothèse comportementale des bénéficiaires. Les évolutions de valeur postérieures à la date d'octroi sont sans incidence sur cette évaluation initiale.

La valeur des options est notamment fonction de leur durée de vie attendue. Cette valeur est enregistrée en charges de personnel linéairement entre la date d'octroi et la date de maturité (période d'acquisition des droits) avec une contrepartie directe en capitaux propres.

5.18 Évaluation et comptabilisation des passifs financiers

Passifs financiers au coût amortis

Les emprunts et autres passifs financiers sont évalués initialement à la juste valeur puis au coût amorti, calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif (« TIE »).

Les frais de transaction qui sont directement attribuables à l'acquisition ou à l'émission d'un passif financier viennent en diminution de ce passif financier. Ces frais sont ensuite amortis actuariellement sur la durée de vie du passif, sur la base du TIE.

Le TIE est le taux qui égalise le flux attendu des sorties de trésorerie futures à la valeur nette comptable actuelle du passif financier afin d'en déduire son coût amorti.

Passifs à la juste valeur par le compte de résultat

Les passifs à la juste valeur par le compte de résultat sont évalués à leur juste valeur.

5.19 Autres produits et charges opérationnels

Les autres produits et charges opérationnels correspondent à des éléments inhabituels, anormaux et peu fréquents que la société présente de manière distincte dans son compte de résultat pour faciliter la compréhension de la performance opérationnelle courante. Ces éléments, lorsqu'ils sont significatifs, font l'objet d'une description précise en montant et en nature dans la note "Autres produits et charges opérationnels".

5.20 Information sectorielle

Conformément à IFRS 8 "Secteurs opérationnels", l'information par secteur opérationnel est dérivée de l'organisation interne des activités de la société ; elle reflète la vue du management et est établie sur la base du reporting interne utilisé par le Principal Décideur Opérationnel (le Président - Directeur général) pour mettre en œuvre l'allocation des ressources et évaluer la performance.

Chaque secteur opérationnel fait l'objet d'un suivi individuel en termes de reporting interne, selon des indicateurs de performance communs à l'ensemble des secteurs.

Le reporting actuel de la société a permis de définir un seul secteur opérationnel.

5.21 Résultat financier

Le coût de l'endettement net comprend :

- les charges d'intérêts sur la dette financière (coût de l'endettement financier brut intégrant les frais financiers, les frais d'émission sur les dettes financières) constituée des emprunts et des autres dettes financières (notamment découverts et dettes sur contrat de location financement) ;
- diminuées des produits de la trésorerie et des équivalents de trésorerie.

Les autres charges et produits financiers sont constitués :

- des autres frais payés aux banques sur les opérations financières ;
- des incidences sur le résultat des valeurs mobilières de placement.

5.22 Imposition

Imposition exigible

Compte tenu du niveau de pertes fiscales reportables, aucune charge d'impôt exigible n'est due.

Imposition différée

Des impôts différés sont calculés pour toutes les différences temporelles entre la valeur comptable d'un actif ou d'un passif et sa valeur fiscale.

Les changements des taux d'imposition sont inscrits dans le résultat de l'exercice au cours duquel le changement de taux est décidé.

Les actifs d'impôts différés résultant des différences temporelles ou de reports des déficits fiscaux sont limités aux passifs d'impôts différés de même échéance, sauf si leur imputation sur les bénéfices fiscaux futurs est probable.

Les impôts différés sont calculés en fonction des derniers taux d'impôt adoptés à la date de clôture de chaque exercice.

Les actifs et passifs d'impôts différés ne sont pas actualisés et sont classés au bilan en actifs et passifs non courants.

La société est assujettie en France à la Contribution Économique Territoriale (CET) qui regroupe la cotisation foncière des entreprises (CFE) et la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises (CVAE) :

- la cotisation foncière des entreprises, dont le montant est fonction des valeurs locatives foncières et qui peut, le cas échéant, faire l'objet d'un plafonnement à un pourcentage de la valeur ajoutée, présente des similitudes importantes avec la taxe professionnelle et est comptabilisée en charges opérationnelles ;
- la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises répond selon l'analyse de la société à la définition d'un impôt sur le résultat telle qu'énoncée par IAS 12.2 (« impôts dus sur la base des bénéfices imposables »). Pour entrer dans le champ d'IAS 12, un impôt doit être calculé sur la base d'un montant net de produits et de charges et que ce montant net peut être différent du résultat net comptable. La société a jugé que la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises remplissait les caractéristiques mentionnées dans cette conclusion, dans la mesure où la valeur ajoutée constitue le niveau intermédiaire de résultat qui sert systématiquement de base, selon les règles fiscales françaises, à la détermination du montant dû au titre de la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises.

Conformément aux dispositions d'IAS 12, la qualification de la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises en tant qu'impôt sur le résultat conduit à comptabiliser des impôts différés relatifs aux différences temporelles existant à la date de clôture, par contrepartie d'une charge nette au compte de résultat de l'exercice. Le cas échéant, cette charge d'impôt différé est présentée sur la ligne « impôts ». Pour l'instant, la société ne paie pas de CVAE.

5.23 Tableau de flux de trésorerie

Le tableau de flux de trésorerie est établi en utilisant la méthode indirecte et présente de manière distincte les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles, d'investissement et de financement.

Les activités opérationnelles correspondent aux principales activités génératrices de produits de l'entité et toutes les autres activités qui ne remplissent pas les critères d'investissement ou de financement. La société a choisi de classer dans cette catégorie les subventions reçues. Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles sont calculés en ajustant le résultat net des variations de besoin en fonds de roulement, des éléments sans effets de trésorerie (amortissement, dépréciation), des gains sur cession, des charges calculées.

Les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement correspondent aux flux de trésorerie liés aux acquisitions d'immobilisations, nettes des dettes fournisseurs sur immobilisations, aux cessions d'immobilisations et autres placements.

Les activités de financement sont les opérations qui résultent des changements dans l'importance et la composition du capital apporté et des emprunts de l'entité. Les augmentations de capital, obtention ou remboursement des emprunts sont classés dans cette catégorie. La société a choisi de classer dans cette catégorie les avances remboursables.

Les augmentations des actifs et passifs sans effet sur la trésorerie sont éliminés. Ainsi, les biens financés par le biais d'un contrat de location financement ne sont pas inclus dans les investissements de la période. La diminution de la dette financière liée aux crédits baux est alors incluse dans les remboursements d'emprunts de la période.

5.24 Résultat par actions

La société présente un résultat par action de base et un résultat par action dilué.

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net de la société par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice.

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le résultat par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation majoré de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives. Les actions ordinaires potentielles dilutives comprennent notamment les bons de souscription d'actions.

5.25 Engagements hors bilan

La société a défini et mis en place un suivi de ses engagements hors bilan de manière à en connaître la nature et l'objet. Ce suivi vise les informations relatives aux engagements donnés suivants :

- sûretés personnelles (avals, cautions et garantie),
- sûretés réelles (hypothèques, nantissements, gages),
- locations simples, obligations d'achats et d'investissements,
- autres engagements.

6. NOTES RELATIVES AU COMPTE DE RESULTAT

6.1 Autres produits de l'activité

Les autres produits de l'activité se composent des éléments suivants :

en euros	31.12.2013	31.12.2012
Crédit Impôt Recherche	1 366 656	812 570
Subventions	294 150	(75 311)
Upfront / Milestone	-	5 000 000
Autres produits	141 456	-
Autres produits de l'activité	1 802 262	5 737 259

Les autres produits ont principalement été générés par le crédit impôt recherche, les subventions liées à des programmes de recherche préclinique en partenariat avec des structures telles que OSEO (devenu B.P.I. France), EXHONIT S.A., INGEN BIOSCIENCES et l'I.N.S.E.R.M.

6.2 Détail des charges par fonction

31/12/2013 - en €	Frais de recherche et développement	Etudes Cliniques	Coûts de propriété intellectuelle	Frais de structure et généraux	Total
Fournitures et consommables	288 280	186 997	-	31 929	507 207
Locations et maintenance	146 297	173 456	-	416 265	736 018
Prestations, sous-traitance et honoraires	629 890	1 060 498	265 371	449 780	2 405 538
Charges de personnel	1 331 773	814 789	97 992	1 839 667	4 084 221
dotations nettes amortissements et provisions	81 187	141 293	-	38 681	261 161
Autres charges	25 362	84 803	-	810 878	921 043
Total	2 502 790	2 461 836	363 363	3 587 200	8 915 188

31/12/2012 - en €	Frais de recherche et développement	Etudes cliniques	Coûts de propriété intellectuelle	Frais de structure et généraux	Total
Fournitures et consommables	177 818	79 623	-	24 164	281 605
Locations et maintenance	128 932	24 720	-	405 120	558 772
Prestations, sous-traitance et honoraires	257 980	441 079	394 884	806 472	1 900 415
Charges de personnel	932 018	428 225	50 379	1 189 928	2 600 550
Dotations nettes aux amortissements et provisions	78 684	192 031	-	140 127	410 842
Autres charges	47 263	226 935	-	870 566	1 144 764
Total	1 622 695	1 392 613	445 263	3 436 377	6 896 948

Le 23 Novembre 2012, Erytech a signé un accord de commercialisation avec Orphan Europe (Groupe Recordati), société spécialisée dans le développement, la production et la commercialisation de médicaments dans les maladies orphelines. Orphan Europe est une filiale de Recordati, un important groupe pharmaceutique.

Orphan Europe participe au financement l'étude de Phase IIb dans la LAM pour laquelle Erytech refacture euro pour euro le coût de cette étude. Ces coûts refacturés sont présentés dans les comptes en moins des charges d'études cliniques. Parallèlement, les factures correspondantes émises à l'attention d'Orphan Europe ne sont pas présentées dans les comptes.

6.3 Frais de personnel

Les frais de personnel se ventilent comme suit :

en euros	31.12.2013	31.12.2012
Frais de recherche et développement	955 069	625 756
Etudes Cliniques	618 382	287 509
Coûts de propriété intellectuelle	78 733	33 825
Frais de structure et généraux	1 295 365	825 724
Total salaires et traitements	2 947 549	1 772 814
Frais de recherche et développement	376 705	306 262
Etudes Cliniques	196 407	140 715
Coûts de propriété intellectuelle	19 259	16 555
Frais de structure et généraux	544 302	364 204
Total charges sociales	1 136 672	827 736
Frais de personnel	4 084 221	2 600 550

Les charges de personnel liées à IFRS2 ont été ventilées de la manière suivante :

BSPCE :

en nbre / euros	Solde 2012	souscrit 2013	annulés 2013	Solde 2013	Juste valeur (42,58 €)
	en nombre				en valeur
Coûts de propriété intellectuelle	100	175	-	275	7 452
Etudes Cliniques	553	940	-	1 493	40 025
Frais de recherche et développement	3 278	3 190	-	6 468	135 830
Frais de structure et généraux	3 503	8 872	-	12 375	377 770
Total	7 434	13 177	-	20 611	561 077

BSA :

en nbre / euros	Solde 2012	souscrit 2013	annulés 2013	Solde 2013	Juste valeur (42,58 €)
	en nombre				en valeur
Coûts de propriété intellectuelle	3 566	459	1 900	2 125	19 544
Total	3 566	459	1 900	2 125	19 544

Paieement fondé sur des actions (IFRS 2)

Des options sur actions ont été attribuées aux dirigeants, à certains salariés, ainsi qu'aux membres du conseil d'administration sous forme de Bons de Souscription d'Actions (« BSA ») ou de Bons Créateurs d'Entreprise (« BSPCE »). Le prix d'exercice des options octroyées est égal au prix de marché des actions à la date d'approbation des plans.

Types de titres	BSPCE ₂₀₁₂	BSA ₂₀₁₂
Nombre de bons émis	33.788	30.034
Nombre de bons attribués	45.050	
Nombre de bons souscrits cumul 2012 / 2013	20.611	4.025
Nombre de bons exercés ou annulés	0	1.900
Date de l'assemblée générale	21-mai-12	
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	€7,362	
Date limite d'exercice des bons	20-mai-2020	
Parité	1 bon pour 10 actions	
Conditions générales d'exercice	<p>Les titulaires de bons ne pourront exercer leurs bons souscrits :</p> <p>(i) qu'en cas de survenance d'une opération ferme et définitive de première cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché boursier réglementé ou non, français ou de l'Union européenne ou une bourse de valeurs étrangères ;</p> <p>(ii) en une seule fois ou</p> <p>(iii) en plusieurs fois dans les limites de deux fois par an et d'au moins 100 bons.</p> <p>Les titulaires de bons ne pourront exercer la totalité de leur bons, déjà souscrits ou attribués mais non encore souscrits, qu'en cas de survenance de l'une des opérations suivantes :</p> <p>(i) acceptation par les actionnaires représentant soixante six virgule soixante sept pour cent (66,67%) au moins des titres composant le capital de la Société d'une offre ferme et définitive de rachat portant sur le contrôle (au sens de l'article L.233-3 du Code de commerce) de la Société.</p> <p>(ii) la conclusion d'un traité de fusion prévoyant l'absorption de la Société.</p> <p>Les titres auxquels les bons donneront droit sont des actions ordinaires.</p> <p>Chaque bon donnera droit à dix (10) actions du capital social de la Société.</p> <p>Les actions nouvelles résultant de l'exercice des BSPCE feront l'objet de demandes périodiques d'admission aux négociations sur le marché réglementé NYSE Euronext.</p>	
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites	431.500	

L'AGE du 21 mai 2012 a constaté en première résolution que la totalité des BSA et BSPCE émis préalablement à ce jour par la société (à l'exception des BSA-A Full Ratchet) sont purement et simplement annulés. Cette même AGE a statué en seconde résolution la décision d'émettre de nouveaux BSA et BSPCE.

Le 7 mai 2013, les BSA-A Full Ratchet ont été annulés dans le cadre de l'introduction en bourse de la société.

A fin 2013, les Bons de souscriptions se décomposent ainsi :

Référence BSA / BSPCE	Référence AGE	Parité	Période d'exercice	Nombre de titres émis	souscriptions	exercice	Nombre de titres restant à exercer
BSPCE 2012	21/05/2012	1 titre = 10 actions	20/05/2020	33 788	20 611	-	13 177
BSA 2012	21/05/2012	1 titre = 10 actions	20/05/2020	11 263	4 025	1 900	7 238
Total				45 051	24 636	1 900	20 415

6.4 Dotation nette aux amortissements et aux provisions

en euros	31.12.2013	31.12.2012
Frais de recherche et développement	81 187	78 684
Etudes Cliniques	141 293	192 031
Coûts de propriété intellectuelle	-	-
Frais de structure et généraux	38 681	140 127
Total dotation nette aux amortissements et aux provisions	261 161	410 842

6.5 Résultat financier

en euros	31.12.2013	31.12.2012
Intérêts sur crédits baux	(4 656)	(9 382)
Charges financières	(1 115 132)	(1 069 204)
Coût net de l'endettement	(1 119 788)	(1 078 586)
Produits (charges) sur cession de VMP	19 689	2 279
Autres produits financiers	3 210	3 957
Autres charges financières	(2 700)	(17 968)
Autres produits et charges financières	20 199	(11 732)
Total	(1 099 589)	(1 090 318)

Les charges financières sont impactées par la conversion à la juste valeur des obligations A, B et Recordati, la somme de 240 000 euros versée aux obligataires dans le cadre de la conversion et aux charges liées au retraitement réalisé sur les avances remboursables.

6.6 Impôts sur le résultat

en euros	31.12.2013	31.12.2012
Impôt différé actif	-	124 576
Impôt différé passif	-	(124 576)
Imposition différée nette	-	-

Preuve d'impôt

en euros	31.12.2013	31.12.2012
Résultat avant impôt	(8 285 346)	(2 164 398)
Produit d'impôt théorique	2 852 645	745 202
Déficit de l'exercice non activé	(2 626 328)	(925 755)
Non imposition CICE	9 877	-
Crédits d'impôts	470 540	279 768
Annulation de la prime de non conversion.	(476 742)	-
Autres différences permanentes	(201 374)	(1 546)
Autres différences	11 400	(105 307)
(Charge) / Produit d'impôt effective	40 018	(7 638)

Compte tenu de la nature de l'activité de la société et de son stade de développement, les déficits reportables ont été activés uniquement à hauteur des impôts différés passifs ; les montants activés ne sont pas significatifs.

Les déficits reportables en avant s'élèvent à 34,3 millions d'euros au 31 décembre 2013

7. NOTES RELATIVES AU BILAN

7.1 Immobilisations incorporelles

en euros	31.12.2012	Acquisitions/ Dotation aux amort.	Cessions	31.12.2013
Autres immobilisations incorporelles				
Brut	100 168	9 009	-	109 177
Amortissement et dépréciation	(70 575)	(24 325)	-	(94 900)
Valeur nette comptable	29 593			14 277

7.2 Immobilisations corporelles

en euros	31.12.2012	Acquisitions / dotation aux amort.	Cessions / Transferts	31.12.2013
Biens financés par crédit bail				
Matériel de laboratoire				
Brut	733 464	240 413		973 877
Amortissement et dépréciation	(547 573)	(106 581)		(654 154)
Valeur nette comptable	185 891			319 723
Immobilisations en cours	40 000	122 340	(142 340)	20 000
Biens non financés par CB				
Installations techniques, matériel et outillage				
Brut	318 096	19 577		337 673
Amortissement et dépréciation	(281 622)	(26 405)		(308 027)
Valeur nette comptable	36 474			29 646
Installations générales et aménagements divers				
Brut	949 721	3 734		953 455
Amortissement et dépréciation	(444 513)	(95 726)		(540 239)
Valeur nette comptable	505 208			413 216
Matériel de bureau et informatique				
Brut	25 041	32 627		57 668
Amortissement et dépréciation	(21 184)	(6 122)		(27 306)
Valeur nette comptable	3 857			30 362
TOTAL GENERAL				
Brut	2 066 322	418 691	(142 340)	2 342 673
Amortissement et dépréciation	(1 294 892)	(234 834)		(1 529 726)
Valeur nette comptable	771 430			812 947

7.3 Actifs financiers

en euros	31.12.2013	31.12.2012
Dépôts et cautionnements	82 481	79 670
Autres créances immobilisées	427	-
Total autres actifs financiers non courants	82 908	79 670

7.4 Stocks

en euros	31.12.2013	31.12.2012
Stocks production	55 848	54 403
Stocks laboratoire	82 391	61 580
Total stocks	138 238	115 983

7.5 Autres actifs

en euros	31.12.2013	31.12.2012
Autres actifs non courants		
Crédit d'impôt recherche	1 366 656	812 570
Créances fiscales (TVA...) et autres créances	233 151	186 105
Charges constatées d'avance	101 067	148 841
Autres subventions à recevoir	-	-
Autres actifs courants	1 700 874	1 147 516

7.6 Trésorerie

en euros	31.12.2013	31.12.2012
Trésorerie et équivalents de trésorerie	15 112 523	7 875 115
Découverts bancaires	-	-
Trésorerie nette	15 112 523	7 875 115

La trésorerie est composée des éléments suivants :

- Au 31.12.2013 : 12,1 M€ de cash, d'un comptes à terme (échéance 1 mois) de 1 M€ et d'un compte à taux garantie 6 mois disponible de 2 M€.

- Au 31.12.2012 : 6,9 M€ de cash et d'un compte à terme (échéance 1 mois) de 1 M€.

7.7 Capitaux propres

Au 31 décembre 2012, le capital se décomposait de 315 355 actions, entièrement libérées, d'un montant nominal de 1 euro, dont certaines catégories disposaient d'un droit de paiement préférentiel en cas de liquidation, dissolution et cession.

L'assemblée générale du 2 avril 2013 a approuvée la division par 10 de la valeur nominale des actions de la société portant ainsi la valeur nominale d'une action ERYTECH de 1 euro à 0,10 euro.

Suite à l'introduction de la société sur le marché Euronext, les droits préférentiels ont été annulés et le capital augmenté pour être porté à 5 539 952 actions de nominal 0,1 euro.

	Nombre d'actions
Exercice clos le 31 décembre 2012	3 153 550
Conversion des obligations convertibles "OC A & B"	431 034
Compensation des intérêts obligataires	83 750
Conversion des obligations convertibles "Recordati"	431 034
Conversion BSA	1 900
Emission des actions nouvelles suite à l'introduction sur Euronext	1 440 584
Nombre d'actions au 31 décembre 2013	5 541 852

Les frais d'introduction sur le marché réglementé ont été imputés sur la Prime d'Émission.

Résultat de base par action et résultat dilué par action

en euros	31.12.2013	31.12.2012 (publié)
Résultat net	(8 144 721)	(2 172 035)
Nombre d'actions pondéré de la période	4 686 150	315 355
Résultat de base par action	(1,74)	(6,89)
Résultat net retraité	(6 296 879)	(1 638 422)
Effet dilutif des conversions d'obligations et exercice de droit de souscription	204 150	160 067
Résultat dilué par action	(1,74)	(6,89)

Effet dilutif des opérations sur capital :

	Publié 2012	Retraitement suite aux opération sur capital	Proforma 2012
Nombre moyen pondéré d'action	315 355	x10	3 153 550
Nombre moyen pondéré d'action après dilution	(6,89)		(0,69)

7.8 Provisions pour risques et charges

Les provisions pour risques et charges se décomposent de la manière suivante

en euros	31.12.2013	31.12.2012
Provisions IDR	117 144	97 098
Provisions pour litiges	-	106 665
Provisions pour risques et charges	117 144	203 763

Le régime applicable chez ERYTECH Pharma est défini par la convention collective de l'industrie pharmaceutique.

Comme cela a été précisé dans la Note 5.14, la société a opté pour la comptabilisation des écarts actuariels en autres éléments du résultat global. Les engagements de retraite ne sont pas couverts par des actifs de régime. La part de la provision dont l'échéance est inférieure à un an est non significative.

Les hypothèses de calcul pour l'évaluation de la provision concernant les salariés sont les suivantes:

	31.12.2013	31.12.2012
Taux d'actualisation	3,17%	2,69%
Augmentation des salaires	3%	3%
Taux de contribution sociale	Non cadre 47% Cadre 55%	Non cadre 47% Cadre 55%
Age de départ à la retraite	65 - 67 ans	65 ans
Table de mortalité	INSEE 2013	INSEE 2012

La ventilation des provisions est la suivante :

en euros	31.12.2013	31.12.2012
Provisions pour engagement de retraite	117 144	97 098
Provisions - part à plus d'un an	117 144	97 098
Autres provisions pour risques	-	106 665
Provisions - part à moins d'un an	-	106 665

7.9 Endettement

Endettement par nature

en euros	31.12.2013	31.12.2012
Dettes financières liées aux crédits baux	303 217	158 649
Découverts bancaires	0	0
Avances conditionnées	693 669	759 953
Obligations convertibles	0	10 151 228
Emprunts	15 000	30 000
Dettes financières	1 011 886	11 099 830

Endettement par maturité

en euros	2013		
	Montants dus		TOTAL
	A moins d'un an	A plus d'un an	
Emprunts	15 000		15 000
Avances conditionnées	144 502	549 167	693 669
Dettes financières liées aux crédits baux	82 841	220 376	303 217
Obligations convertibles	0	0	0
Découverts bancaires			
Total emprunts	242 343	769 543	1 011 886

en euros	2012		
	Montants dus		TOTAL
	A moins d'un an	A plus d'un an	
Emprunts	15 000	15 000	30 000
Avances conditionnées	115 000	644 953	759 953
Dettes financières liées aux crédits baux	84 933	73 716	158 649
Obligations convertibles	4 412 453	5 738 775	10 151 228
Découverts bancaires			
Total emprunts	4 627 386	6 472 444	11 099 830

Toutes les obligations convertibles ont été converties lors de l'introduction en bourse de la société en mai 2013.

7.9.1 Avances remboursables

Les avances conditionnées auprès des collectivités publiques font l'objet de contrats avec OSEO. La Société bénéficie de trois contrats d'avances remboursables avec OSEO Innovation. Ces avances ne portent pas intérêt et sont remboursables à 100% (valeur nominale) en cas de succès technique et/ou commercial.

Dans le référentiel IFRS, le fait que l'avance remboursable ne supporte pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que la Société a bénéficié d'un prêt à taux zéro, soit plus favorable que les conditions de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée au taux sans risque (OAT 10 ans) majoré d'un spread de crédit estimé est considérée comme une subvention perçue de l'État. Ces subventions sont étalées sur la durée estimée des projets financés par ces avances.

La part à plus d'un an des avances conditionnées est enregistrée en dettes financières - part non courante, tandis que la part à moins d'un an est enregistrée en dettes financières - part courante.

Depuis sa création, la Société a bénéficié de 3 aides remboursables sous certaines conditions de la part d'OSEO dont les principaux termes sont présentés ci-après :

- OSEO INNOVATION

La première aide, accordée par OSEO INNOVATION, d'un montant total de 735 000 euros, concerne le programme ayant pour objet le "développement d'un nouveau traitement contre le cancer du pancréas par l'administration de globules rouges allogéniques incorporant la L-Asparaginase".

Cette aide est distribuée en 3 phases:

- 294 000 euros après la signature de l'accord (versés en 2008)
- 294 000 euros sur appels de fonds (versés en 2010)
- solde à l'achèvement des travaux après constat de fin de programme par OSEO (versés en 2011)

Le remboursement de cette avance conditionnée s'effectuera selon un échéancier défini qui prendra fin au plus tard le 30/06/2016.

La Société s'est engagée à rembourser la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :

- 100 000 euros au plus tard au 30 juin 2013
- 150 000 euros au plus tard au 30 juin 2014
- 225 000 euros au plus tard au 30 juin 2015
- 260 000 euros au plus tard au 30 juin 2016

- OSEO FEDER

La seconde aide, accordée par OSEO FEDER, qui prévoyait un montant total de 135 000 euros, concerne le programme ayant pour objet la "validation préclinique de l'encapsulation d'ARN interférents à visée thérapeutique dans des globules rouges, notamment pour limiter l'inflammation du foie cirrhotique et/ou prévenir le développement de carcinomes hépatocellulaires".

Cette aide prévoyait une distribution en 4 phases:

- 40 500 euros après la signature de l'accord (versés en 2009)
- 40 500 euros sur appels de fonds (versés en 2010)
- 27 000 euros sur appels de fonds
- solde à l'achèvement des travaux après constat de fin de programme par OSEO

La société aura reçu 81 000 euros de la part d'OSEO/FEDER sur ce programme. Dans la mesure où les travaux correspondant à l'aide FEDER sont aujourd'hui terminés, la Société ne percevra pas les deux derniers versements de 27 Keuros.

Le remboursement de cette avance conditionnée s'effectuera selon un échéancier défini qui prendra fin au plus tard le 30 septembre 2015.

La Société s'est engagée à rembourser la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :

- 7 500 euros au plus tard au 30 septembre 2013
- 7 500 euros au plus tard au 31 décembre 2013
- 7 500 euros au plus tard au 31 mars 2014
- 7 500 euros au plus tard au 30 juin 2014
- 9 250 euros au plus tard au 30 septembre 2014
- 9 250 euros au plus tard au 31 décembre 2014
- 9 250 euros au plus tard au 31 mars 2015

- 9 250 euros au plus tard au 30 juin 2015
- 14 000 euros au plus tard au 30 septembre 2015

- OSEO / TEDAC :

La troisième aide, accordée par OSEO dans le cadre du projet TEDAC est d'un montant total de 4 895 052 euros. Cette aide est distribuée à l'achèvement d'étapes clefs successives:

- 62 607 euros après la signature de l'accord (versés en 2012)
- le reste par appels de fonds en fonction des étapes clefs.

La société s'engage à rembourser à OSEO dans un premier temps :

- a) la somme de 5 281 000 euros dès l'atteinte d'un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal ou supérieur à 10 millions d'euros, selon l'échéancier suivant :
 - 500 000 euros au plus tard au 30 juin de la première année d'obtention de ce chiffre d'affaires cumulé,
 - 750 000 euros au plus tard au 30 juin de la deuxième année
 - 1 500 000 euros au plus tard au 30 juin de la troisième année
 - 2 531 000 euros au plus tard au 30 juin de la quatrième année.
- b) et le cas échéant une annuité égale à 50% du produit généré par la cession des titres de propriété intellectuelle issus du projet, dans la limite d'un remboursement total de 5.3 M€.

Dans un deuxième temps, dès lors que le chiffre d'affaire cumulé atteint 60 000 000 euros, la société s'engage à verser à OSEO la somme de 2,5% du chiffre d'affaires généré par l'exploitation des produits issus du projet, dans la limite d'un remboursement total de 15 M€ sur 15 ans.

7.9.2 Obligations convertibles

en nombre d'obligation convertible	31.12.2013	31.12.2012
Indivest Partners	-	2 000 000
Auriga Partners	-	2 000 000
Recordati Orphan Drugs	-	5 000 000
Total	-	9 000 000

Toutes les obligations convertibles ont été converties lors de l'introduction en bourse de la société en mai 2013.

7.10 Autres passifs

en euros	31.12.2013	31.12.2012
Autres passifs non courants		
Dettes fiscales et sociales	815 617	361 257
Produits constatés d'avance	648 854	943 004
Autres dettes	347 388	164 201
Autres passifs courants	1 811 859	1 468 462

7.11 Parties liées

Au titre de l'exercice 2013

en euros	Rémunération brute totale	Partie fixe	Partie variable ou exceptionnelle	Avantage en nature (hors GSC)	Jetons de présence nets	Honoraires, hors débours	Régime facultatif chômage GSC
Gil BEYEN	164 736	164 736	-	-	-	-	-
Gil BEYEN bvba	87 500					87 500	
Pierre-Olivier GOINEAU	251 007	165 771	75 000	4 351	-		5 885
Yann GODFRIN	251 110	164 996	75 000	5 229	-		5 885
Jérôme BAILLY	62 644	55 293	5 000	2 351	-		-
Galenos sprl *	5 250					5 250	
Sven ANDREASSON	12 958				12 958		
Philippe ARCHINARD	13 083				13 083		
Marc BEER	8 333				8 333		
Auriga Partners	120 000					120 000	
Idinvest Partners	120 000					120 000	

* société contrôlée par M. Sven Andreasson

Au titre de l'exercice 2012

en euros	Rémunération brute totale	Partie fixe	Partie variable ou exceptionnelle	Avantage en nature (hors GSC)	Jetons de présence nets	Régime facultatif de retraite ou chômage
Gil Beyen bvba **	393 900	152 400	241 500			
Pierre-Olivier Goineau	185 648	115 737	60 000	4 187		5 885 *
Yann Godfrin	185 678	115 483	60 000	4 471		5 885 *
Jérôme Bailly	59 187	59 187				
Galenos sprl ***					6 375	
Bruce Lennart					17 100	
Alain Maiore					9 375	
Philippe Archinard					7 000	
Marc Beer					7 250	

* contrat d'assurance chômage avec l'association pour la Garantie Sociale des Chefs et Dirigeants d'Entreprise (GSC)

** les montants indiqués correspondent aux honoraires payés à Gil Beyen BVBA, hors débours

*** société contrôlée par M. Sven Andreasson, les montants indiqués correspondent aux honoraires payés, hors débours

La société n'a pas d'autres transactions avec des parties liées.

7.12 Instruments financiers inscrits au bilan et effet sur le résultat

en euros au 31.12.2013	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti
Actifs financiers	82 908		82 908	
Autres actifs courants	1 700 874		1 700 874	
Trésorerie et équivalents de trésorerie	15 112 523	15 112 523		
Total actifs financiers	16 896 305	15 112 523	1 783 782	-
Passifs financiers - Part à plus d'un an	730 545			730 545
Passifs financiers - Part à moins d'un an	281 341			281 341
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 421 436			1 421 436
Total	2 433 322	-	-	2 433 322

en euros 31.12.2012	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti
Actifs financiers	79 670		79 670	
Autres actifs courants	1 147 516		1 147 516	
Trésorerie et équivalents de trésorerie	7 875 115	7 875 115		
Total actifs financiers	9 102 301	7 875 115	1 227 186	-
Passifs financiers - Part à plus d'un an	6 472 444	5 738 775		733 669
Passifs financiers - Part à moins d'un an	4 627 386	4 412 453		214 933
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 274 244			1 274 244
Total	12 374 074	10 151 228	-	2 222 846

8. GESTION DES RISQUES DE MARCHE

Risque de change

La Société utilise l'euro comme devise de référence dans le cadre de ses activités d'information et de communication financière. Cependant, une part significative, de l'ordre de 10% des dépenses d'exploitation, est libellée en dollars américains (bureau de représentation à Philadelphie, collaborations en matière de production de lots cliniques avec l'American Red Cross, consultants en « Business Development », consultants pour élaboration d'essais cliniques aux États-Unis, collaborations diverses autour de tests et de projets cliniques aux États-Unis).

À ce jour, la Société n'a pas opté pour des techniques actives de couverture, et n'a pas eu recours à des instruments financiers dérivés à cette fin. Des fluctuations de change défavorables entre l'euro et le dollar difficilement prévisibles pourraient affecter la situation financière de la Société.

La dépendance va augmenter car la société va mener des essais cliniques aux USA et à plus long terme vendre sur ce marché. La société optera pour des techniques de couverture de change.

Les dépenses en US Dollars se sont élevées à 556 547 \$ lors de l'exercice comptable 2013. Les contrevaleurs enregistrées en comptabilité se sont élevées à 420 094 euros au gré des saisies des factures et des fluctuations de cours. Ce qui représente une parité moyenne annuelle de 1,324 \$ pour 1€.

Les écarts de change ne sont pas significatifs sur les périodes présentées.

Risque de liquidité

Cf paragraphe 4.

Les flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles de la Société ont été respectivement de +0,6 millions d'euros au 31 décembre 2012 et -7,3 millions d'euros au 31 décembre 2013.

Les échéances contractuelles résiduelles des passifs financiers s'analysent comme suit (y compris les paiements d'intérêts) :

en euros	2013			
	Valeur comptable	Flux de trésorerie contractuels		
		Total	A moins d'1 an	1 an à 5 ans
Emprunts	15 000	(15 000)	(15 000)	-
Avances conditionnées	693 669	(701 000)	(115 000)	(586 000)
Dettes financières liées aux crédits baux	303 217	(303 217)	(82 841)	(220 376)
Obligations convertibles	-	-	-	-
Découverts bancaires	-	-	-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 421 436	(1 421 436)	(1 421 436)	
Total	2 433 322	(2 440 653)	(1 634 277)	(806 376)

Toutes les obligations convertibles ont été converties lors de l'introduction en bourse de la société en mai 2013.

en euros	2012			
	Valeur comptable	Flux de trésorerie contractuels		
		Total	A moins d'1 an	1 an à 5 ans
Emprunts	30 000	(30 000)	(15 000)	(15 000)
Avances conditionnées	759 953	(816 000)	(115 000)	(701 000)
Dettes financières liées aux crédits baux	158 649	(158 649)	(84 933)	(73 716)
Obligations convertibles	10 151 228	(9 000 000)		(9 000 000)
Découverts bancaires				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 274 244	(1 274 244)	(1 274 244)	
Total	12 374 074	(11 278 893)	(1 489 177)	(9 789 716)

Les 9 M€ de flux de trésorerie contractuels correspondent aux flux de trésorerie sur les obligations convertibles détenues par des fonds d'Idinvest Partners et par Auriga Venture III (valeur nominale de 4 M€, prime de non conversion de 2 M€ et intérêts dus à échéance 3 M€).

9. ENGAGEMENTS HORS BILAN

Essais cliniques

Les frais liés aux essais cliniques sont constatés en charges au fur et à mesure de leur engagement.

Un patient inclus entraîne l'obligation pour ERYTECH d'engager certains coûts que l'étude se poursuive ou non et ce en plus des charges déjà engagées. Dès lors qu'un patient est recruté, la société comptabilise une provision pour couvrir tous les coûts engagés pour poursuivre l'essai clinique à horizon d'un an.

Le reste des coûts engagés pour mener jusqu'à la fin l'essai clinique (patients non encore recrutés) fait l'objet d'un suivi en hors bilan.

31/12/2013

Nom essai clinique	FNP TTC	Engagement contractuel ERYTECH		Commentaire
		Certain FNP	Incertain (hors bilan HT)	
2007/04	0	0	0	Etude terminée
2008/02	0	0	0	Etude terminée
2009/06	347	0	0	Recrutement terminé
2012/09	0	0	0	Recrutement non commencé
2012/10	0	0	0	Recrutement non commencé
2013/03	0	0	0	Recrutement non commencé
	FNP 347		HB 0	

31/12/2012

Nom essai clinique	FNP	Engagement contractuel Erytech		Commentaire
		Certain FNP	Incertain (hors bilan HT)	
2007/04	95	0	0	Recrutement terminé
2008/02	0	0	0	Terminée
2009/06	68	0	534	Estimé fin de projet 1566 K€ ht
	FNP 163		HB 534	

Les engagements hors bilan au titre des locations simples s'élèvent à 427 K€ et correspondent essentiellement à la location des bâtiments. Les échéances de ces charges sont les suivantes :

Inférieures à 1 an : 156 K€

Comprises entre 1 an et 5 ans : 271 K€

Supérieures à 5 ans : 0 K€

10. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Sur l'exercice 2013, les honoraires du commissaire aux comptes payés sur l'exercice s'élèvent à :

- dans le cadre de sa mission légale : 69 750 euros hors débours,
- au titre d'audit de prestations de services entrant dans les diligences directement liées telles que définies par les normes d'exercice professionnel : 1 800euros.

20.2. RAPPORTS DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES SOCIAUX ÉTABLIS EN NORMES IFRS POUR L' EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2013

(Les comptes sociaux établis en normes IFRS pour l'exercice 2012 ont fait l'objet d'un rapport des commissaires aux comptes dans la Section 20 du Document de base enregistré le 17 avril 2013 par l'AMF sous le N°13-166)

Erytech Pharma S.A.

Siège social : 60 avenue Rockefeller - Bâtiment Adénine - 69008 Lyon

Capital social : €.555 895

Rapport d'audit du commissaire aux comptes sur les comptes retraités selon les normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union européenne pour les exercices clos le 31 décembre 2013

Au Conseil d'administration,

En notre qualité de commissaire aux comptes de Erytech Pharma S.A. et en réponse à votre demande, nous avons effectué un audit des comptes retraités selon les normes IFRS telles qu'adoptées dans l'Union européenne de la société Erytech Pharma S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2013, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Ces comptes retraités ont été établis sous la responsabilité du conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes retraités selon les normes IFRS ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

A notre avis, les comptes retraités selon les normes IFRS présentent sincèrement, dans tous leurs aspects significatifs et au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, le patrimoine et la situation financière de la société au 31 décembre 2013, ainsi que le résultat de ses opérations pour l'exercice écoulé.

Lyon, le 28 avril 2014

KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne

Gaël Dhalluin
Associé

20.3. INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES RELATIVE AUX COMPTES IFRS

20.3.1 Paiements fondés sur des actions (IFRS 2)

L'évaluation des bons de souscription selon IFRS 2 a été réalisée en utilisant le modèle de Black & Scholes. Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des attributions 2012 et 2013 sont les suivantes :

- Le taux sans risque retenu est basé sur la courbe des taux d'obligations d'Etat zéro-coupon aux dates d'octroi de maturité correspondant à la maturité attendue des plans. Ce taux sans risque est de 0,55% pour 2013 et de 0,20% à 0,58% pour 2012.
- Nous avons retenu l'hypothèse qu'il n'y aura pas de versement de dividendes,
- La volatilité a été déterminée sur la base de volatilités historiques observées sur un panel de 7 entreprises comparables. Elle est de 39% pour 2013 et de 41% pour 2012.
- Le cours du sous-jacent pour 2013 est le cours de bourse de la société à la date d'attribution (10€27), Pour 2012 le sous-jacent était basé sur la dernière valorisation de la société disponible. Il était de 73,62€ (ramené à 7,362€ lors de la division des actions par 10).
- Les bons étant exerçables à tout moment en 2013, une maturité de 3,4 ans a été retenue dans l'évaluation, correspondant à une date médiane entre la date d'octroi et la date de caducité des bons. Pour 2012 la maturité attendue était de 2,1 ans compte tenu des anticipations concernant une introduction en bourse.

Les BSA et BSPCE attribués en 2013 sont immédiatement acquis, d'où la comptabilisation de l'intégralité de leur juste valeur en charge de l'exercice. La charge IFRS 2 comptabilisée sur 2013 est de 580 620 € et de 66 266 € pour 2012.

En conséquence, les tableaux présentés au point 6.3 de l'annexe des comptes IFRS peuvent être reformulés ainsi pour une meilleure compréhension :

BSPCE :

en nbre / euros	Solde 2012	attribués 2013	exercés 2013	Solde 2013	Juste valeur (42,58 €) *
	en nombre				en valeur
Coûts de propriété intellectuelle	100	175	-	275	7 452
Etudes Cliniques	553	940	-	1 493	40 025
Frais de recherche et développement	3 278	3 190	-	6 468	135 830
Frais de structure et généraux	3 503	8 872	-	12 375	377 770
Total	7 434	13 177	-	20 611	561 077

* La colonne « Juste valeur » correspond à la juste valeur en date d'attribution des attributions 2013.

BSA :

en nbre / euros	Solde 2012	attribués 2013	exercés 2013	Solde 2013	Juste valeur (42,58 €) *
	en nombre				en valeur
Frais de structure et généraux	3 566	459	1 900	2 125	19 544
Total	3 566	459	1 900	2 125	19 544

* La colonne « Juste valeur » correspond à la juste valeur en date d'attribution des attributions 2013.

Types de titres	BSPCE ₂₀₁₂	BSA ₂₀₁₂
-----------------	-----------------------	---------------------

Nombre de bons que la Société est autorisée à émettre	45.050	
Nombre de bons attribués cumul 2012 / 2013	20.611	4.025
Nombre de bons exercés	0	1.900
Date de l'assemblée générale	21-mai-12	
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	€7,36	
Date limite d'exercice des bons	20-mai-2020	
Parité	1 bon pour 10 actions	
Conditions générales d'exercice	<p>En cas de survenance d'une opération ferme et définitive de première cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché boursier réglementé ou non, français ou de l'Union européenne ou une bourse de valeurs étrangères; les titulaires de bons ne pourront exercer leurs bons :</p> <p>(i) qu'en en une seule fois ou</p> <p>(ii) en plusieurs fois dans les limites de deux fois par an et d'au moins 100 bons.</p> <p>En cas de survenance de l'une des opérations suivantes :</p> <p>(i) acceptation par les actionnaires représentant soixante six virgule soixante sept pour cent (66,67%) au moins des titres composant le capital de la Société d'une offre ferme et définitive de rachat portant sur le contrôle (au sens de l'article L.233-3 du Code de commerce) de la Société ;</p> <p>(ii) la conclusion d'un traité de fusion prévoyant l'absorption de la Société ; les titulaires de bons pourront exercer la totalité de leurs bons.</p> <p>Les titres auxquels les bons donneront droit sont des actions ordinaires.</p> <p>Chaque bon donnera droit à dix (10) actions du capital social de la Société. Les actions nouvelles résultant de l'exercice des BSPCE feront l'objet de demandes périodiques d'admission aux négociations sur le marché réglementé NYSE Euronext.</p> <p>Les titres auxquels les bons donneront droit sont des actions ordinaires. Chaque bon donnera droit à dix (10) actions du capital social de la Société.</p> <p>Les actions nouvelles résultant de l'exercice des BSPCE feront l'objet de demandes périodiques d'admission aux négociations sur le marché réglementé NYSE Euronext.</p>	
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être émises	431.500	

L'AGE du 21 mai 2012 a constaté en première résolution que la totalité des BSA et BSPCE émis préalablement à ce jour par la société (à l'exception des BSA-A Full Ratchet) sont purement et simplement annulés. Cette même AGE a statué en seconde résolution la décision d'émettre de nouveaux BSA et BSPCE.

Le 7 mai 2013, les BSA-A Full Ratchet ont été annulés dans le cadre de l'introduction en bourse de la société.

A fin 2013, les bons de souscriptions se décomposent ainsi :

Référence BSA / BSPCE	Référence AGE	Parité	Période d'exercice	Nombre de titres que la Société peut émettre	attribution	exercice	Nombre de titres restant à attribuer
BSPCE 2012	21/05/2012	1 titre = 10 actions	20/05/2020	33 788	20 611	-	13 177
BSA 2012	21/05/2012	1 titre = 10 actions	20/05/2020	11 263	4 025	1 900	7 238
Total				45 051	24 636	1 900	20 415

20.3.2 Présentation des subventions dans le tableau de flux de trésorerie

Le Crédit d'Impôt Recherche (CIR) est comptabilisé en subvention selon le référentiel IFRS.

A ce titre, la Société a reclassé le produit de CIR 2013 s'élevant à 1,3 M€ dans la ligne « Subvention d'exploitation » dans le tableau des flux de trésorerie (TFT) présenté au chapitre 20.1.

Pour autant, la Société n'avait pas adopté la même méthode de présentation pour les comptes 2012. Le produit de CIR avait été présenté dans la ligne « Variation du besoin en fonds de roulement de l'activité ». La colonne comparative n'a pas été retraitée.

L'encaissement en 2013 du CIR 2012 préalablement constaté en créance au 31/12/2012 pour un montant de 0,8 M€ figure quant à lui sur la ligne de variation du besoin en fonds de roulement (conformément à la présentation appliquée en 2012).

Si la Société avait présenté le produit de CIR 2012 de la même manière qu'en 2013, le Flux net de Trésorerie généré par l'activité 2012 aurait été le suivant :

(en euros)	31.12.2013 (12 mois)	31.12.2012 (12 mois)
Résultat net	(8 144 721)	(2 172 035)
Charges (produits) sans incidence sur la trésorerie		
- Dotations (reprises) aux amortissements et provisions sur actifs non courants	286 962	292 088
- Dotations (reprises) aux amortissements et provisions sur actifs courants	(106 665)	
- Charges (produits) au titre des paiements en actions	580 621	66 266
- Quote part de subvention reprise en résultat		1 039
- Plus ou moins values de cession		
Subventions d'exploitation	(1 660 806)	302 772
Coût de l'endettement financier net	1 119 787	1 078 586
Charge d'impôt (exigible et différé)	(40 018)	7 637
Capacité d'autofinancement avant résultat financier et impôt	(7 964 840)	(423 647)
Impôts versés		
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	1 491 607	1 045 049

20.3.3 Parties liées - complément relatif au paiement fondé sur des actions

Les rémunérations présentées en note annexe 7.11 des comptes IFRS n'incluent pas la valorisation des bons attribués aux principaux dirigeants.

Le tableau peut être complété des informations suivantes :

Au titre de l'exercice 2013 :

<i>en euros</i>	Bons attribués en 2013	Bons exercés en 2013	Juste valeur des bons attribués en 2013
	en nombre		en valeur
Gil BEYEN	5 632	-	239 811 €
Pierre-Olivier GOINEAU	2 515	-	107 089 €
Yann GODFRIN	2 515	-	107 089 €
Jérôme BAILLY	515	-	21 929 €
Sven ANDREASSON	255	-	10 858 €
Philippe ARCHINARD	153	-	6 515 €
Marc BEER	51	1 084	2 172 €
Alain MAIORE	-	816	- €
TOTAL	11 636	1 900	495 461

Au titre de l'exercice 2012 :

<i>en euros</i>	Bons attribués en 2012	Bons exercés en 2012	Juste valeur des bons attribués en 2012
	en nombre		en valeur
Gil BEYEN	-	-	- €
Pierre-Olivier GOINEAU	2 478	-	- €
Yann GODFRIN	2 478	-	- €
Jérôme BAILLY	428	-	5 250 €
Sven ANDREASSON	1 033	-	12 332 €
Philippe ARCHINARD	684	-	7 271 €
Marc BEER	1 033	-	8 240 €
Alain MAIORE	816	-	14 443 €
TOTAL	8 950	-	47 536 €

20.4. COMPTES SOCIAUX ÉTABLIS (NORMES FRANÇAISES) POUR LES EXERCICES CLOS LES 31 DÉCEMBRE 2012 ET 2013

BILAN ACTIF

Bilan Actif

Période du 01/01/13 au 31/12/13

ERYTECH PHARMA

RUBRIQUES	BRUT	Amortissements	Net (N) 31/12/2013	Net (N-1) 31/12/2012
CAPITAL SOUSCRIT NON APPELÉ				
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
Frais d'établissement				
Frais de développement				
Concession, brevets et droits similaires	109 177	94 900	14 277	29 593
Fonds commercial				
Autres immobilisations incorporelles				
Avances et acomptes sur immobilisations incorporelles				
TOTAL immobilisations incorporelles :	109 177	94 900	14 277	29 593
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
Terrains				
Constructions				
Installations techniques, matériel et outillage industriel	337 674	308 028	29 646	36 474
Autres immobilisations corporelles	1 011 123	567 544	443 579	509 067
Immobilisations en cours	20 000		20 000	40 000
Avances et acomptes				
TOTAL immobilisations corporelles :	1 368 797	875 572	493 225	585 541
IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES				
Participations évaluées par mise en équivalence				
Autres participations				
Créances rattachées à des participations				
Autres titres immobilisés				
Prêts				
Autres immobilisations financières	682 481	100 607	581 873	79 670
TOTAL immobilisations financières :	682 481	100 607	581 873	79 670
ACTIF IMMOBILISÉ	2 160 455	1 071 080	1 089 375	694 804
STOCKS ET EN-COURS				
Matières premières et approvisionnement	138 238		138 238	115 983
Stocks d'en-cours de production de biens				
Stocks d'en-cours production de services				
Stocks produits intermédiaires et finis				
Stocks de marchandises				
TOTAL stocks et en-cours :	138 238		138 238	115 983
CRÉANCES				
Avances, acomptes versés sur commandes	429		429	
Créances clients et comptes rattachés	87 192		87 192	
Autres créances	1 716 965		1 716 965	998 675
Capital souscrit et appelé, non versé				
TOTAL créances :	1 804 586		1 804 586	998 675
DISPONIBILITÉS ET DIVERS				
Valeurs mobilières de placement				1 000 000
Disponibilités	15 112 523		15 112 523	6 875 115
Charges constatées d'avance	101 067		101 067	148 841
TOTAL disponibilités et divers :	15 213 590		15 213 590	8 023 956
ACTIF CIRCULANT	17 156 414		17 156 414	9 138 614
Frais d'émission d'emprunts à étaler				1 484 932
Primes remboursement des obligations				
Écarts de conversion actif				
TOTAL GÉNÉRAL	19 316 869	1 071 080	18 245 790	11 318 350

BILAN PASSIF**Bilan Passif**

Période du 01/01/13 au 31/12/13

ERYTECH PHARMA

RUBRIQUES	Net (N) 31/12/2013	Net (N-1) 31/12/2012
SITUATION NETTE		
Capital social ou individuel dont versé 555 895	555 895	315 355
Primes d'émission, de fusion, d'apport, ...	42 335 338	17 767 715
Écarts de réévaluation dont écart d'équivalence		
Réserve légale		
Réserves statutaires ou contractuelles		
Réserves réglementées		
Autres réserves		
Report à nouveau	(22 295 938)	(20 284 544)
Résultat de l'exercice	(6 478 994)	(2 011 394)
TOTAL situation nette :	14 116 301	(4 212 868)
SUBVENTIONS D'INVESTISSEMENT		
PROVISIONS RÉGLEMENTÉES		
CAPITAUX PROPRES	14 116 301	(4 212 868)
Produits des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées	763 607	878 607
AUTRES FONDS PROPRES	763 607	878 607
Provisions pour risques		106 665
Provisions pour charges		
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES		106 665
DETTES FINANCIÈRES		
Emprunts obligataires convertibles		11 000 000
Autres emprunts obligataires		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	15 000	30 000
Emprunts et dettes financières divers		773 240
TOTAL dettes financières :	15 000	11 803 240
AVANCES ET ACOMPTES RECUS SUR COMMANDES EN COURS		
DETTES DIVERSES		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 524 652	1 274 243
Dettes fiscales et sociales	829 988	361 257
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Autres dettes	347 388	164 201
TOTAL dettes diverses :	2 702 028	1 799 701
PRODUITS CONSTATÉS D'AVANCE	648 854	943 004
DETTES	3 365 881	14 545 945
Ecarts de conversion passif		
TOTAL GÉNÉRAL	18 245 790	11 318 349

Compte de Résultat (première partie)

Compte de Résultat (Première Partie)

Période du 01/01/13 au 31/12/13

ERYTECH PHARMA

RUBRIQUES	France	Export	Net (N) 31/12/2013	Net (N-1) 31/12/2012
Ventes de marchandises Production vendue de biens Production vendue de services	483 964		483 964	
Chiffres d'affaires nets	483 964		483 964	
Production stockée Production immobilisée Subventions d'exploitation Reprises sur amortissements et provisions, transfert de charges Autres produits			294 150 133 225 464	(80 845) 39 957 5 000 006
PRODUITS D'EXPLOITATION			911 804	4 959 118
CHARGES EXTERNES				
Achats de marchandises [et droits de douane] Variation de stock de marchandises Achats de matières premières et autres approvisionnement Variation de stock [matières premières et approvisionnement] Autres achats et charges externes			578 915 (22 255) 4 308 504	275 364 (17 923) 3 604 775
TOTAL charges externes :			4 865 164	3 862 216
IMPOTS, TAXES ET VERSEMENTS ASSIMILÉS			38 114	38 743
CHARGES DE PERSONNEL				
Salaires et traitements Charges sociales			2 475 736 1 192 720	1 718 300 827 736
TOTAL charges de personnel :			3 668 456	2 546 035
DOTATIONS D'EXPLOITATION				
Dotations aux amortissements sur immobilisations Dotations aux provisions sur immobilisations Dotations aux provisions sur actif circulant Dotations aux provisions pour risques et charges			152 578	167 990 106 665
TOTAL dotations d'exploitation :			152 578	274 655
AUTRES CHARGES D'EXPLOITATION			43 325	133 883
CHARGES D'EXPLOITATION			8 767 638	6 855 532
RÉSULTAT D'EXPLOITATION			(7 855 834)	(1 896 414)

Compte de Résultat (seconde partie)

Compte de Résultat (Seconde Partie)

Période du 01/01/13 au 31/12/13

ERYTECH PHARMA

RUBRIQUES	Net (N) 31/12/2013	Net (N-1) 31/12/2012
RÉSULTAT D'EXPLOITATION	(7 855 834)	(1 896 414)
Bénéfice attribué ou perte transférée Perte supportée ou bénéfice transféré		
PRODUITS FINANCIERS		
Produits financiers de participation		
Produits des autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé		
Autres intérêts et produits assimilés	534 771	1 679
Reprises sur provisions et transferts de charges		
Différences positives de change	3 195	3 233
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement		2 279
	537 966	7 191
CHARGES FINANCIÈRES		
Dotations financières aux amortissements et provisions	100 607	400 000
Intérêts et charges assimilées	438 881	610 130
Différences négatives de change	2 700	10 218
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		
	542 188	1 020 348
RÉSULTAT FINANCIER	(4 222)	(1 013 158)
RÉSULTAT COURANT AVANT IMPÔTS	(7 860 056)	(2 909 572)
PRODUITS EXCEPTIONNELS		
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	27 829	15 492
Produits exceptionnels sur opérations en capital		81 000
Reprises sur provisions et transferts de charges		
	27 829	96 492
CHARGES EXCEPTIONNELLES		
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	13 423	10 428
Charges exceptionnelles sur opérations en capital		456
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions		
	13 423	10 885
RÉSULTAT EXCEPTIONNEL	14 406	85 608
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise Impôts sur les bénéfices	(1 366 656)	(812 570)
TOTAL DES PRODUITS	1 477 599	5 062 801
TOTAL DES CHARGES	7 956 593	7 074 195
BÉNÉFICE OU PERTE	(6 478 994)	(2 011 394)

Annexe au bilan avant répartition de l'exercice, se caractérisant par :

- total du bilan en euros :	18 245 789,54 euros
- chiffre d'affaires en euros :	483 964,28 euros
- résultat net comptable en euros :	(6 478 994,29 euros)

L'exercice a une durée de 12 mois, couvrant la période du 01/01/2013 au 31/12/2013.

Les notes et les tableaux présentés ci-après, font partie intégrante des comptes annuels.

1 FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE

La société s'est introduite en bourse, sur le marché réglementé EURONEXT, compartiment C. Le premier jour de cotation a eu lieu le 07 mai 2013. La société a décidé d'exercer la clause d'extension portant le montant de l'offre publique (hors compensation de créances) à 16,7 M€ auquel se rajoute le montant souscrit d'1 M€ au titre de la compensation de créances. La conversion d'obligations convertibles pour un total de 10 M€ dont 5 M€ de Recordati Oprhan Drugs a porté le total de l'opération à 27,8 M€.

Le prix applicable au placement global et à l'offre à prix ouvert a été fixé en milieu de fourchette, à 11,60euros.

L'intégralité des 1.524.334 actions nouvelles offertes dans le cadre de l'offre publique ont été souscrites et seront allouées de la manière suivante :

- Placement global : 1.157.989 actions allouées aux investisseurs institutionnels (soit 80,4% du nombre total des actions émises) ;
- Offre à prix ouvert : 282.595 actions allouées au public (soit 19,6% du nombre total des actions émises).
- Compensation de créances : création de 83.750 actions additionnelles.

Sur la base d'un total de 5.539.952 actions à admettre aux négociations et d'une valeur de 11,60 euros par titre, la capitalisation boursière d'ERYTECH s'élève à 64,3 M€ environ à l'issue de l'opération.

L'introduction en bourse a généré la conversion des obligations détenues par les fonds IDinvest et Auriga Partners ainsi que celles de Recordati. Les intérêts courus des obligations détenues par les fonds ont également été convertis en actions (les obligations de Recordati n'ayant pas de coupon). L'introduction sur Euronext a amené également la société à annuler les instruments anti-dilutifs tels que les BSA Full-Ratchet.

Au cours de l'exercice 2013, deux nouveaux plans de bons de souscription (un plan de BSA et un plan de BSPCE) ont été attribués.

Outre la transformation de la Société de la forme de SA à Directoire et Conseil de Surveillance, en SA à Conseil d'Administration (CA), il est à noter la nomination de Mr Gil BEYEN au titre de Président du Conseil d'Administration, par décision du CA du 6 mai 2013.

Mr GOINEAU étant nommé Vice-Président du CA par la même délibération, en sus de sa nomination au titre de Directeur Général Délégué.

2 EVENEMENTS SIGNIFICATIFS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Le cours de l'action de la Société a particulièrement monté en début 2014 jusqu'à franchir son cours d'introduction de 11,60 euros dès janvier. De ce fait, la Société et Bryan Garnier ont signé un avenant au contrat de liquidité afin de procéder à une reprise partielle des moyens affectés à hauteur de 400 000 euros en date du 25 mars 2014.

La Société a créé une filiale « Erytech Pharma, Inc » aux USA dont l'existence légale a commencé au 9 avril 2014.

La société n'a pas d'autres éléments significatifs postérieurs à la clôture.

3 CONTINUITÉ D'EXPLOITATION

La situation déficitaire historique de la société s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche et de développement de plusieurs années. Les conventions générales comptables ont été appliquées dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base :

- continuité de l'exploitation,
 - permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
 - indépendance des exercices,
- et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

4 PRINCIPE ET METHODES COMPTABLES

4.1 Principe et conventions générales

Les comptes de l'exercice ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables en vigueur en France dans le respect du principe de prudence et d'indépendance des exercices et en présumant la continuité d'exploitation.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du Code de commerce, du décret comptable du 29 novembre 1983, ainsi que des Règlements du CRC n° 2000-06, n° 2004-06 et n° 2002-10 relatifs à la réécriture du plan comptable général 2005.

4.2 Permanence des méthodes

Aucun changement de réglementation comptable ou de méthode comptable n'est intervenu au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

4.3 Autres principes comptables

Les principales autres méthodes utilisées sont les suivantes :

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'entrée ou à leur coût de revient.

Les frais de R&D sont comptabilisés selon la méthode suivante en phase de recherche :

- Aucune immobilisation incorporelle résultant de la recherche ne peut être comptabilisée,
- Les dépenses de recherche (ou la phase de recherche d'un projet interne) doivent être comptabilisées en charges lorsqu'elles sont encourues,
- L'immobilisation incorporelle est comptabilisée si, et seulement si, l'entreprise peut démontrer :
 - * la faisabilité technique,
 - * l'intention et la capacité d'achever l'immobilisation ou de la vendre,
 - * la façon dont l'immobilisation incorporelle génèrera des avantages économiques futurs probables,
 - * la disponibilité de ressources pour achever le développement, utiliser ou vendre l'immobilisation incorporelle,
 - * la capacité à évaluer de façon fiable les dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle ou au cours de son développement.

Le solde du poste Frais de recherche et développement est nul au bilan. En effet, tous les critères de comptabilisation en immobilisation n'ont pas été réunis, les dépenses correspondantes ont donc été maintenues en charges sur l'exercice.

IMMOBILISATIONS CORPORELLES

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires, hors frais d'acquisition des immobilisations) ou à leur coût de production.

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire ou dégressif en fonction de la durée de vie prévue :

- Concessions, logiciels, brevets	1 à 10 ans
- Installations techniques	3 à 10 ans
- Matériel et outillages industriel	1 à 5 ans
- Matériel de bureau et mobiliers	3 à 5 ans

PARTICIPATION, AUTRES TITRES IMMOBILISES, VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT

La valeur brute est constituée par le coût d'achat hors frais accessoires. Lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur brute, une provision pour dépréciation est constituée du montant de la différence.

STOCKS

Les stocks sont évalués suivant la méthode FIFO.

La valeur brute des marchandises et approvisionnements comprend le prix d'achat et les frais accessoires.

Les produits fabriqués sont valorisés au coût de production comprenant les consommations et les charges directes et indirectes de production, les amortissements des biens concourant à la production. Le coût de la sous-activité est exclu de la valeur des stocks.

Une provision pour dépréciation des stocks égale à la différence entre la valeur brute déterminée suivant les modalités indiquées ci-dessus et le cours du jour ou la valeur de réalisation déduction faite des frais proportionnels de vente, est effectuée lorsque cette valeur brute est supérieure à l'autre terme énoncé.

CREANCES

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale. Une provision pour dépréciation est pratiquée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptable.

OBLIGATIONS CONVERTIBLES

La méthode de comptabilisation des obligations convertibles est celle dite des " deux opérations distinctes ", à savoir l'emprunt obligataire prime de non conversion incluse est enregistré au passif du bilan, la prime de non conversion enregistrée à l'actif.

La prime de non conversion est ensuite amortie proportionnellement aux intérêts courus.

RECONNAISSANCE DES PRODUITS DE SUBVENTION

Le produit de subvention est comptabilisé dès qu'elle est octroyée lors de son encaissement.

Selon le principe de rattachement des charges aux produits, il est tenu compte du rythme des dépenses correspondantes et, le cas échéant, il est constaté une partie de la subvention en « Produits constatés d'avance » lorsque la convention d'octroi de la subvention prévoit explicitement les dépenses à effectuer de manière obligatoire. A contrario, un produit à recevoir est constaté lorsque les dépenses engagées permettent de constater une quote-part de subvention à recevoir.

La société constate donc un produit constaté d'avance correspondant à la fraction de la subvention reçue correspondante aux dépenses non réalisées.

AVANCES CONDITIONNEES

Les avances reçues de l'État comportent généralement une part en subventions dont le remboursement n'est pas requis, et une part remboursable en cas de succès technique ou commercial, classée en avances conditionnées.

Les avances conditionnées sont présentées au bilan dans la rubrique « Autres fonds propres » tant qu'il existe un doute quant au succès technique ou commercial.

ESSAIS CLINIQUES

Les frais liés aux essais cliniques sont constatés en charges au fur et à mesure de leur engagement.

Un patient inclus entraîne l'obligation pour Erytech d'engager certains coûts que l'étude se poursuive ou non et ce en plus des charges déjà engagées. Dès lors qu'un patient est recruté, la société comptabilise une provision pour couvrir tous les coûts engagés pour poursuivre l'essai clinique.

Le reste des coûts engagés pour mener jusqu'à la fin l'essai clinique (patients non encore recrutés) fait l'objet d'un suivi en hors bilan.

PROVISIONS

Une provision pour risques et charges est constatée dès qu'un élément du patrimoine a une valeur économique négative pour l'entité, qui se traduit par une obligation à l'égard d'un tiers 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.

TRANSACTIONS AVEC LES PARTIES LIEES QUI N'ONT PAS ETE CONCLUES AUX CONDITIONS NORMALES DE MARCHÉ

Aucune transaction de ce type n'a été conclue sur l'exercice.

ENGAGEMENT EN MATIERE DE PENSIONS ET RETRAITES

La société n'a signé aucun accord particulier en matière d'engagements de retraite. Ces derniers se limitent donc à l'indemnité conventionnelle de départ à la retraite. Aucune provision pour charge n'a été comptabilisée au titre de cet exercice.

La méthode retenue est la méthode des unités de crédits projetées (ou méthode du prorata des droits au terme).

Les hypothèses techniques utilisées sont les suivantes:

Age de départ à la retraite : 65-67 ans

Turnover moyen (non cadres), fort (cadres) et faible (dirigeant)

Évolution des salaires : cadres et non cadres à 3%, dirigeants à 1%

Table de mortalité INSEE 2013

Taux d'actualisation : taux IBOXX Corporates AA en décembre 2013 de 3,17%

Taux de charges patronales retenus : 47% (non cadres) et 55% (cadres et dirigeants).

CREDIT D'IMPOT POUR LA COMPETITIVITE ET L'EMPLOI (CICE)

Le crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi (CICE) est un avantage fiscal qui concerne les entreprises employant des salariés et équivaut à une baisse de leurs charges sociales.

Le CICE doit être imputé sur l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'année au cours de laquelle les rémunérations prises en compte pour le calcul du CICE ont été versées.

Suivant les recommandations de l'ANC, la Société comptabilise le CICE au crédit d'un sous-compte dédié du compte 64 « Charges de personnel ».

5 COMPLEMENT D'INFORMATION RELATIF AU BILAN

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Le montant des frais de recherche comptabilisés en charge sur l'exercice et non activés s'élèvent à 4 425 519 euros.

IMMOBILISATIONS FINANCIERES

La Société a conclu un contrat de liquidité avec la société Bryan Garnier afin de favoriser la liquidité de transactions et la régularité des cotations des titres, ainsi que d'éviter des décalages de cours non justifiés par la tendance du marché.

A cette fin, la société a porté un crédit au compte de liquidité à hauteur de 600 000 euros.

La société Bryan Garnier a fait état d'un portefeuille de titres Erytech Pharma au 31/12/2013 de 52 935 titres, valorisés au cours moyen de 9,43 euros, soit 498 965,31 euros (enregistrés en immobilisations financières).

La moins value latente correspondant à ces titres s'élève à 100 607,33 euros, portée en Provision pour dépréciation.

Le solde de trésorerie disponible au 31/12/2013 s'élève à 427,36 euros.

Les autres immobilisations financières sont constituées de dépôts & cautionnements à hauteur de 82 480,61 euros.

Les immobilisations financières sont donc résumées ainsi :

Intitulé	Solde
Depots Et Cautionnements	82 481 €
Autres Creances Immo	427 €
Actions Propres	<u>599 573 €</u>
Total General	682 481 €

Immobilisations

RUBRIQUES	Valeur brute début exercice	Augmentations par réévaluation	Acquisitions apports, création virements
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES			
Frais d'établissement et de développement			
Autres immobilisations incorporelles	100 168		9 009
TOTAL immobilisations incorporelles :	100 168		9 009
IMMOBILISATIONS CORPORELLES			
Terrains			
Constructions sur sol propre			
Constructions sur sol d'autrui			
Constructions installations générales			
Installations techniques et outillage industriel	318 097		19 577
Installations générales, agencements et divers	949 722		3 734
Matériel de transport			
Matériel de bureau, informatique et mobilier	25 041		32 627
Emballages récupérables et divers			
Immobilisations corporelles en cours	40 000		20 000
Avances et acomptes			
TOTAL immobilisations corporelles :	1 332 859		75 938
IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES			
Participations évaluées par mises en équivalence			
Autres participations			
Autres titres immobilisés			
Prêts et autres immobilisations financières	79 670		603 238
TOTAL immobilisations financières :	79 670		603 238

TOTAL GÉNÉRAL**1 512 698****688 184**

RUBRIQUES	Diminutions par virement	Diminutions par cessions mises hors service	Valeur brute fin d'exercice	Réévaluations légalés
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
Frais d'étab. et de développement				
Autres immobilisations incorporelles			109 177	
TOTAL immobilisations incorporelles :			109 177	
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Constructions installations générales				
Install. techn., matériel et out. industriels			337 674	
Inst. générales, agencements et divers			953 455	
Matériel de transport				
Mat. de bureau, informatique et mobil.			57 668	
Emballages récupérables et divers				
Immobilisations corporelles en cours	40 000		20 000	
Avances et acomptes				
TOTAL immobilisations corporelles :	40 000		1 368 797	
IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES				
Participations mises en équivalence				
Autres participations				
Autres titres immobilisés				
Prêts et autres immo. financières			682 481	
TOTAL immobilisations financières :			682 481	
TOTAL GÉNÉRAL	40 000		2 160 455	

Amortissements

SITUATIONS ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE				
IMMOBILISATIONS AMORTISSABLES	Montant début exercice	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
Frais d'étab. et de développement.				
Autres immobilisations incorporelles	70 575	24 325		94 900
TOTAL immobilisations incorporelles :	70 575	24 325		94 900
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Constructions installations générales				
Installations techn. et outillage industriel	281 623	26 405		308 028
Inst. générales, agencements et divers	444 512	95 726		540 238
Matériel de transport				
Mat. de bureau, informatique et mobil.	21 184	6 122		27 306
Emballages récupérables et divers				
TOTAL immobilisations corporelles :	747 319	128 253		875 572
TOTAL GÉNÉRAL	817 894	152 578		970 473

VENTILATIONS DES DOTATIONS AUX AMORTISSEMENTS DE L'EXERCICE			
IMMOBILISATIONS AMORTISSABLES	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES			
Frais d'établissement et de développement			
Autres immobilisations incorporelles		24 325	
TOTAL immobilisations incorporelles :		24 325	
IMMOBILISATIONS CORPORELLES			
Terrains			
Constructions sur sol propre			
Constructions sur sol d'autrui			
Constructions installations générales			
Installations techniques et outillage industriel		26 405	
Installations générales, agencements et divers		95 726	
Matériel de transport			
Matériel de bureau, informatique et mobilier		6 122	
Emballages récupérables et divers			
TOTAL immobilisations corporelles :		128 253	
Frais d'acquisition de titres de participations			
TOTAL GÉNÉRAL		152 579	

Variation Détaillée des Stocks et des En-Cours

RUBRIQUES	A la fin de l'exercice	Au début de l'exercice	Variation des stocks	
			Augmentation	Diminution
Marchandises				
Stocks revendus en l'état				
Marchandises				
Approvisionnement				
Stocks approvisionnement				
Matières premières	55 848	54 403	1 445	
Autres approvisionnements	82 391	61 580	20 810	
TOTAL I	138 238	115 983	22 255	
Production				
Produits intermédiaires				
Produits finis				
Produits résiduels				
TOTAL II				
Production en cours				
Produits				
Travaux				
Études				
Prestations de services				
TOTAL III				
PRODUCTION STOCKEE (ou déstockage de production)		II + III		

La ligne « autres approvisionnements » concerne le stock de produits dédiés à la production de lots à usages cliniques. L'augmentation de l'activité sur l'année 2013 a induit une forte augmentation du stock concerné.

État des Échéances des Créances et Dettes

ETAT DES CREANCES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
DE L'ACTIF IMMOBILISÉ			
Créances rattachées à des participations			
Prêts			
Autres immobilisations financières	682 481		682 481
TOTAL de l'actif immobilisé :	682 481		682 481
DE L'ACTIF CIRCULANT			
Clients douteux ou litigieux			
Autres créances clients	87 192	87 192	
Créance représent. de titres prêtés ou remis en garantie			
Personnel et comptes rattachés	(72 669)	(72 669)	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux			
État - Impôts sur les bénéfices	1 366 656	1 366 656	
État - Taxe sur la valeur ajoutée	217 928	217 928	
État - Autres impôts, taxes et versements assimilés	28 686	28 686	
État - Divers			
Groupe et associés			
Débiteurs divers	103 644	103 644	
TOTAL de l'actif circulant :	1 731 437	1 731 437	
CHARGES CONSTATÉES D'AVANCE	101 067	101 067	

TOTAL GÉNÉRAL	2 514 985	1 832 504	682 481
----------------------	------------------	------------------	----------------

ÉTAT DES DETTES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an et 5 ans au plus	A plus de 5 ans
Emprunts obligataires convertibles				
Autres emprunts obligataires				
Auprès des établissements de crédit :				
- à 1 an maximum à l'origine				
- à plus d' 1 an à l'origine	15 000	15 000		
Emprunts et dettes financières divers				
Fournisseurs et comptes rattachés	1 524 652	1 524 652		
Personnel et comptes rattachés	475 033	475 033		
Sécurité sociale et autres organismes	232 206	232 206		
Impôts sur les bénéfices				
Taxe sur la valeur ajoutée	14 321	14 321		
Obligations cautionnées				
Autres impôts, taxes et assimilés	35 708	35 708		
Dettes sur immo. et comptes rattachés				
Groupe et associés				
Autres dettes	347 388	347 388		
Dettes représentat. de titres empruntés				
Produits constatés d'avance	648 854	648 854		

TOTAL GÉNÉRAL	3 293 161	3 293 161		
----------------------	------------------	------------------	--	--

CREDIT D'IMPOT RECHERCHE

La Société bénéficie depuis sa création en 2004 du Crédit d'Impôt Recherche (CIR), tel que définie par l'article 244 quater B I du code général des impôts.

Sa comptabilisation en résultat en moins de l'impôt sur les bénéfices, en contrepartie d'une créance fiscale.

Le montant du CIR de la Société au titre des trois derniers exercices s'élève à :

- 2013 : 1 366 356 euros
- 2012 : 812 570 euros
- 2011 : 798 967 euros

CREDIT D'IMPOT POUR LA COMPETITIVITE ET L'EMPLOI (CICE)

La Société bénéficie du crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi (CICE) créé par l'article 66 de la loi n° 2012-1510 du 29 décembre 2012 de finances rectificative pour 2012.

Le montant au titre de l'exercice 2013 s'élève à 28 686,24 euros et a été constaté en moins des charges de salaires, avec pour contrepartie au bilan une créance fiscale.

DEBITEURS DIVERS

Les débiteurs divers concernent des avoirs à recevoir auprès de fournisseurs ayant fourni à la société des matériels financés en crédit-bail, et ayant facturé à tort la société.

DISPONIBILITES

La trésorerie de la Société s'établit à 15 112 522,84 euros, dont 3 000 000 euros placés en Comptes A Terme (CAT), souscrits :

- pour 1 000 000 euros auprès de la Société Générale, échéance 1 mois renouvelable tacitement,
- pour 2 000 000 euros auprès de la Banque Populaire, échéance 6 mois, mobilisable à vue.

La trésorerie se répartie donc selon les catégories suivantes :

Comptes courants	12 105 313,82 €
Comptes A Terme	3 000 000,00 €
Intérêts courus	6 318,91 €
Devises	<u>890,11 €</u>
Total	15 112 522,84 €

Charges et Produits Constatés d'Avance

RUBRIQUES	Charges	Produits
Charges ou produits d'exploitation	101 067	648 854
Charges ou produits financiers		
Charges ou produits exceptionnels		
TOTAL	101 067	648 854

Les charges constatées d'avances concernent prioritairement les contrats de maintenance ainsi que les contrats de locations mobilières et immobilières.

Les produits constatés d'avance sont la quote-part de subvention du projet TEDAC, dont les frais liés n'ont pas été encore engagés.

PRIMES DE REMBOURSEMENT DES OBLIGATIONS

Toutes les obligations convertibles ont été converties lors de l'introduction en bourse de la société en mai 2013.

De fait, les primes de non conversion ont été amorties jusqu'au 30/04/2013 au prorata des intérêts courus à hauteur de 131 507 euros, pour être ensuite annulées.

Leurs fractions précédemment amorties ont été comptabilisées en Autres Produits Financiers.

Mouvements de l'exercice affectant les charges réparties sur plusieurs exercices	Montant net début exercice	Augmentations	Dotations aux amortissements	Montant net fin exercice
Primes de remboursement des obligations	1 484 932	1 353 425	131 507	0

Produits à Recevoir

MONTANT DES PRODUITS À RECEVOIR INCLUS DANS LES POSTES SUIVANTS DU BILAN	Montant
Immobilisations financières	
Créances rattachées à des participations	
Autres immobilisations financières	
Créances	
Créances clients et comptes rattachés	
Personnel	
Organismes sociaux	
État	28 686
Divers, produits à recevoir	428
Autres créances	103 216
Valeurs Mobilières de Placement	
Disponibilités	
TOTAL	132 330

Composition du Capital Social

CATEGORIES DE TITRES	Nombre	Valeur nominale
1 - Actions ou parts sociales composant le capital soc. au début de l'exercice	3 153 550	0,1
2 - Actions ou parts sociales émises pendant l'exercice	2 405 402	0,1
3 - Actions ou parts sociales remboursées pendant l'exercice		
4 - Actions ou parts sociales composant le capital social en fin d'exercice	5 558 952	0,1

L'introduction en bourse sur EURONEXT a créé 2 386 402 nouveaux titres en mai 2013.

L'IPO en elle-même a créé 1 440 584 titres, la conversion des Obligations a créée 945 818 titres. L'exercice de BSA a créé 19 000 nouveaux titres sur l'exercice.

Le nominal à l'ouverture a été divisé par 10, simultanément d'une multiplication par 10 du nombre de titres (AG du 02/04/2013).

Tableau de variation des capitaux propres (en euros, normes françaises)

	Nombre d'actions	Capital Social	Prime d'émission	Réserves & à-nouveau	Résultat de l'exercice	Provisions réglementées	Total Capitaux Propres
Solde au 31 dec 2012	3 153 550	315 355,00 €	17 767 715,14 €	(20 284 543,97 €)	(2 011 394,12 €)	- €	(4 212 867,95 €)
Affectation du résultat 2012				(2 011 394,12 €)	2 011 394,12 €		- €
Capitalisation des intérêts d'OC	83 750	8 375,00 €	963 125,00 €				971 500,00 €
Conversion des OC	862 068	86 206,80 €	8 913 793,20 €				9 000 000,00 €
IPO	1 440 584	144 058,40 €	16 566 716,00 €				16 710 774,40 €
Imputation des frais d'IPO			(2 013 989,01 €)				(2 013 989,01 €)
Conversion de BSA	19 000	1 900,00 €	137 978,00 €				139 878,00 €
Résultat de l'exercice 2013					(6 478 994,29 €)		(6 478 994,29 €)
Solde au 31 dec 2013	5 558 952	555 895,20 €	42 335 338,33 €	(22 295 938,09 €)	(6 478 994,29 €)	- €	14 116 301,15 €

AVANCES CONDITIONNEES

Les avances conditionnées d'un total de 763 607 euros se répartissent au 31/12/2013 de la façon suivante :

- OSEO INNOVATION (avance 1) : 635 000 euros
- OSEO FEDER (avance 2) : 66 000 euros
- OSEO / BPI FRANCE (avance 3) : 62 607 euros

1. Aide accordée par OSEO INNOVATION (735 000 euros) : programme ayant pour objet le "développement d'un nouveau traitement contre le cancer du pancréas par l'administration de globules rouges allogéniques incorporant la L-Asparaginase".

Cette aide est distribuée en 3 phases:

- 294 000 euros après la signature de l'accord (versés en 2008)
- 294 000 euros sur appels de fonds (versés en 2010)
- solde à l'achèvement des travaux après constat de fin de programme par OSEO.

Le remboursement de cette avance conditionnée s'effectuera selon un échéancier défini qui prendra fin au plus tard le 30/06/2016. A ce titre, la société a remboursé sa première échéance de 100 000 euros en 2013.

2. Aide accordée par OSEO FEDER (135 000 euros) : programme ayant pour objet la "validation préclinique de l'encapsulation d'ARN interférents à visée thérapeutique dans des globules rouges, notamment pour limiter l'inflammation du foie cirrhotique et/ou prévenir le développement de carcinomes hépatocellulaires".

Cette aide est distribuée en 4 phases:

- 40 500 euros après la signature de l'accord (versés en 2009)
- 40 500 euros sur appels de fonds (versés en 2010)
- 27 000 euros sur appels de fonds
- solde à l'achèvement des travaux après constat de fin de programme par OSEO.

Le remboursement de cette avance conditionnée s'effectuera selon un échéancier défini qui prendra fin au plus tard le 30/06/2016. Le programme ayant été interrompu de façon anticipée, seuls les deux premiers appels de fonds ont été versés pour un total de 81 000 euros. La société a remboursé ses deux premières échéances en 2013 pour un total de 15 000 euros.

3. Aide accordée par OSEO / BPI FRANCE (4 895 052 euros) : projet TEDAC.

Cette aide est distribuée à l'achèvement d'étapes clefs successives :

- 62 607 euros après la signature de l'accord (versés en 2012)
- le reste par appels de fonds en fonction des étapes clefs.

La société s'engage à rembourser à OSEO la somme de 5 281 000 euros dès l'atteinte d'un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal ou supérieur à 10 millions d'euros, et le cas échéant une annuité égale à 50% du produit généré par la cession des titres de propriété intellectuelle issus du projet. Dans un deuxième temps, dès lors que le chiffre d'affaire cumulé atteint 60 000 000 euros, la société s'engage à verser à OSEO la somme de 2,5% du chiffre d'affaires généré par l'exploitation des produits issus du projet, dans la limite d'un remboursement total de 15 M€ sur 15 ans.

Provisions Inscrites au Bilan

RUBRIQUES	Montant début exercice	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice
Prov. pour reconstitution des gisements Provisions pour investissement Provisions pour hausse des prix Amortissements dérogatoires Dont majorations exceptionnelles de 30% Provisions fiscales pour implantation à l'étranger constituées avant le 1.1.1992 Provisions fiscales pour implantation à l'étranger constituées après le 1.1.1992 Provisions pour prêts d'installation Autres provisions réglementées				
PROVISIONS RÉGLEMENTÉES				
Provisions pour litiges Prov. pour garant. données aux clients Prov. pour pertes sur marchés à terme Provisions pour amendes et pénalités Provisions pour pertes de change Prov. pour pensions et obligat. simil. Provisions pour impôts Prov. pour renouvellement des immo. Provisions pour gros entretien et grandes révisions Provisions pour charges sociales et fiscales sur congés à payer Autres prov. pour risques et charges				
PROV. POUR RISQUES ET CHARGES	106 665		106 665	
Prov. sur immobilisations incorporelles Prov. sur immobilisations corporelles Prov. sur immo. titres mis en équival. Prov. sur immo. titres de participation Prov. sur autres immo. financières Provisions sur stocks et en cours Provisions sur comptes clients Autres provisions pour dépréciation				
PROVISIONS POUR DÉPRÉCIATION		100 607		100 607
TOTAL GÉNÉRAL	106 665	100 607	106 665	100 607

Une procédure administrative d'opposition devant l'Office Européen des brevets avait été mise en œuvre par un tiers à fin 2012, pour être finalement abandonnée par les différentes tierces parties.

Hormis la provision pour dépréciation d'immobilisations financières, la société a constaté une reprise de provision pour risques et charges de 106 665 euros, le litige prudhommal rattaché à cette provision ayant fait l'objet d'une conciliation totale entre les parties.

OBLIGATIONS CONVERTIBLES (OC)

Dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société, les obligations convertibles ont été intégralement converties, ainsi que les intérêts capitalisés à fin avril 2013.

Charges à Payer

MONTANT DES CHARGES À PAYER INCLUS DANS LES POSTES SUIVANTS DU BILAN	Montant
Emprunts obligataires convertibles	
Autres emprunts obligataires	
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	
Emprunts et dettes financières divers	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	278 223
Dettes fiscales et sociales	509 072
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	
Disponibilités, charges à payer	
Autres dettes	347 388
TOTAL	1 134 683

6 COMPLEMENT D'INFORMATION RELATIF AU RESULTAT

CHIFFRE D'AFFAIRES

La Société a conclu en 2012 un accord de distribution exclusive de son produit dans l'indication de la leucémie lymphoblastique aigue auprès de la société Orphan Europe, groupe Recordati.

La Société a également contracté avec le groupe Recordati la prise en charge financière de l'essai clinique GRASPA-AML 2012-01 dans la leucémie myéloïde aigue (LAM), à hauteur de 5 millions d'euros.

A ce titre la Société a commencé en avril 2013 à refacturer sur une base mensuelle les coûts de l'étude clinique à Orphan Europe, ceci constituant des produits divers, étant refacturés sans marge.

SUBVENTIONS D'EXPLOITATION

La Société a constaté la quote-part de subvention TEDAC rattachée aux dépenses de l'exercice sur le programme pour 294 150 euros.

REMUNERATION DES DIRIGEANTS

La rémunération globale versée aux mandataires sociaux dirigeants s'élève à 572 642 euros.

La rémunération globale s'élève à 221 001 euros pendant la période du 01/01/2013 au 30/04/2013 pendant laquelle la Société était organisée sous forme de SA à Directoire et Conseil de Surveillance.

La rémunération globale s'élève à 351 641 euros pendant la période du 01/05/2013 au 31/12/2013, la Société étant maintenant sous forme de SA à Conseil d'Administration.

Les titres ouvrant droit à une part du capital à terme détenus sont présentés dans le tableau détaillé "Bons de souscription".

OBLIGATIONS CONVERTIBLES (OC)

1. PRIME DE REMBOURSEMENT DES OBLIGATIONS

La prime de remboursement a été amortie sur la durée de l'exercice au prorata temporis des intérêts courus.

Les obligations ayant été converties dans le cadre de l'introduction en bourse, la reprise de la prime antérieurement amortie a été comptabilisée en autre produits financiers pour 515 068,49 euros.

Au point de vue fiscal, est déductible l'amortissement de la prime égale à la fraction courue au cours de l'exercice, déterminé de manière actuarielle selon la méthode des intérêts composés c'est-à-dire en appliquant le taux d'intérêt actuariel calculé à la date d'émission de l'emprunt. Le taux d'actualisation retenu est de 3%.

L'exercice de l'année 2012 avait constaté à ce titre une réintégration fiscale de 130 672 euros, que nous déduisons du résultat fiscal de l'année 2013, la prime de non conversion étant totalement annulée.

2. INTERETS SUR EMPRUNTS OBLIGATAIRES

La Société a constaté les intérêts dus pour la période du 1^{er} janvier au 30 avril 2013, pour les OC portant coupons à 15% l'an.

Le montant correspondant s'élève à 197 260,27 euros, porté en charges financières.

La dette correspondant aux intérêts cumulés depuis l'émission des OC s'élevait à 971 506,85 euros au 30/04/2013 et à été convertie en actions de la société en même temps que leur nominal de 4 000 000 euros.

Détail des Produits Exceptionnels et Charges Exceptionnelles

PRODUITS EXCEPTIONNELS	Montant	Imputé au compte
Produits courants de gestion	53	77180000
Solde litige fournisseur	27 776	77200000

TOTAL**27 829**

CHARGES EXCEPTIONNELLES	Montant	Imputé au compte
Charges courantes de gestion	615	67180000
Charges sur exercice antérieur	12 808	67200000

TOTAL**13 423**

INCIDENCE DE LA FISCALITE DIFFEREE

	Montant
Résultat de l'exercice	(6 478 994 €)
Impôt sur les bénéfices	(1 366 656 €)
Résultat avant impôt	(7 845 650 €)
Résultat hors évaluations fiscales dérogatoires avant impôt	(7 845 650 €)
Résultat Fiscal de l'exercice	(7 992 388 €)
Déficits restant à reporter au titre de l'exercice précédent	26 309 540 €
Total des déficits restant à reporter	34 301 928 €

IMPOTS SUR LES BENEFICES**VENTILATION DE L'IMPOT ENTRE RESULTAT COURANT ET RESULTAT EXEPTIONNEL**

	Montant	Résultat courant	Résultat exceptionnel
Résultat de l'exercice	(6 478 994 €)	(6 493 400 €)	14 406 €
Impôt sur les bénéfices	(1 366 656 €)	(1 366 656 €)	
Résultat avant impôt	(7 845 650 €)	(7 860 056 €)	14 406 €

Le montant d'impôt sur les bénéfices correspond au CIR. Sa base de constitution correspond à des coûts de recherches exclus du Résultat exceptionnel.

Détail des Transferts de Charges

NATURE	Montant
Avantage en nature	25 418
Indemnités journalières de la sécurité sociale	1 141
TOTAL	26 559

7 AUTRES INFORMATIONS

ESSAIS CLINIQUES

Les frais liés aux essais cliniques sont constatés en charges au fur et à mesure de leur engagement.

Un patient inclus entraîne l'obligation pour Erytech d'engager certains coûts que l'étude se poursuive ou non et ce en plus des charges déjà engagées. Dès lors qu'un patient est recruté, la société comptabilise une provision pour couvrir tous les coûts engagés pour poursuivre l'essai clinique à horizon d'un an. Le reste des coûts engagés pour mener jusqu'à la fin l'essai clinique (patients non encore recrutés) fait l'objet d'un suivi en hors bilan.

31/12/2013

Nom essai clinique	FNP TTC	Engagement contractuel ERYTECH		Commentaire
		Certain FNP	Incertain (hors bilan HT)	
2007/04	0	0	0	Etude terminée
2008/02	0	0	0	Etude terminée
2009/06	347	0	0	Recrutement terminé
2012/09	0	0	0	Recrutement non commencé
2012/10	0	0	0	Recrutement non commencé
2013/03	0	0	0	Recrutement non commencé
		FNP 347	HB 0	

31/12/2012

Nom essai clinique	FNP	Engagement contractuel Erytech		Commentaire
		Certain FNP	Incertain (hors bilan HT)	
2007/04	95	0	0	Recrutement terminé
2008/02	0	0	0	Terminée
2009/06	68	0	534	Estimé fin de projet 1566 K€ ht
		FNP 163	HB 534	

La provision liée à l'avancement du projet GRASPALL 2009-06 à fin 2013 a été comptabilisée en Charges à payer pour 347 387,77 € TTC.

INDEMNITE DE DEPART A LA RETRAITE

Compte tenu des données de l'entreprise, des hypothèses actuarielles retenues, soit principalement un taux d'actualisation brut de 3,17 %, le total de l'engagement au titre des indemnités de fin de carrière évalué au 31/12/2013 s'élève à 117 144,75 euros.

Aucune provision pour charges n'a été comptabilisée au titre de cet exercice.

ENGAGEMENT ENVERS LES DIRIGEANTS

Le Conseil d'Administration du 24 mai 2013, a autorisé des indemnités de départ au bénéfice de :

- Mr Gil BEYEN. Cet engagement prévoit qu'en cas de départ de Mr BEYEN de la société, c'est-à-dire en cas :
 - d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par Mr BEYEN) ou
 - de révocation (sauf pour faute grave ou lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de Cassation)Mr BEYEN pourra prétendre à une indemnité égale à :
 - douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçus au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat ou
 - la rémunération fixe annuelle définie par le Conseil d'Administration, en cas de révocation décidée dans les douze mois suivant la nomination de Mr BEYEN.

- Mr Pierre-Olivier GOINEAU. Cet engagement prévoit qu'en cas de départ de Mr GOINEAU de la société, c'est-à-dire en cas :
 - d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par Mr GOINEAU) ou
 - de révocation (sauf pour faute grave ou lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de Cassation)Mr GOINEAU pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçus au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat

- Mr Yann GODFRIN. Cet engagement prévoit qu'en cas de départ de Mr GODFRIN de la société, c'est-à-dire en cas :
 - d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par Mr GODFRIN) ou
 - de révocation (sauf pour faute grave ou lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de Cassation)Mr GODFRIN pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçus au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat.

HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Sur l'exercice 2013, les honoraires du commissaire aux comptes payés sur l'exercice s'élèvent à :

- dans le cadre de sa mission légale : 69 750 euros hors débours,
- au titre d'audit de prestations de services entrant dans les DDL: 1 800 euros.

BONS DE SOUSCRIPTION

L'AGE du 21 mai 2012 a constaté en première résolution que la totalité des BSA et BSPCE émis préalablement à ce jour par la société (à l'exception des BSA-A Full Ratchet) sont purement et simplement annulés. Cette même AGE a statué en seconde résolution la décision d'émettre de nouveaux BSA et BSPCE.

Le 07 mai 2013, les BSA-A Full Ratchet ont été annulés dans le cadre de l'introduction en bourse de la société.

A fin 2013, les Bons de souscriptions se décomposent ainsi.

Référence BSA / BSPCE	Référence AGE	Parité	Période d'exercice	Nombre de titres émis	souscriptions	exercice	Nombre de titres restant à exercer
BSPCE ₂₀₁₂ ⁽¹⁾	21/05/2012	1 titre = 10 actions	20/05/2020	33 788	20 611	-	13 177
BSA ₂₀₁₂ ⁽²⁾	21/05/2012	1 titre = 10 actions	20/05/2020	11 263	4 025	1 900	7 238
TOTAL :				45 051	24 636	1 900	20 415

DROIT INDIVIDUEL A LA FORMATION

Dans le cadre du droit individuel à la formation institué par la loi 2004-391 du 4 mai 2004 relative à la formation professionnelle tout au long de la vie, au 31/12/2013, le volume d'heures de formation cumulées relatif aux droits acquis et non exercés est de 2382 heures.

Crédit-Bail

RUBRIQUES	Terrains	Constructions	Installations matériel outillage	Autres	Total
Valeur d'origine			702 889		702 889
Amortissements :					
- cumuls exercices antérieurs			540 694		540 694
- dotations de l'exercice			47 790		47 790
TOTAL			114 405		114 405

REDEVANCES PAYÉES :					
- cumuls exercices antérieurs			558 160		558 160
- dotations de l'exercice			96 246		96 246
TOTAL			654 406		654 406

REDEV. RESTANT À PAYER :					
- à un an au plus			52 524		52 524
- à plus d'un an et cinq ans au plus			80 562		80 562
- à plus de cinq ans					
TOTAL			133 086		133 086

VALEUR RÉSIDUELLE					
- à un an au plus			24 040		24 040
- à plus d'un an et cinq ans au plus			46 036		46 036
- à plus de cinq ans					
TOTAL			70 076		70 076

Mont. pris en charge dans l'exercice					
--------------------------------------	--	--	--	--	--

Rappel : Redevance de crédit bail					101 634
-----------------------------------	--	--	--	--	---------

Ce tableau recense 7 crédits-bails finançant du matériel pour la R&D et la Production. Deux contrats se sont terminés sur l'exercice. L'échéance la plus lointaine est à février 2018.

Effectif Moyen

EFFECTIFS	Personnel salarié	Personnel mis à disposition de l'entreprise
Cadres	19	
Agents de maîtrise et techniciens		
Employés	17	
Ouvriers		
TOTAL		36

La société a connu sur l'exercice 5 embauches, ainsi que 5 départs de salariés.

Engagements Financiers

ENGAGEMENTS DONNÉS	Montant
Effets escomptés non échus	
Avals et cautions	
Engagements en matière de pensions, retraites et indemnités	117 145
Autres engagements donnés :	

TOTAL**117 145**

ENGAGEMENTS RECUS	Montant
Avals et cautions et garanties	
Autres engagements reçus :	4 516 035

TOTAL**4 516 035**

L'engagement de Recordati sur l'étude GRASPA-AML s'élève contractuellement à 5 000 000 euros, et est valorisé à hauteur de 4 516 035 euros fin 2013, l'écart correspondant à la refacturation 2013.

RISQUES DE MARCHÉ

La Société utilise l'euro comme devise de référence dans le cadre de ses activités d'information et de communication financière. Cependant, une part significative, de l'ordre de 10% des dépenses d'exploitation, est libellée en dollars américains (bureau de représentation à Philadelphie, collaborations en matière de production de lots cliniques avec l'American Red Cross, consultants en « Business Development », consultants pour élaboration d'essais cliniques aux États-Unis, collaborations diverses autour de tests et de projets cliniques aux États-Unis).

À ce jour, la Société n'a pas opté pour des techniques actives de couverture, et n'a pas eu recours à des instruments financiers dérivés à cette fin. Des fluctuations de change défavorables entre l'euro et le dollar difficilement prévisibles pourraient affecter la situation financière de la Société.

La dépendance va augmenter car la société va mener des essais cliniques aux USA et à plus long terme vendre sur ce marché. La société optera pour des techniques de couverture de change.

Les dépenses en US Dollars se sont élevées à 556 547 \$ lors de l'exercice comptable 2013. Les contrevaleurs enregistrées en comptabilité se sont élevées à 420 094 euros au gré des saisies des factures et des fluctuations de cours. Ce qui représente une parité moyenne annuelle de 1,324 \$ pour 1€.

Les écarts de change ne sont pas significatifs sur les périodes présentées.

20.5. RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES SOCIAUX ÉTABLIS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DÉCEMBRE 2013

(Les comptes sociaux établis pour l'exercice 2012 ont fait l'objet d'un rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels dans la Section 20 du Document de base enregistré le 17 avril 2013 par l'AMF sous le N°13-166)

Erytech Pharma S.A.

Siège social : 60 avenue Rockefeller - Bâtiment Adénine - 69008 Lyon
Capital social : €.555 895

Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2013

Mesdames, Messieurs les Actionnaires

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2013, sur :

le contrôle des comptes annuels de la société Erytech Pharma S.A., tels qu'ils sont joints au présent rapport ;

la justification de nos appréciations ;

les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

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.

Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L.823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants.

Règles et principes comptables

Les notes «Reconnaissance des produits des subventions» et «Essais cliniques» exposent les règles et méthodes comptables relatives au traitement en compte de résultat des subventions et du coût des essais cliniques.

Dans le cadre de notre appréciation sur les règles et principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables visées ci-dessus et des informations fournies dans l'annexe des comptes et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L.225-102-1 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs de capital vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Lyon, le 28 avril 2014

KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne

Gaël Dhalluin
Associé

20.6. DATE DES DERNIÈRES INFORMATIONS FINANCIÈRES

31 décembre 2013

20.7. TABLEAU DES RÉSULTATS DES CINQ DERNIERS EXERCICES

	31/12/2009	31/12/2010	31/12/2011	31/12/2012	31/12/2013
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Nbre des actions ordinaires existantes	244 499	315 355	315 355	315 355	5 558 952 ***
Nbre des actions à dividendes prioritaires existantes	244 499	315 355	315 355	315 355	5 558 952 ***
Nbre maximal d'actions futures à créer					
- par conversion d'obligations			67 916 *	135 833 *	-
- par exercice de droit de souscription	76 171	147 027	172 876 **	244 855	22 736
OPERATIONS ET RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes					
Résultat avant impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(5 063 653)	(5 373 958)	(6 605 757)	(2 149 309)	(7 592 464)
Impôts sur les bénéfices	(710 667)	(721 327)	(798 967)	(812 570)	(1 366 656)
Participation des salariés au titre de l'exercice					
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(4 525 916)	(4 822 357)	(5 983 691)	(2 011 394)	(6 478 994)
Résultat distribué					
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôts, participation des salariés mais avant dotations aux amortissements et provisions	(17,80)	(14,75)	(18,41)	(4,23)	(1,12)
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(18,51)	(15,29)	(18,97)	(6,38)	(1,17)
Dividende distribué à chaque action					
PERSONNEL					
Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice	37	41	41	38	36
Montant de la masse salariale de l'exercice	1 622 173	1 715 167	1 847 841	1 718 300	2 504 423
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice	427 757	463 122	833 826	827 736	1 164 033

*selon l'hypothèse d'une levée de fonds de 18 millions d'euros avec une valorisation de 73,62 euros par action

** ne comprenant pas les bons de souscription devenus caducs au 31/12

*** division par 10 du nominal de l'action en 2013

20.8. POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES

20.8.1. Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

Néant.

20.8.2. Politique de distribution des dividendes

Il n'est pas prévu d'initier une politique de dividende à court terme compte tenu du stade de développement de la Société.

20.9. PROCÉDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

A la date d'enregistrement du présent Document de référence, il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière, l'activité ou les résultats de la Société et/ou de sa filiale.

20.10 CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIÈRE OU COMMERCIALE

Il n'y a pas eu, à la connaissance de la Société, de changement significatif de la situation financière ou commerciale de la Société depuis le 31 décembre 2013.

20.11. EXPOSÉ SUR LES RÉSULTATS ÉCONOMIQUES ET FINANCIERS (COMPTES SOCIAUX)

Le chiffre d'affaires H.T. s'est élevé à 483 964 euros suite aux refacturations sans marge de l'essai clinique GRASPA-AML à Orphan Europe / Groupe Recordati, contrairement à l'exercice précédent au cours duquel il était nul.

Le total des produits d'exploitation s'élève à 911 804 euros contre 4 959 118 euros au titre de l'exercice précédent. Cette diminution est liée à la facturation fin 2012 de 5 000 000 euros suite à la signature du contrat de distribution exclusive par Recordati / Orphan Europe.

Les charges d'exploitation de l'exercice se sont élevées à 8 767 638 euros contre 6 855 532 euros au titre de l'exercice précédent, soit une variation de +27,9 %. Cette variation des charges d'exploitation s'explique par une augmentation très significative des achats et charges externes liés aux développements cliniques et précliniques de ERYASP™/GRASPA®, ainsi que des charges de personnel. Ceci est légèrement minoré par une reprise de provision pour risques de 106 665 euros.

Le résultat d'exploitation ressort à une perte de 7 855 834 euros contre une perte de 1 896 414 euros au titre de l'exercice précédent, soit une variation de +314% .

L'effectif salarié moyen s'élève à 36 contre 38 au titre de l'exercice précédent, soit une variation de -5,3%.

Le résultat financier est de -4 222 euros contre -1 013 158 euros au titre de l'exercice précédent, résultant principalement de la constatation de l'annulation des amortissements antérieurs de la prime de remboursement des emprunts obligataires pour 515 082 euros, ainsi que la constatation des revenus de comptes à terme pour 19 689 euros.

Le résultat courant avant impôt de l'exercice ressort en perte à 7 860 056 euros contre une perte de 2 909 572 euros pour l'exercice précédent, soit une variation de 170 %.

Compte tenu des éléments ci-dessus,

- ✓ du résultat exceptionnel de 14 406 euros contre 85 608 euros au titre de l'exercice précédent,
- ✓ de la créance de crédit d'impôt sur la recherche de 1 366 656 euros.

Le résultat de l'exercice se solde par une perte de 6 478 994 euros contre une perte de 2 011 394 euros au titre de l'exercice précédent, soit une variation de 222,18 %.

Au 31 décembre 2013, le total du bilan de la Société s'élevait à 18 245 790 euros contre 11 318 350 euros pour l'exercice précédent, soit une variation de 61.21%.

20.12. AFFECTATION DU RÉSULTAT

Il sera proposé à l'Assemblée Générale de bien vouloir approuver les comptes annuels (bilan, compte de résultat et annexe) tels qu'ils vous sont présentés et d'affecter la perte de 6 478 994 euros au compte « report à nouveau ».

Compte tenu de cette affectation, les capitaux propres de la Société seraient fixés à 14 116 301 euros.

20.13. DÉPENSES SOMPTUAIRES ET CHARGES NON DÉDUCTIBLES FISCALEMENT

Les comptes de l'exercice 2013 prennent en charge une somme de 12 346 euros, correspondant à des dépenses non déductibles fiscalement.

Par conséquent, l'impôt supporté en raison desdites dépenses et charges s'élève à 4 115 euros.

20.14. INFORMATION SUR LES DÉLAIS DE PAIEMENT

Nous vous indiquons la décomposition, à la clôture des deux derniers exercices, du solde des dettes à l'égard des fournisseurs, par date d'échéance :

20.14.1. Exercice 2012

ECHU	TOTAL
Inférieur à 1 mois	248 866
Entre 1 et 3 mois	46 320
Entre 3 et 6 mois	26 539
Supérieur à 6 mois	
TOTAL =	321 725 euros
A ECHOIR	TOTAL
Inférieur à 1 mois	540 921
Entre 1 et 3 mois	20 682
Entre 3 et 6 mois	1 063
Supérieur à 6 mois	-
TOTAL =	562 665 euros

Soit un total pour le poste de dettes fournisseurs: 884 390 euros

20.14.2. Exercice 2013

ECHU	TOTAL
Inférieur à 1 mois	462 623
Entre 1 et 3 mois	546 612
Entre 3 et 6 mois	83 085
Supérieur à 6 mois	- 26 498
TOTAL =	1 065 823 euros
A ECHOIR	TOTAL
Inférieur à 1 mois	180 177
Entre 1 et 3 mois	-
Entre 3 et 6 mois	-
Supérieur à 6 mois	-
TOTAL =	180 177 euros

Soit un total pour le poste de dettes fournisseurs: 1 246 000 euros

20.15. CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES

Les conventions visées à l'article L. 225-38 du Code de commerce et conclues au cours de l'exercice écoulé seront soumises à l'approbation des actionnaires, étant précisé que le Commissaire aux comptes a été dûment avisé de ces conventions qu'il a décrites dans son rapport spécial (*Voir également le Chapitre 19 du présent Document de référence*).

21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

21.1. CAPITAL SOCIAL

A la date du présent Document de référence, le capital social, entièrement libéré, s'élève à 556 657,20 euros, divisé en 5.566.572 actions ordinaires de 0,10 euro de valeur nominale chacune, toutes de même catégorie.

21.2. ACQUISITION PAR LA SOCIÉTÉ DE SES PROPRES ACTIONS

L'Assemblée générale mixte des actionnaires de la Société réunie le 2 avril 2013 a autorisé, sous la condition suspensive de l'admission des actions de la Société aux négociations sur NYSE Euronext Paris, le Conseil d'administration à mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société conformément aux dispositions de l'article L.225-209 du Code de commerce et au Règlement Général de l'Autorité des Marchés Financiers. La présente autorisation est consentie pour une durée de dix-huit mois à compter du jour de l'Assemblée.

Nombre maximum d'actions pouvant être rachetées ou annulées : 10 % du nombre d'actions composant le capital social de la Société à la date de réalisation de ces achats/annulations tel que calculé conformément aux dispositions législatives et réglementaires applicables, étant toutefois précisé que le nombre maximal d'actions détenues après ces achats/annulations ne pourra excéder 10% du capital.

Objectifs des rachats d'actions :

- D'attribuer des actions aux salariés ou aux mandataires sociaux de la Société et des sociétés françaises ou étrangères ou groupements qui lui seraient liés dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi, notamment dans le cadre de la participation des salariés aux fruits de l'expansion de l'entreprise, de plans d'actionnariat salarié ou de plans d'épargne entreprise, du régime des options d'achat d'actions, ou par voie d'attributions gratuites d'actions ;
- De conserver les actions en vue de les remettre en paiement ou en échange, notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe, dans le respect de la pratique de marché admise par l'Autorité des marchés financiers et dans les limites prévues par l'article L.225-209 du Code de commerce ;
- D'assurer la liquidité du marché de l'action par l'intermédiaire d'un ou plusieurs prestataires de services d'investissement agissant de manière indépendante, dans le cadre d'un contrat de liquidité, conforme à une charte de déontologie admise par l'Autorité des Marchés Financiers, étant précisé que le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10% susvisée correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de la présente autorisation ;
- De réduire le capital de la Société en application de la vingt-et-unième résolution de la présente assemblée générale, sous réserve de son adoption ;
- De remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès par tous moyens immédiatement ou à terme à des actions ;
- De mettre en œuvre toute pratique de marché qui viendrait à être reconnue par la loi ou l'Autorité des marchés financiers.

Prix d'achat maximum : 300% du prix des actions offertes au public dans le cadre de l'admission aux négociations sur le marché Euronext Paris, hors frais d'acquisition, étant précisé qu'un cas d'opération sur le capital, notamment par incorporation de réserves et attribution d'actions gratuites, ou de division ou de regroupement des actions, ou encore de modification du montant nominal des actions, ce prix serait ajusté en conséquence.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013, ce programme de rachat a été utilisé exclusivement dans le cadre du contrat de liquidité répondant à l'objectif d'animation du marché ou de la liquidation de l'action de la Société conclu avec la société Bryan Garnier en qualité de prestataire de service d'investissement.

Titres achetés	63 856
Valeur nominale de l'action	0,10 euros
Cours moyen de l'action	10,39 euros
Montant total versés pour l'acquisition des titres	715 373,22 euros
Titres vendus	10 931
Valeur nominale de l'action	0,10 euros
Cours moyen de l'action	10,40 euros
Montant total perçus pour la cession des titres	103 329,59 euros

Le montant des frais de négociation s'élève pour l'exercice 2013 à 769,29 euros.

Au 31 décembre 2013, la Société détenait 52 925 actions ERYTECH, évaluées à 526 074,50 euros (0,95% du capital social), réduit à 9 110 actions au 30 avril 2014 (0,16% du capital social).

21.3. CAPITAL AUTORISÉ NON ÉMIS

21.3.1 L'assemblée générale des actionnaires en date du 21 mai 2012 a décidé l'émission maximale de :

- 30 034 bons de souscription d'actions (BSA₂₀₁₂) avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit des mandataires sociaux de la Société ou de ses filiales et/ou aux salariés de ses filiales et/ou de la société Gil Beyen BVBA,
- 33 788 bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE₂₀₁₂) avec suppression du droit préférentiel de souscription aux salariés et/ou aux dirigeants de la Société,

et a délégué au Directoire, pour une durée de 36 mois, les pouvoirs nécessaires pour attribuer lesdits BSA₂₀₁₂ et BSPCE₂₀₁₂.

Le nombre maximum de bons pouvant être émis selon la décision de l'assemblée générale est de 45 050.

Le Conseil d'administration, suite à la modification de la gouvernance de la Société, a utilisé cette délégation lors de sa réunion du 18 juillet 2013 et a procédé à l'attribution de 459 BSA₂₀₁₂ et de 13 177 BSPCE₂₀₁₂ aux principaux cadres et mandataires sociaux de la Société.

A la date du Document de référence, il restait 20 414 bons à attribuer (voir également la section 21.5 du présent Document de Référence).

21.3.2 L'assemblée générale des actionnaires en date du 2 avril 2013 a délégué au Conseil d'administration de la Société, la compétence à l'effet d'émettre des titres dans les proportions et pour les montants résumés dans le tableau ci-dessous.

Nature de l'autorisation	Montant maximum nominal de l'augmentation de capital ou de l'émission de valeurs mobilières représentatives de titres de créances pouvant résulter de l'émission	Plafond cumulé	DPS	Durée	Utilisation	Montant maximal nominal restant au 30/04/2014
Augmentation du capital social, par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital avec maintien du droit préférentiel de souscription	1 million d'euros		oui	26 mois	N/A	
Augmentation de capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme à des actions ordinaires, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories d'investisseurs *	1 million d'euros	1 million d'euros	non	18 mois	N/A	825 066,66 euros (plafond cumulé)
Augmentation de capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme à des actions ordinaires de la société avec suppression du droit préférentiel de souscription, par offre au public	1 million d'euros		non	26 mois	30/04/2013 à hauteur de 148 711,40 euros	

Nature de l'autorisation	Montant maximum nominal de l'augmentation de capital ou de l'émission de valeurs mobilières représentatives de titres de créances pouvant résulter de l'émission	Plafond cumulé	DPS	Durée	Utilisation	Montant maximal nominal restant au 30/04/2014
Augmentation de capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme à des actions ordinaires de la société avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires par offre visée au ii de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier	20% du capital social (par période de 12 mois) dans la limite d'1 million d'euros soit au 30/04/2014** : 111 179,04 euros	1 million d'euros	non	26 mois	22/01/2014 à hauteur de 22 500 euros	88 679,04 euros jusqu'au 21/01/2015
Augmentation du nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans suppression du droit préférentiel de souscription	Limité à 15 % de l'émission initiale en application des 22 ^{ème} , 24 ^{ème} et 25 ^{ème} résolutions de l'assemblée générale du 2 avril 2013		oui / non	26 mois	30/03/2013 à hauteur de 3 722 euros	123 759,99 euros (15% de 825 066,66 euros)
	Limité à 15 % de l'émission initiale en application de la 23 ^{ème} résolution de l'assemblée générale du 2 avril 2013		non	18 mois	N/A	123 759,99 euros (15% de 825 066,66 euros)
Augmentation du capital social par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou primes	1 million d'euros		-	26 mois	N/A	1 million d'euros

* Personnes physiques ou morales investissant de manière habituelle dans des valeurs propres aux domaines de la santé

** sur la base d'un capital social de 555 895,20 €

Utilisation de ces délégations :

Le Directoire dans ses réunions du 12 avril 2013 et du 30 avril 2013 a fait usage de la délégation qui lui a été conférée par la vingt-quatrième résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 2 avril 2013 relative à l'augmentation de capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la société avec suppression du droit préférentiel de souscription, par offre au public et a ainsi procédé à l'émission de 1.487.114 actions au prix unitaire de 11,60 euros.

Le Directoire du 30 avril 2013 a fait usage de la délégation qui lui a été conférée par la vingt-sixième résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 2 avril 2013 relative à l'augmentation du nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans suppression du droit préférentiel de souscription et a ainsi procédé à l'émission de 37.220 actions au prix unitaire de 11,60 euros.

Le Conseil d'Administration du 22 janvier 2014 a fait usage de la délégation qui lui a été conférée par la vingt-cinquième résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 2 avril 2013 relative à l'augmentation de capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la société avec suppression du droit préférentiel de souscription par offre visée au ii de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier, et a ainsi procédé à l'émission de 22.500 BSPCE₂₀₁₄, au bénéfice des principaux managers et cadres salariés de la Société (voir également la section 21.5 du présent Document de Référence).

21.4. TITRES NON REPRÉSENTATIFS DU CAPITAL

Néant.

21.5. AUTRES TITRES DONNANT ACCÈS AU CAPITAL

L'ensemble des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en circulation à la date du présent document, sont décrits dans le tableau ci-après.

		BSPCE ₂₀₁₂	BSA 2012	BSPCE 2014
Date d'assemblée		21-mai-12		02-avril-13
Nombre total de bons de souscription que la société est autorisée à émettre		45.050		22.500
Nombre total de bons de souscription attribués		24.636		0
Nombre de bons exercés		2.662		0
Nombre de bons non encore exercés		42.388		22.500
Nombre maximal d'actions restant à émettre		423.880		225.000
<i>Dont le nombre maximal d'actions pouvant être attribués à:</i>	<i>Y. GODFRIN</i>	75.080		30.000
	<i>P.O GOINEAU</i>	75.080		30.000
	<i>G. BEYEN</i>	112.630		60.000
Nombre d'actions émises		26.620		0
Point de départ d'exercice des bons de souscription		21-mai-12		1-avril-2015
Date d'expiration des bons de souscription		20-mai-20		22-janv-2024
Prix de souscription des bons		0,00 euros		0,00 euros

Souscription de parts de créateur d'entreprise (« BSPCE ») et de bons de souscription d'actions (« BSA »)

Types de titres	BSPCE ₂₀₁₂	BSA ₂₀₁₂	BSPCE ₂₀₁₄
Nombre de bons que la société est autorisée à émettre	45 050		22.500
Nombre maximal de bons non encore exercés	42.388		22.500
Nombre de bons attribués	20.611	4.025	0
Date de l'assemblée générale	21 mai 2012		2 avril 2013
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	7,362 euros		12,25 euros
Date limite d'exercice des bons	20 mai 2020		22 janvier 2024
Parité	1 bon pour 10 actions		
Conditions générales d'exercice	<p>En cas de survenance d'une opération ferme et définitive de première cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché boursier réglementé ou non, français ou de l'Union européenne ou une bourse de valeurs étrangères, les titulaires de bons ne pourront exercer leurs bons :</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) qu'en en une seule fois ou (ii) en plusieurs fois dans les limites de deux fois par an et d'au moins 100 bons. <p>En cas de survenance de l'une des opérations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) acceptation par les actionnaires représentant soixante six virgule soixante sept pour cent (66,67%) au moins des titres composant le capital de la Société d'une offre ferme et définitive de rachat portant sur le contrôle (au sens de l'article L.233-3 du Code de commerce) de la Société ; 		<p>Les BSPCE₂₀₁₄ pourront être exercés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en une seule fois ou ; - sauf en cas d'opération de M&A, au maximum quatre (4) fois par an, et pour l'exercice d'un minimum de cinquante (50) BSPCE₂₀₁₄. <p>Par exception, la possibilité d'un exercice anticipé a été prévu en cas de (i) changement de contrôle au sens de l'article L. 233-3, 1° du Code de commerce ou de (ii) fusion-absorption de la Société, et ce, sans condition de seuil minimum, ni de fréquence.</p>

	<p>(ii) la conclusion d'un traité de fusion prévoyant l'absorption de la Société ; les titulaires de bons pourront exercer la totalité de leurs bons.</p> <p>Les titres auxquels les bons donneront droit sont des actions ordinaires.</p> <p>Chaque bon donnera droit à dix (10) actions du capital social de la Société.</p> <p>Les actions nouvelles résultant de l'exercice des BSPCE feront l'objet de demandes périodiques d'admission aux négociations sur le marché réglementé NYSE Euronext.</p>	<p>Les titres auxquels les bons donneront droit sont des actions ordinaires.</p> <p>Chaque bon donnera droit à dix (10) actions du capital social de la Société.</p> <p>Les actions nouvelles résultant de l'exercice des BSPCE feront l'objet de demandes périodiques d'admission aux négociations sur le marché réglementé NYSE Euronext.</p>
Nombre d'actions émises à la date du prospectus	26.620	0
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être émises*	423.880	225.000
Dilution maximale en actions et % issue de l'exercice des bons	648.880 actions soit une dilution maximale d'environ 11.65 %**	

* *Post division de la valeur nominale des actions de la Société*

** *Sur la base de l'exercice de tous les instruments dilutif, (à savoir les BSA et BSPCE) et d'un capital social de 556 657,20€*

A la date du Document de référence, il n'existe plus de bons de souscription d'actions dits « *garantie de valeur* » (*ratchet*). Ces dits 233.855 bons antérieurement en circulation ont été annulés par l'assemblée générale du 2 avril 2013.

21.6. CAPITAL DE LA SOCIÉTÉ FAISANT L'OBJET D'UNE OPTION OU D'UN ACCORD CONDITIONNEL OU INCONDITIONNEL PRÉVOYANT DE LE PLACER SOUS OPTION

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'options d'achat ou de vente ou d'autres engagements au profit des actionnaires de la Société ou consenties par ces derniers portant sur des actions de la Société

21.7. ÉVOLUTION DU CAPITAL SOCIAL

Le tableau ci-dessous indique l'évolution du capital social de la Société au cours des trois derniers exercices, étant précisé (i) qu'il n'y a pas eu de modification du capital entre le 31/12/2010 et le 31/12/2012 et que lors de l'assemblée du 2 avril 2013, (ii) le nombre d'actions a été multiplié par 10 du fait de la division de la valeur nominale des actions de la Société par 10 :

Actionnaires	31/12/2012		31/12/2013			30/04/2014		
	Actions	% du capital et des droits de vote	Actions	% du capital	% des droits de vote*	Actions	% du capital	% des droits de vote*
Management	55 910	17,73%	558 350	10,04%	13,16%	556 480	10,00%	15,81%
<i>Gil BEYEN</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pierre-Olivier GOINEAU</i>	26 349	8,36%	263 490	4,74%	6,20%	263 490	4,73%	7,48%
<i>Yann GODFRIN</i>	29 299	9,29%	292 990	5,27%	6,90%	292 990	5,26%	8,32%
<i>Autre management</i>	262	0,08%	1 870	0,03%	0,06%	0	0,00%	0,00%
Investisseurs financiers/PE Funds	251 268	79,68%	2 827 284	50,86%	60,51%	1 131 287	20,32%	28,48%
<i>CAP DECISIF</i>	19 918	6,32%	-	-	-	-	-	-
<i>AMORCAGE RHONE ALPES</i>	11 020	3,49%	109 200	1,96%	2,59%	61 545	1,11%	1,75%
<i>IDINVEST Partners**</i>	96 400	30,57%	1 221 392	21,97%	25,72%	51 530	0,93%	1,46%
<i>AURIGA Partners</i>	76 082	24,13%	1 018 212	18,32%	20,94%	1 018 212	18,29%	25,27%
<i>ARDIAN (anciennement AXA)</i>	47 848	15,17%	478 480	8,6%	11,26%	-	-	-
Recordati Orphan Drugs	-	-	431 034	7,75%	5,07%	431 034	7,74%	6,12%
Membres du Conseil	-	-	-	-	-	-	-	-
Autres actionnaires inférieurs à 0,5%	8 177	2,59%	67 502	1,21%	1,54%	49 563	0,89%	1,33%
<i>Sous-total 1</i>	315 355	100,0%	3 884 170	69,9 %	80,29 %	2168 364	38,95%	51,74%
Autres actionnaires au porteur	NA	NA	1 674 782	30,1%	19,71%	3 398 208	61,05%	48,26%
<i>Sous-total 2</i>	NA	NA	1 674 782	30,1%	19,71%	3 398 208	61,05%	48,26%
TOTAL	315 355	100,0%	5 558 952	100,0%	100,0%	5 566 572*	100,0%	100%

* voir également la section 18.3 du Document de référence

** Le nombre de titres total (au nominatif et au porteur) détenus par les Fonds gérés par IDINVEST PARTNERS est estimé à 989 543 sur la base des informations disponibles (soit 18,37% du capital et 16,35% de droits de vote estimés).

*** Augmentation de capital constatée ultérieurement par le Conseil d'Administration du 5 mai 2014.

Le tableau ci-dessous présente de façon synthétique les opérations survenues sur le capital social au cours des trois derniers exercices :

Date	Opération	Titres émis / exercés	Montant de l'augmentation de capital (hors prime d'émission)	Nombre d'actions/ titres émis	Valeur nominale	Prime d'émission par action	Nombre d'actions après opération	Prix par action (prime d'émission incluse)	Capital post opération
16/07/10	Augmentation de capital	ABSA A- Full Ratchet 2010	63 283 €	63 283	1 €	72,62 €	307 782	73,62 €	307 782 €
29/07/10	Augmentation de capital	ABSA A- 2010	7 573 €	7 573	1 €	72,62 €	315 355	73,62 €	315 355 €
30/04/13	Augmentation de capital	Compensation des intérêts obligataires	8 375 €	83 750	0,10 €	11,50 €	3 237 300	11,60 €	323 730 €
30/04/13	Augmentation de capital	Actions Nouvelles	144 058,40 €	1 440 584	0,10 €	11,50 €	4 677 884	11,60 €	467 788,40 €
30/04/13	Augmentation de capital	Obligations convertibles	86 206,80€	862 068	0,10 €	11,50 €	5 539 952	11,60 €	553 995,20 €
18/07/13	Augmentation de capital	BSA ₂₀₁₂	60 073,92 €	8 160	0,10 €	7,262 €	5 548 112	7,362 €	554 811,20 €
03/12/13	Augmentation de capital	BSA ₂₀₁₂	79 804,08 €	10 840	0,10 €	7,262 €	5 558 952	7,362 €	555 895,20 €

Le tableau ci-dessous présente de façon synthétique les opérations survenues sur le capital social depuis le 31/12/2013.

Date	Opération	Titres émis / exercés	Montant de l'augmentation de capital (hors prime d'émission)	Nombre d'actions/ titres émis	Valeur nominale	Prime d'émission par action	Nombre d'actions après opération	Prix par action (prime d'émission incluse)	Capital post opération
05/05/2014	Augmentation de capital	BSPCE ₂₀₁₂	762 €	7 620	0,10 €	7,262 €	5 566 572	7,362 €	556 657,20 €

21.8. ÉVOLUTION DU TITRE

Depuis la première cotation des actions de la Société sur la marché réglementé de NYSE Euronext à Paris le 07/05/2013 et jusqu'au 31/12/2013 un nombre de 582 048 titres ont été échangés.

Le titre, qui cotait 11,60 euros lors de la première cotation des actions de la Société cotait 9,94 euros au 31/12/2013.

Le cours le plus bas enregistré au cours de l'année 2013 s'est situé à 8,58 euros le 16 décembre et le cours le plus haut à 12,07 le 07 mai.

La capitalisation boursière au 31/12/2013 ressortait à 55 millions d'euros.

Depuis le 31/12/2013 et jusqu'au 30/04/2014 un nombre de 2 968 292 titres ont été échangés.

Le titre, qui cotait 11,60 euros lors de la première cotation des actions de la Société cotait 13,56 euros au 30/04/2014.

Historiquement, le cours le plus bas enregistré au cours de l'année 2014 s'est situé à 10,16 euros le 2 janvier et le cours le plus haut à 18,36 euros le 17 février.

La capitalisation boursière au 30/04/2014 ressortait à 75 millions d'euros.

21.9. PRINCIPALES DISPOSITIONS STATUTAIRES

21.9.1 Objet social (article 3 des statuts)

La Société a pour objet, en France et dans tous pays :

- La recherche, la fabrication, l'importation, la distribution et la commercialisation de médicaments expérimentaux, de médicaments, de dispositifs et d'appareil ;
- La réalisation de toutes prestations de conseil s'y rattachant ;

Et généralement, toutes opérations financières, commerciales, industrielles, civiles, immobilières ou mobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'un des objets spécifiés ou susceptible d'en faciliter la réalisation.

La société pourra agir directement ou indirectement et faire toutes ces opérations en tous pays, pour son compte ou pour le compte de tiers, soit seule, soit avec des tiers en participation, association, groupement ou société, par voie de création de sociétés nouvelles, d'apport, de commandite, de souscription, d'achat de titres ou droits sociaux, de fusion, d'alliance, de société en participation ou de prise ou de dation en location ou en gérance de tous biens et droits ou autrement.

21.9.2. Administration et direction générale (article 17 à 24 des statuts)

CONSEIL D'ADMINISTRATION

I. Nomination/ Révocation des administrateurs

La Société est administrée par un Conseil d'Administration composé de trois membres au moins et de dix-huit membres au plus, sous réserve de la dérogation prévue par la loi en cas de fusion.

Le Conseil d'Administration est composé en recherchant une représentation équilibrée des femmes et des hommes.

En cours de vie sociale, les administrateurs sont nommés, renouvelés ou révoqués par l'Assemblée Générale Ordinaire. Ils sont toujours rééligibles.

La durée des fonctions des administrateurs est de trois (3) ans ; elles prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

Nul ne peut être nommé administrateur si, ayant dépassé l'âge de soixante-quinze ans, sa nomination a pour effet de porter à plus du tiers des membres du Conseil le nombre d'administrateurs ayant dépassé cet âge. Lorsque cette limite est dépassée, l'administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire d'office. Les administrateurs peuvent être actionnaires ou non de la Société.

Un salarié de la Société ne peut être nommé administrateur que si son contrat de travail correspond à un emploi effectif. Le nombre des administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

II. Administrateur personne morale

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était administrateur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente. Le représentant permanent d'une personne morale administrateur est soumis aux conditions d'âge qui concernent les administrateurs personnes physiques.

Le mandat du représentant permanent désigné par la personne morale nommée administrateur lui est donné pour la durée du mandat de cette dernière.

Si la personne morale révoque le mandat de son représentant permanent, elle est tenue de notifier sans délai à la Société, par lettre recommandée, cette révocation ainsi que l'identité de son nouveau représentant permanent. Il en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent. La désignation du représentant permanent ainsi que la cessation de son mandat sont soumises aux mêmes formalités de publicité que s'il était administrateur en son nom propre.

III. Vacance, décès, démission

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le Conseil d'administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire. Lorsque le nombre des administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restant doivent convoquer immédiatement l'Assemblée Générale Ordinaire en vue de compléter l'effectif du conseil.

Les nominations provisoires effectuées par le conseil sont soumises à ratification de la plus prochaine Assemblée Générale Ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le conseil n'en demeurent pas moins valables.

En cas d'absence à plus de quatre réunions consécutives d'un administrateur aux réunions du Conseil d'Administration, ce dernier sera considéré démissionnaire d'office.

ORGANISATION DU CONSEIL

Le Conseil d'Administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Il détermine sa rémunération.

Nul ne peut être nommé Président s'il est âgé de plus de soixante-quinze ans. Si le Président en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le Président est nommé pour une durée qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur. Il est rééligible. Le Conseil d'Administration peut le révoquer à tout moment.

Le Conseil peut également nommer, parmi ses membres personnes physiques, un vice-président, lequel préside les réunions du Conseil en l'absence du Président.

Le Conseil peut désigner, dans la limite maximum de deux, un ou plusieurs censeur(s), personne(s) physique(s), administrateur(s) ou non, âgées de 65 ans au plus au jour de sa (leur) nomination.

Les censeurs sont nommés pour une durée de deux ans.

Les fonctions de censeurs sont gratuites. Les Censeurs sont convoqués à toutes les séances du Conseil d'administration et prennent part aux délibérations avec voix consultative. Les Censeurs exercent, auprès du Conseil d'administration une mission générale de conseil et de surveillance.

DELIBERATIONS DU CONSEIL

Le Conseil d'Administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur la convocation de son Président ou du Directeur Général. Lorsque le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, un tiers au moins des administrateurs, peuvent demander au Président, qui est lié par cette demande, de convoquer le Conseil d'Administration sur un ordre du jour déterminé.

Les convocations sont faites par tous moyens et même verbalement.

La réunion a lieu soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation.

Le Conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins des administrateurs sont présents.

Les décisions sont prises à la majorité des membres présents ou représentés.

En cas de partage, la voix du Président de séance est prépondérante.

Conformément aux dispositions du règlement intérieur établi par le Conseil d'Administration, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du Conseil par des moyens de visioconférence ou d'autres moyens de télécommunication permettant l'identification des participants et garantissant leur participation effective, conformément à la réglementation en vigueur.

Cette disposition n'est pas applicable pour l'arrêté des comptes annuels, des comptes consolidés et l'établissement du rapport de gestion et du rapport sur la gestion du groupe.

POUVOIRS DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Le Conseil d'Administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués par la loi aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même par les actes du Conseil d'Administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet

objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le Conseil d'Administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Chaque administrateur peut se faire communiquer tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Le Conseil d'Administration peut décider la création de comité d'études chargés d'étudier les questions que le Conseil d'Administration ou son Président lui soumet.

DIRECTION GENERALE

1 - Modalités d'exercice

La direction générale est assumée sous sa responsabilité, par une personne physique nommée par le Conseil d'Administration et portant le titre de Directeur Général. Cette personne physique peut être le Président du Conseil d'Administration.

Le Conseil d'Administration choisit entre ces deux modalités d'exercice de la direction générale.

La délibération du Conseil relative au choix de la modalité d'exercice de la direction générale est prise à la majorité des administrateurs présents ou représentés. Les actionnaires et les tiers sont informés de ce choix dans les conditions prévues par la réglementation en vigueur.

2 - Direction générale

Le Directeur Général est une personne physique choisie parmi les administrateurs ou non.

La durée des fonctions du Directeur Général est déterminée par le Conseil au moment de sa nomination. Cependant, si le Directeur Général est administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Nul ne peut être nommé Directeur Général s'il est âgé de plus de soixante-dix ans. Lorsque le Directeur Général atteint la limite d'âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'Administration. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts, sauf lorsque le Directeur Général assume les fonctions de Président du Conseil d'Administration.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Il exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'Administration.

Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le Conseil d'Administration peut limiter les pouvoirs du Directeur Général mais ces limitations sont inopposables aux tiers.

3 - Directeurs Généraux délégués

Sur proposition du Directeur Général, que cette fonction soit assumée par le Président du Conseil d'Administration ou par une autre personne, le Conseil d'Administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur Général, avec le titre de Directeur Général délégué. Le Conseil d'Administration peut choisir les directeurs généraux délégués parmi les administrateurs ou non et ne peut pas en nommer plus de cinq (5).

La limite d'âge est fixée à soixante-dix (70) ans. Lorsqu'un Directeur Général délégué atteint la limite d'âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Les directeurs généraux délégués sont révocables à tout moment par le Conseil d'Administration, sur proposition du Directeur Général. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts.

Lorsque le Directeur Général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, les directeurs généraux délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination du nouveau Directeur Général.

En accord avec le Directeur Général, le Conseil d'Administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux directeurs généraux délégués. Les directeurs généraux délégués disposent à l'égard des tiers des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

REMUNERATION DES ADMINISTRATEURS

1 - L'Assemblée Générale peut allouer aux administrateurs en rémunération de leur activité, à titre de jetons de présence, une somme fixe annuelle, dont le montant est porté aux charges d'exploitation et reste maintenu jusqu'à décision contraire. Sa répartition entre les administrateurs est déterminée par le Conseil d'Administration.

2 - Le Conseil d'Administration détermine la rémunération du Président du Conseil d'Administration, du Directeur Général et des directeurs généraux délégués. Ces rémunérations peuvent être fixes et/ou proportionnelles.

CUMUL DES MANDATS

La limitation du cumul des mandats d'administrateur et de directeur général s'applique dans les conditions et sous réserve des dérogations prévues par la loi.

CONVENTIONS REGLEMENTEES

Toute convention intervenant entre la Société et l'un des membres du Conseil d'Administration, un actionnaire disposant d'une fraction des droits de vote supérieure à 10% ou, s'il s'agit d'une société actionnaire, le société la contrôlant au sens de l'article L 233-3 du Code de Commerce, doit être soumise à l'autorisation préalable du Conseil d'Administration.

Il en est de même des conventions auxquelles une des personnes visées à l'alinéa précédent est indirectement intéressée ou dans lesquelles elle traite avec la Société par personne interposée.

Sont également soumises à autorisation préalable les conventions intervenant entre la Société et une entreprise, si l'un des membres du Conseil d'Administration de la Société est propriétaire, associé indéfiniment responsable, gérant, administrateur, membre du Conseil de surveillance, ou, de façon générale, dirigeant de cette l'entreprise.

Sauf lorsqu'en raison de leur objet ou de leurs implications financières, elles ne sont significatives pour aucune des parties, le texte des conventions courantes et conclues à des conditions normales entre la Société et les personnes susvisées doit être communiqué au Président du Conseil d'Administration, lequel devra communiquer la liste et l'objet desdites conventions aux membres du Conseil d'Administration et au Commissaire aux comptes.

21.9.3. Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions (article 9 à 16 des statuts)

FRANCHISSEMENTS DE SEUILS

Tout actionnaire qui viendrait à détenir ou à cesser de détenir, directement ou indirectement, seul ou de concert, un nombre d'actions, ou de titres assimilés, représentant une fraction du capital ou des droits de vote prévue par la Loi doit en informer la Société dans les conditions prévues par la Loi et les règlements.

Le ou les actionnaires qui n'auront pas respecté ces dispositions seront privés des droits de vote attachés aux actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée. La privation du droit de vote s'appliquera pour toute assemblée d'actionnaires se tenant jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la déclaration.

AUGMENTATION DU CAPITAL SOCIAL

Le capital social est augmenté par tous moyens et selon toutes modalités prévues par la Loi.

L'Assemblée Générale Extraordinaire, sur le rapport du Conseil d'Administration, est seule compétente pour décider l'augmentation du capital. Elle peut déléguer sa compétence ou ses pouvoirs au Conseil d'administration.

Les actionnaires ont proportionnellement au montant de leurs actions, un droit de préférence à la souscription des actions de numéraire émises pour réaliser une augmentation de capital, droit auquel ils peuvent renoncer à titre individuel. L'Assemblée Générale Extraordinaire peut décider de supprimer ce droit préférentiel de souscription dans les conditions légales.

Le droit à l'attribution d'actions nouvelles aux actionnaires, à la suite de l'incorporation au capital de réserves, bénéfiques ou primes d'émission, appartient au nu-proprétaire, sous réserve des droits de l'usufruitier.

LIBERATION DES ACTIONS

Toutes les actions d'origine formant le capital initial et représentant des apports en numéraire doivent être obligatoirement libérées de la moitié au moins de leur valeur nominale lors de leur souscription.

Les actions souscrites lors d'une augmentation de capital en numéraire doivent être obligatoirement libérées d'un quart au moins de leur valeur nominale lors de leur souscription et, le cas échéant, de la totalité de la prime d'émission.

La libération du surplus doit intervenir en une ou plusieurs fois sur décision du Conseil d'Administration dans le délai de cinq ans, soit à compter du jour de l'immatriculation au Registre du Commerce et des Sociétés, soit, en cas d'augmentation de capital, à compter du jour où celle-ci est devenue définitive.

Les appels de fonds sont portés à la connaissance des souscripteurs par lettre recommandée avec accusé de réception expédiée quinze jours au moins avant la date fixée pour chaque versement. Les versements sont effectués, soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué à cet effet.

Tout retard dans le versement des sommes dues sur le montant non libéré des actions entraîne, de plein droit et sans qu'il soit besoin de procéder à une formalité quelconque, le paiement d'un intérêt au taux légal, à partir de la date d'exigibilité, sans préjudice de l'action personnelle que la Société peut exercer contre l'actionnaire défaillant et des mesures d'exécution forcée prévues par la Loi.

REDUCTION - AMORTISSEMENT DU CAPITAL SOCIAL

La réduction du capital est autorisée ou décidée par l'Assemblée Générale Extraordinaire qui peut déléguer au Conseil d'Administration tous pouvoirs pour la réaliser. En aucun cas, elle ne peut porter atteinte à l'égalité des actionnaires.

La réduction du capital social à un montant inférieur au minimum légal ne peut être décidée que sous la condition suspensive d'une augmentation de capital destinée à amener celui-ci à un montant au moins égal à ce montant minimum, sauf transformation de la Société en Société d'une autre forme.

En cas d'observation de ces dispositions, tout intéressé peut demander en justice la dissolution de la Société.

Toutefois, le tribunal ne peut prononcer la dissolution, si au jour où il statue sur le fond, la régularisation a eu lieu.

Le capital peut être amorti conformément aux dispositions de la Loi. L'amortissement du capital peut être décidé par l'Assemblée Générale Extraordinaire des Actionnaires et doit être réalisé, au moyen des sommes distribuables au sens de l'article L.232-11 du Code de commerce, par voie de remboursement égal sur chaque action d'une même catégorie. Il n'entraîne pas de réduction de capital. Les actions intégralement ou partiellement amorties perdent à due concurrence le droit au remboursement de la valeur nominale. Elles conservent tous leurs autres droits.

FORME DES ACTIONS

Les actions sont nominatives jusqu'à leur entière libération. Quand elles sont intégralement libérées, elles peuvent être nominatives ou au porteur, au choix des actionnaires.

Elles donnent lieu à une inscription à un compte ouvert dans les conditions et modalités prévues par les dispositions légales et réglementaires en vigueur, par la société émettrice ou par un intermédiaire financier habilité par le Ministre de l'Economie et des Finances.

INDIVISIBILITE DES ACTIONS – NUE-PROPRIETE – USUFRUIT

Les actions sont indivisibles à l'égard de la Société. Les copropriétaires indivis d'actions sont représentés aux Assemblées Générales par l'un d'eux ou par un mandataire commun de leur choix. A défaut d'accord

entre eux sur le choix d'un mandataire, celui-ci est désigné par Ordonnance du Président du Tribunal de Commerce statuant en référé à la demande du copropriétaire le plus diligent.

Le droit de vote attaché à l'action appartient à l'usufruitier dans les Assemblées Générales Ordinaires et au nu-propiétaire dans les Assemblées Générales Extraordinaires. Cependant, les actionnaires peuvent convenir entre eux de toute autre répartition pour l'exercice du droit de vote aux Assemblées Générales. En ce cas, ils devront porter leur convention à la connaissance de la Société par lettre recommandée adressée au siège social, la Société étant tenue de respecter cette convention pour toute Assemblée Générale qui se réunirait après l'expiration d'un délai d'un mois suivant l'envoi de la lettre recommandée, le cachet de la poste faisant foi de la date d'expédition.

Le droit de l'actionnaire d'obtenir communication de documents sociaux ou de les consulter peut également être exercé par chacun des copropriétaires d'actions indivises, par l'usufruitier et le nu-propiétaire d'actions.

CESSION ET TRANSMISSION DES ACTIONS

Les actions sont librement négociables, sous réserve des dispositions législatives et réglementaires.

La propriété des actions délivrées sous la forme nominative résulte de leur inscription au nom du ou des titulaires sur les registres tenus à cet effet. Les actions dont la forme est obligatoirement nominative ne peuvent être négociées en bourse que si elles sont préalablement placées en compte d'administration chez un intermédiaire habilité.

Les actions qui ne revêtent pas obligatoirement la forme nominative ne peuvent être négociées en bourse que si elles sont converties au porteur.

La propriété des actions au porteur résulte de leur inscription à un compte au porteur chez un intermédiaire financier habilité.

La cession des actions nominatives ou au porteur s'opère, à l'égard des tiers et de la société, par virement de compte à compte dans les comptes de la société émettrice ou ceux de l'intermédiaire financier habilité.

La transmission d'actions, à titre gratuit ou en suite de décès, s'opère également par virement de compte à compte sur justification de la mutation dans les conditions légales.

DROITS ET OBLIGATIONS ATTACHES AUX ACTIONS

Chaque action donne droit, dans les bénéfices et l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Tout actionnaire a le droit d'être informé sur la marche de la Société et d'obtenir communication de certains documents sociaux aux époques et dans les conditions prévues par la Loi et les règlements.

Les actionnaires ne supportent les pertes qu'à concurrence de leurs apports.

La possession d'une action comporte de plein droit adhésion aux décisions de l'Assemblée Générale et aux présents statuts. La cession comprend tous les dividendes échus et non payés et à échoir, ainsi éventuellement que la part dans les fonds de réserve, sauf dispositions contraires notifiées à la Société.

Chaque fois qu'il est nécessaire de posséder un certain nombre d'actions pour exercer un droit quelconque, en cas d'échange, de regroupement ou d'attribution de titres, ou lors d'une augmentation ou d'une réduction de capital, d'une fusion ou de toute autre opération, les actionnaires possédant un nombre d'actions inférieur à celui requis, ne peuvent exercer ces droits qu'à la condition de faire leur affaire personnelle de l'obtention du nombre d'actions requis.

21.9.4. Assemblées générales (articles 26 à 30 des statuts)

NATURE DES ASSEMBLEES

Les décisions des actionnaires sont prises en Assemblée Générale.

Les Assemblées Générales Ordinaires sont celles qui sont appelées à prendre toutes décisions qui ne modifient pas les statuts.

Les Assemblées Générales Extraordinaires sont celles appelées à décider ou autoriser des modifications directes ou indirectes des statuts.

Les délibérations des Assemblées Générales obligent tous les actionnaires, même absents, dissidents ou incapables.

CONVOCATION ET REUNION DES ASSEMBLEES GENERALES

Tout actionnaire a le droit de participer aux Assemblées Générales ou de s'y faire représenter dans les conditions fixées par la Loi.

Les Assemblées Générales sont convoquées soit par le Conseil d'Administration ou par les Commissaires aux Comptes, soit par un mandataire désigné par le Président du Tribunal de Commerce statuant en référé à la demande d'un ou plusieurs actionnaires réunissant le dixième au moins du capital ou, en cas d'urgence, du Comité d'Entreprise.

Lorsque les actions de la Société sont admises aux négociations sur un marché réglementé ou si toutes ses actions ne revêtent pas la forme nominative, elle est tenue, trente-cinq (35) jours au moins avant la réunion de toute assemblée de publier au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (BALO) un avis de réunion contenant les mentions prévues par les textes en vigueur.

La convocation des assemblées générales est réalisée par l'insertion dans un journal habilité à recevoir les annonces légales dans le département du siège social et, en outre, au Bulletin des Annonces Légales et Obligatoires (BALO).

Toutefois, les insertions prévues à l'alinéa précédent peuvent être remplacées par une convocation faite, aux frais de la Société, par lettre simple ou recommandée adressée à chaque actionnaire. Cette convocation peut également être transmise par un moyen électronique de télécommunication mis en œuvre dans les conditions réglementaires.

Les réunions ont lieu au siège ou dans tout autre lieu indiqué dans l'avis de convocation.

Les Assemblées Générales se composent de tous les actionnaires, quel que soit le nombre d'actions qu'ils détiennent.

La participation aux Assemblées Générales, sous quelque forme que ce soit, est subordonnée à un enregistrement ou à une inscription des actions dans les conditions et délais prévus par la réglementation en vigueur. Le Conseil d'Administration dispose de la faculté d'accepter les formulaires de vote et les procurations qui parviendraient à la Société au-delà de la date limite prévue par la réglementation en vigueur.

Un actionnaire peut se faire représenter aux Assemblées Générales par toute personne physique ou morale de son choix conformément aux dispositions légales. Les personnes morales actionnaires participent aux assemblées par leurs représentants légaux ou par tout mandataire désigné à cet effet.

Les actionnaires peuvent également voter à distance selon les modalités fixées par la Loi et la réglementation, en adressant leur formule de vote à distance soit sous forme papier, soit, sur décision du Conseil d'Administration, par des moyens de télécommunication.

Le Conseil d'Administration a la faculté de décider, au moment de la convocation de l'assemblée, que les actionnaires pourront participer et voter à toute assemblée par voie de visioconférence ou autre moyen de télécommunication et de télétransmission (y compris Internet) dans les conditions fixées par la loi et la réglementation applicables au moment de son utilisation. Cette décision est communiquée dans l'avis de réunion et l'avis de convocation publiés au Bulletin des annonces légales obligatoires (BALO).

Ceux des actionnaires qui utilisent à cette fin, dans les délais exigés, le formulaire électronique de vote proposé sur le site Internet mis en place par le centralisateur de l'assemblée, sont assimilés aux actionnaires présents ou représentés. La saisie et la signature du formulaire électronique peuvent être directement effectuées sur ce site par tout procédé arrêté par le Conseil d'Administration et répondant aux conditions définies à la première phrase du deuxième alinéa de l'article 1316-4 du code civil, à savoir l'usage d'un procédé fiable d'identification garantissant le lien avec le formulaire, pouvant notamment consister en un identifiant et un mot de passe.

La procuration ou le vote ainsi exprimés avant l'assemblée par tout moyen de télécommunication et de télétransmission, ainsi que l'accusé de réception qui en est donné, seront considérés comme des écrits non révocables et opposables à tous, étant précisé qu'en cas de cession de titres intervenant avant le troisième (3ème) jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris, la Société invalidera ou modifiera en conséquence, selon le cas, la procuration ou le vote exprimé avant l'assemblée par tout moyen de télécommunication.

ORDRE DU JOUR

L'ordre du jour des Assemblées est arrêté par l'auteur de la convocation.

Un ou plusieurs actionnaires, représentant au moins la quotité du capital social requise et agissant dans les conditions et délais fixés par la Loi, ont la faculté de requérir, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception ou par télécommunication électronique, l'inscription à l'ordre du jour de l'Assemblée de points ou de projets de résolutions.

Le Comité d'Entreprise peut également requérir l'inscription de projets de résolutions à l'ordre du jour de l'Assemblée.

L'Assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour, lequel ne peut être modifié sur deuxième convocation. Elle peut toutefois, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs membres du Conseil d'Administration et procéder à leur remplacement.

TENUE DE L'ASSEMBLEE - BUREAU - PROCES-VERBAUX

Les Assemblées sont présidées par le Président du Conseil d'Administration ou, en son absence, par un vice-président ou par un administrateur spécialement délégué à cet effet par le Conseil. A défaut, l'Assemblée désigne elle-même son Président.

En cas de convocation par un Commissaire aux Comptes ou par mandataire de justice, l'Assemblée est présidée par l'auteur de la convocation.

Les deux actionnaires, présents et acceptants, représentant, tant par eux-mêmes que comme mandataires, le plus grand nombre de voix remplissent les fonctions de scrutateurs.

Le bureau ainsi constitué désigne un Secrétaire qui peut être pris en dehors des membres de l'Assemblée.

Une feuille de présence est tenue dans les conditions prévues par la Loi.

Les délibérations des Assemblées sont constatées par des procès-verbaux signés par les membres du bureau et établis sur un registre spécial conformément à la Loi. Les copies et extraits de ces procès-verbaux sont valablement certifiés dans les conditions fixées par la Loi.

QUORUM – VOTE

Les Assemblées Générales, qu'elles soient à caractère ordinaire, extraordinaire ou mixte, délibèrent dans les conditions de quorum et de majorité prescrites par les dispositions qui les régissent et exercent les pouvoirs qui leur sont attribués par la Loi.

Le droit de vote attaché aux actions de capital ou de jouissance est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent. Chaque action donne droit à une voix.

Un droit de vote double est toutefois attribué dans les conditions légales à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il est justifié, au plus tard le troisième jour précédant la date de l'assemblée, d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire, ou au nom d'une personne aux droits de laquelle il se trouve, par suite de succession, de partage de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire. En cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves, de bénéfices ou de primes d'émission, le droit de vote double est conféré, dès leur émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement au titre d'actions anciennes en bénéficiant déjà.

Le droit de vote double sera retiré de plein droit à toute action ayant fait l'objet d'une conversion au porteur ou d'un transfert de propriété sauf si ce transfert résulte d'une succession, d'un partage de communauté de biens entre époux ou d'une donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

21.9.5. Clauses statutaires susceptibles d'avoir une incidence sur la survenance d'un changement de contrôle

Aucune clause statutaire n'est susceptible d'avoir pour effet de retarder, de différer ou empêcher le changement de contrôle de la Société.

21.9.6. Franchissement de seuil statutaire

Les statuts de la Société ne prévoit pas d'obligations autres que les celles prévues par la Loi et les règlements (article 9 des statuts de la Société).

21.9.7. Stipulations particulières régissant les modifications du capital social

Toute modification du capital social est soumise aux prescriptions légales, les statuts ne prévoyant pas de stipulations spécifiques.

22. CONTRAT IMPORTANTS

Les contrats importants pour la Société au cours des deux dernières années autres que ceux conclus dans le cadre normal des affaires sont les suivants :

22.1. CONTRATS DE PARTENARIAT ET COLLABORATIFS

22.1.1. Contrats financés

22.1.1.1. Erytech / Inserm / Aphp / Diaxonhit

Les parties ont conclu un contrat de collaboration dans le cadre du projet TEDAC : « Thérapie Enzymatique par Déplétion d'Acides aminés pour traiter les Cancers résistants à la radio et chimiothérapie ».

Ce contrat est entré en vigueur de manière rétroactive le 1^{er} janvier 2012 pour une durée de 8 ans.

Dans le cadre de ce projet, OSEO va financer la Société à hauteur 7 millions d'euros, qui seront versés en plusieurs fois, dont 4.9 millions d'euros en avances remboursables et 2.1 millions d'euros en subventions non remboursables.

L'aide d'Oséo est composée d'une subvention, ainsi que d'une aide remboursable, selon les éléments suivants :

Bénéficiaire	Montant du projet (en €)	Cout des activités éligibles retenues (en €)			Aides maximales retenues (en €)		
		Recherche industrielle	Développement expérimental	Total	Subventions	Avances remboursables	Total des aides
ERYTECH Pharma	14 363 850	4 573 760	9 790 090	14 363 850	2 058 194	4 895 052	6 953 246*

*Soit 48% du montant du projet

Le suivi du projet est jalonné d'étapes-clefs définies aux fins de permettre à Oséo d'évaluer l'avancement du projet et de déterminer les aides à verser. Les étapes clefs sont les suivantes (t0 ayant été fixé au 1er juillet 2012) :

Etape Clef	chrono	date	Condition ERYTECH
Etape Clef 1	t0 + 12 mois	juil-13	Fourniture du contrat entre ERYTECH et le fournisseur d'enzyme
Etape Clef 2	t0 + 24 mois	juil-14	Capacité d'encapsulation des enzymes
Etape Clef 3	t0 + 36 mois	juil-15	Résultat étude toxicologie, choix de l'indication thérapeutique pour phase I/II
Etape Clef 4	t0 + 48 mois	juil-16	Design de l'étude I/II, accord des autorités réglementaires pour phase I/II
Etape Clef 5	t0 + 60 mois	juil-17	Résultats intermédiaires phase I/II
Etape Clef 6	t0 + 72 mois	juil-18	Design de l'étude II/III, accord des autorités réglementaires II/III, résultats de la I/II
Etape Clef 7	t0 + 84 mois	juil-19	Résultats intermédiaires phase II/III
Etape Clef 8	t0 + 96 mois	juil-20	Rapport final

Le montant prévisionnel des versements est déterminé aux tableaux suivants :

Premier versement en subvention non remboursables	Versements en subvention non remboursables par étape clef (en €)									Total des versements en subventions (en €)
	Etape Clef 1	Etape Clef 2	Etape Clef 3	Etape Clef 4	Etape Clef 5	Etape Clef 6	Etape Clef 7	Etape Clef 8		
ERYTEC H Pharma	992 257	463 054	294 153	0	0	0	0	0	308 730	2 058 194

Premier versement en avance remboursables	Versements en avances remboursables par étape clef (en €)									Total des versements en avances remboursables (en €)
	Etape Clef 1	Etape Clef 2	Etape Clef 3	Etape Clef 4	Etape Clef 5	Etape Clef 6	Etape Clef 7	Etape Clef 8		
ERYTEC H Pharma	62 607	0	0	217 121	901 807	1 018 028	1 454 167	507 064	734 258	4 895 052

Le premier versement est effectué après signature du Contrat Cadre auprès d'Oséo. La Société a donc reçu en mai 2012 les sommes mentionnées ci-dessus, à savoir 992 257 euros en subvention non remboursables et 62 607 euros en avance remboursable.

Ces sommes sont donc reçues d'avance, et donc correspondent au montant des dépenses prévisionnelles de l'étape clef 1 auquel est appliqué le taux d'aide.

A la fin de l'étape clef 1 au 30 juin 2013, la Société a réalisé un volume de dépenses s'élevant à 438 674 €, n'atteignant pas le volume pour lequel elle a reçu l'aide d'avance de 992 257 euros. En conséquence, la Société n'a pas pu solliciter le versement d'avance de l'étape-clef suivante, à savoir la somme de 463 054 euros. La Société avait d'ailleurs déjà constaté un produit constaté d'avance dans ses comptes de décembre 2012, à hauteur de 943 004 euros.

Les versements suivants sont effectués après chaque revue d'Etape Clef. Le montant effectivement versé est plafonné au montant de l'Etape Clef considérée, éventuellement diminué du trop perçu aux Etapes Clefs précédentes. Le montant total des versements réalisés avant la dernière Etape Clef ne pourra excéder 85% du montant de l'aide prévue.

Le dernier versement d'un montant prévisionnel de 15% du montant total de l'aide est effectué après l'Etape Clef et la revue finale de la R&D du projet constatant la fin des travaux et acceptation par Oséo.

Dans le cadre de son arrêté comptable au 31 décembre 2013, la Société n'a pas réalisé la totalité des dépenses prévisionnelles de l'étape clef 2, l'étape s'achevant en juin 2014. Les subventions étant comptabilisées au prorata des frais engagés (comptes sociaux et IFRS), la société a constaté fin 2013 un produit constaté d'avance de 648 854 euros (se référer à la note 5.10 de la section 20).

Cependant, la Société est bien dans le calendrier prévu quand à l'avancement scientifique du projet TEDAC. Les dépenses réalisées sont moindres que prévues dans le budget initialement déposé, car il n'a finalement pas été nécessaire d'aller au delà pour réaliser les premières étapes du projet.

Les Retours Financiers s'effectuent au moyen de versements déterminés, en fonction des prévisions de chiffres d'affaires générés par l'exploitation directe ou indirecte des produits ou services issus du Projet, ci-après inventoriés :

- Produit thérapeutique, simple ou combiné, utilisé dans le traitement d'une tumeur solide et constitué d'enzyme visant à dégrader un acide aminé spécifique, encapsulée dans les globules rouges.

Les Retours Financiers comprennent le remboursement de l'Avance Remboursable et des Versements Complémentaires expliqués ci-après. Il est précisé que le montant des échéances de remboursements de l'Avance Remboursable tient compte d'une actualisation au taux annuel de 3,05% (trois virgule zéro cinq pour cent) calculée selon les modalités ci-dessous.

Les montants $M(m)$ des versements de l'avance et des versements du remboursement survenus le mois (m) sont ainsi ramenés aux conditions économiques du mois (m_0) de signature du contrat selon le calcul suivant :

$$M(m_0) = M(m) (1,0305)^{(-n/12)}$$

Où n représente le nombre de mois écoulés entre (m_0) et (m) ,

Et les dates à prendre en compte sont :

- pour un versement de l'Avance Remboursable, la date de décaissement par OSEO ;
- pour un remboursement, la date d'encaissement constatée par OSEO.

La Société s'engage à rembourser à OSEO la somme de 5 281 000 € (cinq millions deux cent quatre-vingt un mille euros) dès l'atteinte d'un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal ou supérieur à 10 000 000 € (dix millions d'euros), dit « chiffre d'affaires de déclenchement », selon l'échéancier forfaitaire prévisionnel suivant :

Année 1 au plus tard le 30 juin	500 000 € (cinq cent mille euros)
Année 2 au plus tard le 30 juin	750 000 € (sept cent cinquante mille euros)
Année 3 au plus tard le 30 juin	1 500 000 € (un million cinq cent mille euros)
Année 4 au plus tard le 30 juin	2 531 000 € (deux millions cinq cent trente et un mille euros)

En cas cession des titres de propriété intellectuelle issus du projet, ainsi que de la cession des prototypes, préséries et maquettes réalisées dans le cadre du projet, une annuité égale à 50 % (cinquante pour cent) du produit généré sera dûe à Oséo ISI.

Lorsque le remboursement de l'Avance Remboursable a été effectué conformément aux dispositions ci-dessus, la Société, versera à OSEO, pendant une durée de cinq années consécutives après la date de la terminaison dudit remboursement et dès lors qu'il aura atteint un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal ou supérieur à 60 000 000 € (soixante millions d'euros), 2,5 % du chiffre d'affaires annuel généré par l'exploitation des produits issus du Projet.

En tout état de cause :

- le montant des Versements Complémentaires est plafonné à la somme de 15 000 000 euros,
- la période totale incluant les remboursements forfaitaires et le versement de l'intéressement est limitée à 15 ans.

Le remboursement anticipé de l'Avance Remboursable pourra être exigé par OSEO, notamment dans l'hypothèse d'une cession de contrôle de la Société.

22.1.2. Accords de partenariat

22.1.2.1. Erytech / Groupe Teva

Le 28 mars 2011, ERYTECH a signé un partenariat avec Abic Marketing Limited (Groupe Teva), un acteur mondial de l'industrie pharmaceutique basé en Israël, pour distribuer GRASPA® dans ce pays. Avec un chiffre d'affaire de plus de 20 Mds \$ en 2013, le Groupe Teva est groupe pharmaceutique diversifié avec une stratégie forte dans les produits de spécialité innovants et particulière dans les domaines thérapeutiques tels que le système nerveux central, le respiratoire, la santé féminine, l'oncologie et la douleur.

Conformément aux termes de cet accord, le Groupe Teva soumettra la demande d'autorisation du médicament en Israël et en assurera la commercialisation et la distribution à long terme dans ce pays. Le Groupe Teva versera des paiements d'étape et partagera les bénéfices.

La résiliation anticipée de l'accord pourra être demandé par une partie dans l'hypothèse d'une cession de contrôle de l'autre partie.

22.1.2.2. ERYTECH/ Orphan Europe (Groupe Recordati)

Le 23 novembre 2012, ERYTECH a signé un accord de commercialisation avec Orphan Europe, société spécialisée dans le développement, la production et la commercialisation de médicaments dans les maladies orphelines. Orphan Europe est une filiale de Recordati, un important groupe pharmaceutique de dimension européenne qui a réalisé 942 millions d'euros de chiffre d'affaires en 2013.

Orphan Europe possède un portefeuille de médicaments orphelins déjà sur le marché dans différents domaines tels que la néonatalogie, la pédiatrie, les troubles métaboliques. Orphan Europe est un acteur de premier plan dans le domaine des maladies orphelines et possède l'expertise médicale, clinique, réglementaire et commerciale pour mettre sur le marché et commercialiser efficacement GRASPA® en Europe. Orphan Europe est une activité stratégique pour Recordati qui avait acquis cette société en 2007 pour 135 M€ et l'a renforcé avec l'acquisition pour 100 M\$ d'un portefeuille de médicaments aux Etats-Unis dans les maladies rares et orphelines.

Orphan Europe commercialisera GRASPA® dans 38 pays d'Europe, dont tous les pays de l'Union Européenne dans le traitement de la LAL et de la LAM. Les parties ont la possibilité de discuter l'extension de cet accord à d'autres territoires périphériques à l'Europe et à d'autres indications.

ERYTECH conserve la production de GRASPA® sur son site de Lyon et fournira Orphan Europe dans les différents pays européens où le médicament sera commercialisé.

Aux termes de cet accord, Orphan Europe a versé 5 M€ à la signature. Orphan Europe devra verser à ERYTECH jusqu'à 37,5 M€ de milestones futures en fonction de différents événements cliniques, réglementaires et commerciaux. Orphan Europe participera aux coûts du développement de GRASPA® dans la LAM et ERYTECH recevra un paiement pour le produit livré et des royalties sur les ventes réalisés par Orphan Europe avec GRASPA®, pour un total jusqu'à 45% du prix de vente.

La Société considère que notamment le retrait de l'opposition sur le brevet procédé de la Société, a permis de résilier automatiquement une clause du contrat qui prévoyait, que si la propriété intellectuelle licenciée devait être jugée contrefaisante ou invalidée, la Société aurait pu être amenée à devoir rembourser certaines dépenses à Orphan Europe, voir ses paiements d'étape réduits et/ou le contrat, en partie résilié.

Séparément, une autre société du groupe Recordati a souscrit des obligations qui ont été converties en une participation au capital d'ERYTECH pour une valeur de 5 M€ à l'occasion de l'IPO (*voir également la Section 18.1 Du Document de référence*).

22.2. CONTRAT DE LICENCE

22.1.3. Erytech / National Institutes Of Health (Nih)

Le NIH a concédé une licence, portant sur de la propriété intellectuelle couvrant une méthode diagnostique pour prédire l'efficacité de la L-asparaginase chez un patient (*Voir également le chapitre 11.2 Propriété intellectuelle*). Cette licence couvre le territoire américain, et le développement dans les leucémies et les cancers solides. Elle est exclusive pendant cinq ans à compter de l'autorisation par la FDA du médicament qui sera développé par ERYTECH.

22.3. CONTRAT D'APPROVISIONNEMENT :

22.3.1. Erytech / Établissement Français Du Sang (EFS)

Les parties ont conclu plusieurs conventions de cession de concentré de globule rouge à usage thérapeutique destiné à la fabrication d'ERYASP™/GRASPA®, notamment :

- Le 1^{er} septembre 2009, dans le cadre de l'étude clinique GRASPALL 2009-06 ;
- Le 19 octobre 2012, dans le cadre d'autorisation temporaire d'utilisation ;
- Le 4 janvier 2013, dans le cadre de l'étude clinique GRASPAML 201201.

22.3.2. Erytech / American Red Cross (Arc)

Les parties ont conclu un contrat au terme duquel ARC s'engage à approvisionner ERYTECH dans le cadre de ses besoins en concentré de globules rouges de la Société aux Etats Unis.

Ce contrat est entré en vigueur le 1^{er} juillet 2009 et expirera le 4 décembre 2014.

22.3.3. Erytech/ medac

ERYTECH et medac, société allemande, ont conclu deux contrats d'approvisionnement exclusif en asparaginase destinée à la fabrication d'ERYASP™/GRASPA®.

- Le premier contrat est entré en vigueur le 10 décembre 2008 pour une durée de 20 ans et concerne la forme native d'asparaginase actuellement utilisée par ERYASP™/GRASPA® pour ses essais cliniques dans la LAL et la LAM en Europe.
- Le second contrat couvre d'éventuelles nouvelles formulations d'asparaginase que medac pourrait développer et qu'ERYTECH pourrait potentiellement utiliser. En particulier medac développe une asparaginase recombinante (en Phase III en Europe) et une asparaginase pégylée (en phase I en Europe) (*voir également le chapitre 6 du Document de référence*). Pour la fourniture à usage clinique, ce contrat est entré en vigueur le 6 avril 2011 pour une durée de 10 ans et pour la fourniture à usage commercial, celui-ci entrera en vigueur à la date de l'autorisation commerciale pour une durée de 5 ans.

Ce second contrat contient certaines dispositions selon lesquelles ERYTECH pourrait être amené à s'abstenir de toute forme de promotion d'ERYASP™/GRASPA® si celui-ci était fabriqué à partir d'une nouvelle formulation d'asparaginase, enregistrée et commercialisée avant ERYASP™/GRASPA® en première intention. Il est précisé que l'éventuelle restriction en matière de promotion ne sera applicable que pour le ou les pays où la nouvelle formulation serait autorisée la première et seulement pour la et les indications qu'elle pourrait obtenir et n'empêcherait pas la prescription d'ERYASP™ par un médecin et sa vente par ERYTECH

Il est rappelé que ERYASP™/GRASPA® en Europe est aujourd'hui fabriqué à partir d'asparaginase native et donc couvert par le premier contrat d'approvisionnement qui ne comporte aucune restriction en matière de promotion. La Société pourrait envisager de fabriquer ERYASP™/GRASPA® en Europe à partir d'une des nouvelles formulations de medac lorsque celles-ci seront développées mais n'a aucune obligation de le faire.

Dans tous les cas de figure, aucun des termes des contrats avec medac n'est de nature à empêcher ou restreindre, dans aucun pays, la capacité du médecin de prescrire les médicaments d'ERYTECH.

22.3.4. Autres contrats d'approvisionnement

La Société a conclu un contrat de fourniture pour l'approvisionnement en appareils « Osmocells » ainsi que le savoir faire qui y est associé. Ce contrat est entré en vigueur le 10 septembre 2013 pour une durée d'un an renouvelable par tacite reconduction par périodes d'un an.

La Société a conclu un contrat de fourniture pour l'approvisionnement en filtres d'hémodialyse que la Société utilise dans son système de production. Le contrat est entré en vigueur le 24 novembre 2010 pour une durée de 10 ans.

22.4. CONTRATS DE SOUS-TRAITANCE

22.4.1. Erytech / American Red Cross (Arc)

Les parties ont conclu un contrat de sous-traitance pour la production des lots d'ERYASPTTM pour les essais cliniques de la Société aux États-Unis.

Le contrat est entré en vigueur le 1^{er} mars 2009 pour une durée initiale de 3 ans et est reconduit par périodes d'un an ou le cas échéant, jusqu'à la fin de l'étude clinique pour laquelle l'ARC produit les lots.

22.4.2. Autres contrats de sous-traitance

La Société a conclu un contrat de sous-traitance pour la fabrication de machines ERYCAPS[®] que la Société utilise dans son système de production. Le contrat est entré en vigueur le 8 avril 2009 pour une durée de 6 ans.

La Société a conclu un contrat de sous-traitance pour la production de solutions de lyse / rescelllement que la Société utilise dans le cadre de son activité d'encapsulation de molécules dans les globules rouges. Le contrat est entré en vigueur le 8 mars 2011 pour une durée initiale de 2 ans et est reconduit par périodes d'un an.

23. INFORMATIONS PROVENANT DES TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DE DECLARATIONS D'INTERETS

Néant.

24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent Document de référence sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 60 avenue Rockefeller, 69008 Lyon, France. Le présent Document de référence peut également être consulté sur le site Internet de la Société (www.erytech.com) et sur le site Internet de l'AMF (www.amf-france.org).

Les statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires, conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

Ces documents sont également disponibles sur support papier sur simple demande auprès de la Société.

De plus, conformément à l'article 221-3 du Règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF), l'information règlementée de l'article 221-1 de ce même Règlement est disponible sur le site internet de la Société (www.erytech.com).

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Néant.

26. GLOSSAIRE

- **AFSSAPS (devenue l'ANSM)** : l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (devenue l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), est un établissement public français dont la mission est d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments et de délivrer les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments. Elle est l'autorité unique en matière de régulation des recherches biomédicales.
- **American Red Cross (ARC)**: Organisme dont une des missions est la collection, le stockage, le traitement et la distribution du sang. Elle fournit près de 44% des dons de sang aux États-Unis. Elle distribue ses produits dans près de 3000 hôpitaux et centre de transfusion aux États-Unis.
- **AMM**: l'Autorisation de Mise sur le Marché est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser.
- **ANR** (L'Agence Nationale de la Recherche) est une agence de financement de projets de recherches publiques et privées, sous forme de contrat de recherche.
- **Asparaginase** : Enzyme spécifique capable de supprimer l'asparagine circulante, privant ainsi les cellules cancéreuses d'un élément nutritif important pour elles, entraînant leur mort. Son introduction le traitement standard des leucémies aigues lymphoblastiques (LAL) remonte aux années 1970, notamment grâce à une version purifiée de l'enzyme à partir de bactéries (*E. coli*). Progressivement l'asparaginase s'est établi comme un pilier de la chimiothérapie anti leucémique
- **BPF ou GMP (Bonnes Pratiques de Fabrication ou Good Manufacturing Practice)** : Ensemble de normes obligatoires régissant la fabrication de médicaments industriels qui permettent d'assurer la qualité pharmaceutique des médicaments et la sécurité des patients.
- **CGR (Concentré de Globules Rouges)** : Suspension de globules rouges obtenue aseptiquement à partir d'une unité de sang total après soustraction de plasma.
- **Demie Vie** : Durée nécessaire pour que la concentration d'une drogue présente dans un tissu (par exemple le sang) décroisse de la moitié de sa valeur initiale. En pratique, on considère qu'un médicament n'a plus d'effet pharmacologique après cinq à sept demi-vies.
- **EMA (l'European Medicine Agency ou Agence Européenne du Médicament)** est un organisme de l'Union Européenne basé à Londres qui coordonne l'évaluation et la supervision du développement des nouveaux médicaments dans l'Union Européenne.
- **Érythrocytes**: globules rouges
- **FDA (Food and Drug Administration)** est l'agence gouvernementale américaine responsable de la sécurité sanitaire des produits alimentaires ainsi que du contrôle et de la réglementation des médicaments. Elle est notamment chargée d'évaluer la sécurité et l'efficacité des médicaments avant de délivrer leur autorisation de mise sur le marché américain.
- **ERYASPTTM/GRASPA[®] ou ERYASPTTM ou GRASPA[®]** consiste en une L-asparaginase encapsulée dans un globule rouge. Ce médicament vise notamment à traiter les patients dans les leucémies aigues. L'encapsulation permet à la L-asparaginase de détruire l'asparagine, facteur de croissance tumoral, à l'intérieur du globule rouge, tout en évitant les réactions allergiques et en réduisant les autres effets secondaires, apportant ainsi une efficacité thérapeutique prolongée par rapport aux autres formes et un profil de tolérance considérablement amélioré, permettant de traiter les patients fragiles. La marque GRASPA[®] a été licenciée à Orphan Europe (Groupe Recordati) pour la commercialisation du produit dans la LAL et la LAM en Europe et au Groupe Teva en Israël.

- **IND (Investigational New Drug Application)** est une demande d'autorisation à la FDA d'administrer un médicament expérimental ou un produit biologique à l'être humain aux États-Unis
- **Index Thérapeutique** : Mesure de la sécurité relative d'un médicament, exprimée sous la forme du rapport de la dose toxique à la dose efficace au plan thérapeutique.
- **KOL (Key Opinion Leader ou Leader d'Opinion)** un individu qui par sa notoriété, son expertise ou son activité sociale intensive est susceptible d'influencer les opinions ou actions d'un grand nombre d'individus.
- **Maladie Orpheline** : les maladies orphelines désignent les maladies pour lesquelles on ne dispose pas d'aucun traitement efficace ; les traitements proposés pour ces pathologies se limitent à en diminuer les symptômes. Les maladies orphelines sont souvent des maladies rares, à savoir des pathologies dont la prévalence est faible, même s'il existe des maladies à forte prévalence pour lesquelles il n'existe pas de traitement (comme la maladie d'Alzheimer, qui est orpheline sans être rares.
- **ODD (Orphan Drug Designation)** : Législation adoptée pour favoriser la recherche et la commercialisation de produits traitant les maladies rares. Les laboratoires éligibles à ce statut bénéficient d'une exclusivité commerciale pendant dix ans ainsi que des incitations d'ordre scientifique, financier et un appui administratif pour le développement de produits dans ces indications.
- **Phase I**: Essais cliniques effectués chez le volontaire sain. Ils poursuivent 2 objectifs : s'assurer que la toxicité chez l'homme est comparable à celle testée chez l'animal lors de l'étape préclinique et analyser le devenir du médicament dans l'organisme (pharmacocinétique).
- **Phase II**: Lors de cette phase, la dose optimale du médicament en termes d'efficacité est déterminée. Ces essais sont effectués sur un petit groupe homogène d'une centaine de malades.
- **Phase III** : Cette phase concerne un large groupe de malades et consiste à comparer le médicament en développement à un autre médicament ayant déjà fait ses preuves ou à un placebo (un médicament dénué d'activité thérapeutique). L'objectif est de montrer l'efficacité et d'évaluer le rapport efficacité/tolérance.
- **Processus de Pégylation** : traitement chimique non toxique d'une molécule permettant d'augmenter sa demi-vie au sein de l'organisme
- **Solutions Hypotoniques** : solution dont la concentration moléculaire est plus faible que celle du milieu de référence (notamment le plasma sanguin). Dans une solution hypotonique, l'eau a tendance à rentrer dans les globules rouges par leur membrane semi-perméable.
- **Système réticulo-endothélial** : Ensemble de cellules disséminées dans l'organisme possédant diverses fonctions dont la fabrication des éléments du sang, la destruction des corps considérés comme étrangers et l'immunité.
- **Test Compagnon** : test spécifique à un médicament permettant de prédire la réponse du patient au traitement et de lui proposer le traitement et/ou le dosage médicamenteux le plus efficace et le plus adapté.
- **Thérapie Enzymatique** : traitement thérapeutique basé sur l'activité spécifique d'un enzyme. Les enzymes sont des protéines spécialisées qui ont chacune une action particulière telle que provoquer des réactions chimiques, réarranger les molécules, ajouter ou au contraire soustraire des composants. Les enzymes ne sont pas détruites ou changées pendant leur action.

ANNEXE 1 – RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT DU PRESIDENT

Erytech Pharma S.A.

Siège social : 60 avenue Rockefeller - Bâtiment Adénine - 69008 Lyon
Capital social : €555 895

Rapport du commissaire aux comptes, établi en application de l'article L.225-235 du Code de commerce, sur le rapport du président du conseil d'administration de la société Erytech Pharma S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2013

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En notre qualité de commissaire aux comptes de la société Erytech Pharma S.A. et en application des dispositions de l'article L.225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le président de votre société conformément aux dispositions de l'article L.225-37 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

Il appartient au président d'établir et de soumettre à l'approbation du conseil d'administration un rapport rendant compte des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place au sein de la société et donnant les autres informations requises par l'article L.225-37 du Code de commerce relatives notamment au dispositif en matière de gouvernement d'entreprise.

Il nous appartient :

- de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du président, concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et
- d'attester que le rapport comporte les autres informations requises par l'article L.225-37 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

Nous avons effectué nos travaux conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France.

Informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Les normes d'exercice professionnel requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du président ainsi que de la documentation existante ;
- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et de la documentation existante ;
- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du président.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques de la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président du conseil d'administration, établi en application des dispositions de l'article L.225-37 du Code de commerce.

Autres informations

Nous attestons que le rapport du président du conseil d'administration comporte les autres informations requises à l'article L.225-37 du Code de commerce.

Lyon, le 28 avril 2014

KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne

Gaël Dhalluin
Associé

ANNEXE 2- POLITIQUE EN MATIERE DE RESPONSABILITE ENVIRONNEMENTALE, SOCIALE ET SOCIETALE

ERYTECH Pharma est un laboratoire biopharmaceutique ayant vocation à devenir un leader international en médecine personnalisée dans le domaine du cancer.

La Responsabilité Sociétale de l'Entreprise (RSE) est pour ERYTECH Pharma la façon dont la Société aspire à conduire chacune de ses actions.

Placer le patient au cœur de nos priorités, faire preuve d'éthique et de respect envers chacun sont des valeurs partagées au sein d'ERYTECH Pharma et qui constituent le socle de sa démarche d'entreprise responsable.

Ce sont ses collaborateurs, qui portent ces valeurs et développent l'activité au quotidien. Aussi, la Société s'engage notamment à les former et à leur proposer un cadre de travail sain et sûr, afin qu'ils continuent à former une équipe motivée par le succès de la Société.

ERYTECH Pharma investit de manière soutenue en R&D pour répondre aux enjeux de santé publique et proposer des réponses thérapeutiques innovantes et radicales notamment dans le domaine du cancer.

Ses activités actuelles se concentrent donc dans la recherche & développement et la production pour les essais cliniques. Elles se développent en collaboration étroite avec les professionnels de santé, en particulier médecins et pharmaciens, dont les attentes guident ERYTECH Pharma.

La Société dispose du statut encadré d'Etablissement Pharmaceutique. Par ailleurs, ERYTECH Pharma a souhaité mesurer la réalité et la maturité de ses pratiques en initiant une démarche volontaire d'évaluation et s'engage donc à développer une approche ISO 26 000 en 2014.

Ce rapport a pour but de présenter aux parties prenantes de la Société sa contribution en matière de Développement Durable.

EMPLOI ET RESPONSABILITE SOCIAL

a. Emploi

Le tableau ci-dessous résume les indicateurs chiffrés retenus pour décrire l'emploi chez ERYTECH Pharma sur les deux dernières années :

	2012	2013
L'effectif total et la répartition des salariés par sexe et par âge		
Effectif fin de période (en têtes)	37	36
Répartition du personnel H/F (%)	32/68	32/68
Age moyen (ans)	35	36
Collaborateurs âgés de 45 ans ou plus (salariés, %)	8%	14%
Les embauches et les licenciements		
Nombre de créations nettes d'emplois	1	-1
Les rémunérations et leur évolution		

Rémunération brute moyenne	47 072	52 852
ratio d'augmentation annuelle (effectif comparable)	nd	7%

- L'effectif total et la répartition des salariés par sexe et par âge

L'effectif d'ERYTECH Pharma reste stable entre l'exercice 2012 et l'exercice 2013. L'ensemble du personnel est regroupé en un site unique à Lyon, dans le 8^{ème} arrondissement. La répartition Hommes/Femmes ainsi que l'âge moyen sont globalement stables. Le taux de collaborateurs ayant plus de 45 ans augmente très légèrement, ils sont au nombre de trois en 2013.

Le personnel se caractérise par un haut niveau de qualification : les cadres représentent 51% de l'effectif. L'effectif en fin d'année comprend 9 salariés titulaires d'un Doctorat en science, médecine ou pharmacie et 14 salariés titulaires d'un diplôme d'ingénieur ou de Master soit respectivement 25% et 39% du personnel total.

- Les embauches et les licenciements

En 2013, quatre nouveaux salariés ont intégré l'entreprise sous différents contrats : 1 contrat à durée indéterminée et 3 contrats à durée déterminée (dont un converti en contrat à durée indéterminée sur 2014). Trois salariés sous contrats à durée déterminée en 2013 sont passés en contrat à durée indéterminée en 2014. Un stagiaire a été engagé en contrat à durée déterminée pour 2014.

Quatre salariés en CDI ont quitté l'entreprise au cours de l'année, un dans le cadre d'un licenciement économique, un dans le cadre d'une rupture conventionnelle et deux dans le cadre d'une démission.

ERYTECH Pharma accueille des stagiaires venant d'écoles ou de l'université. Les stagiaires ont perçu en 2013 une indemnité au-delà du minimum légal, ils bénéficient, comme tout salarié, de tickets-restaurant et leurs frais de transport sont remboursés à hauteur de 50%. Les périodes de stage sont prises en compte dans l'ancienneté, pour les stagiaires embauchés à l'issue de leur stage. Un stagiaire a été embauché, début 2014, en CDD à l'issue de son stage.

ERYTECH Pharma permet également à de jeunes diplômés de bénéficier du Volontariat International en Entreprise (VIE). Aussi, la Société a confié à une des anciennes salariées en CDD, via UBIFRANCE, une mission professionnelle à Philadelphie (USA) de 18 mois.

- Les rémunérations et leur évolution

La société applique un système d'évolution individuel des rémunérations. Les primes ont deux composantes : individuelle et collective en fonction de l'atteinte des objectifs (qualité, personnel, département, société). Le personnel sous contrat à durée déterminée bénéficie du versement de la prime de précarité en cas de non renouvellement de leur contrat et de non refus d'une proposition en contrat à durée indéterminée.

b. Organisation du travail

ERYTECH Pharma respecte la loi en vigueur, et fixe l'horaire hebdomadaire de référence à 35h. Ces modalités s'appliquent prorata temporis aux salariés à temps partiel.

Le tableau ci-dessous résume les indicateurs retenus pour décrire l'organisation du travail chez ERYTECH Pharma sur les deux dernières années :

	2012	2013
L'organisation du temps de travail		
Taux de salariés à temps partiel (%)	9,86%	6,69%

L'absentéisme

Taux d'absentéisme	2,4%	2,4%
--------------------	------	------

Le taux de temps partiel diminue sur 2013, trois personnes sont à temps partiel (80%) à fin 2013.

Les salariés à temps partiel le sont à leur demande ; il s'agit principalement mais pas seulement de congés parentaux. En effet, afin de trouver une juste articulation entre l'activité professionnelle et la vie personnelle et familiale des femmes et des hommes, la Société étudie chaque demande visant à adapter l'organisation du travail.

Le taux d'absentéisme (hors congés maternité, paternité ou parentaux) est stable ; les jours d'absences sont majoritairement des jours d'absences pour maladie (97%) et des jours « enfants malades ». Aucune absence n'est liée à une maladie professionnelle.

c. Relations sociales

Compte tenu de la taille de ses effectifs (inférieure à 50 salariés), la Société dispose d'un délégué du personnel. Les réunions avec le DP se tiennent régulièrement, selon les modalités légales et même au delà puisque toutes les questions sont considérées, même celles ne relevant pas des attributions du délégué du personnel.

Les accords signés ou engagement dans la société sont les suivants :

- Le droit individuel à la formation : un accord d'entreprise sur l'exercice du droit individuel à la formation (DIF) a été signé le 27 avril 2009.
- L'intéressement : un accord d'intéressement du personnel à l'entreprise a été signé le 29 novembre 2013. Il prendra effet à partir du 1^{er} janvier 2014.
- Rémunération jours « enfants malades » : engagement unilatéral de l'employeur, qui décide de rémunérer les « jours enfants malades » sous certaines limites et conditions.
- Le travail des week-ends/ jours fériés et les congés : la note est signée le 16 juillet 2013. Le personnel des départements Assurance Qualité, Recherche et Développement, Contrôle Qualité et Production pourront être amenés à intervenir les week-ends et/ou jours fériés.
- Une astreinte des week-ends et jours fériés : la note est signée le 30 mars 2012. Le personnel des départements Assurance Qualité, Contrôle Qualité et Production pourront être amenés à intervenir les week-ends et/ou jours fériés dans le cadre de l'astreinte.

- Communication interne

La vie de l'entreprise repose sur une communication interne active et un management participatif. L'entreprise organise régulièrement des réunions au sein des services sur les différents projets. Des réunions transversales entre les départements sont mises en place. De plus, des réunions d'information avec les salariés, les managers, ou toutes catégories confondues sont organisées par thématiques (par exemple lors de l'introduction en bourse), afin de préserver le dialogue et inciter les collaborateurs à s'exprimer.

Chaque trimestre est organisée une réunion RH, où sont évoqués des thèmes très divers, tels que les formations, les entretiens de fin d'année, les assurances sociales, l'intéressement etc.

Deux fois par an, ERYTECH Pharma propose des « *journées corporate* », essentielles pour renforcer la cohésion des équipes.

d. Santé et sécurité

L'exercice des activités de la société est réalisé dans un contexte particulièrement strict en termes d'agrément et d'habilitations et la sécurité du personnel est un élément fondamental pour le développement durable de l'entreprise.

De plus, la société a déployé, dès l'origine, une politique de management par la qualité avec une certification ISO 9001 : 2008 couvrant l'ensemble de ses processus. Dans ce cadre, la Société dispose d'une procédure générale Hygiène et Sécurité régissant les pratiques du personnel rattaché à l'établissement vis-à-vis des deux risques de la société : biologique et chimique.

Enfin, les problématiques relatives à l'hygiène et à la sécurité du personnel sont suivies et pilotées par la mise en œuvre du Document Unique, qui recense et évalue les risques professionnels.

Le tableau ci-dessous résume les indicateurs retenus pour suivre la santé et la sécurité chez ERYTECH Pharma sur les deux dernières années :

	2012	2013
Les accidents du travail, notamment leur fréquence et leur gravité, ainsi que les maladies professionnelles		
Nombre d'accidents du travail ayant donné lieu à un arrêt de travail	1 18/	0
Taux de fréquence* des accidents du travail avec arrêt	1000000	0
Taux de gravité** des accidents du travail	2,87%	0
Nombre d'accidents du travail sans arrêt	0	1
Taux de fréquence* des accidents du travail sans arrêt	0	17
Nombre d'incidents	1 18/	1 17/
Taux de fréquence* des incidents	1000000	1000000
Nombre de maladies professionnelles	0	0

Le nombre d'accidents ayant donné lieu à un arrêt de travail est nul sur 2013. ERYTECH Pharma effectue les déclarations nécessaires en cas d'accident de travail ou d'accident de trajet, que ces derniers fassent l'objet d'un arrêt de travail ou non. Le nombre d'incidents est constant sur les deux exercices. Ils sont suivis dans le cahier des incidents tenu par ERYTECH Pharma.

En matière d'Hygiène et Sécurité, la Société se conforme aux dispositions légales et conventionnelles et n'a pas signé à ce jour d'accord supplémentaire ni avec une organisation syndicale ni avec le délégué du personnel.

e. Formation

Le tableau ci-dessous résume les indicateurs retenus pour décrire la formation chez ERYTECH Pharma sur les deux dernières années :

	2012	2013
Le nombre total d'heures de formation		
Nombre total d'heures de formation	400	474
Volume d'heures moyen de formation/salarié/an	11	13
Proportion de personnel de 45 ans ou plus ayant bénéficié d'actions de formation (%) (nb de personnes concernées)	100% 3/3	40% 2/5
Taux d'effort de formation*	2,13%	2,22%

- Les politiques mises en œuvre en matière de formation

L'entreprise poursuit sa politique de formation dans une perspective de long terme, sur la base d'actions visant à renforcer les compétences collectives et individuelles. Le taux d'effort de formation est maintenu au-delà des obligations légales (1,6% de la masse salariale selon le Code du Travail). La formation s'articule autour des orientations suivantes : compétences linguistiques, traitement des informations médicales, maîtrise des outils informatiques, audit interne qualité.

Les expressions de besoins de formation des salariés sont validées par le management en fonction notamment de leur importance pour le développement de la société.

f. Egalité de traitement

- Mesures prises en faveur de l'égalité Hommes/Femmes

Lors de la réunion du Conseil d'Administration du 3 décembre 2013, ERYTECH Pharma a proposé les mesures suivantes afin d'améliorer, à compétence et qualification égale, l'égalité Hommes/Femmes : privilégier l'embauche de femmes au niveau « Directeur », privilégier l'embauche d'hommes aux autres niveaux.

- Mesures prises en faveur de l'emploi et de l'insertion de personnel handicapé

ERYTECH Pharma a fait évoluer ses procédures de recrutement afin de mieux intégrer la situation des personnes handicapées. A titre d'exemple, lorsque le poste est ouvert au personnel handicapé, la société prévoit de mettre des annonces sur des sites spécialisés de recrutement à partir de début 2014. Sur 2012 et 2013, un salarié embauché en CDI avait une reconnaissance RQTH.

- Mesures prises en faveur de la lutte contre les discriminations

La procédure des recrutements externes rappelle les exigences réglementaires en termes de non-discrimination à l'embauche. La procédure illustre ces exigences par une liste des « questions interdites ».

g. Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'Organisation Internationale du Travail relatives au respect de la liberté d'association et du droit de négociation collective, à l'élimination des discriminations en matière d'emploi et de profession, à l'élimination du travail forcé ou obligatoire, à l'abolition effective du travail des enfants

Les salariés de la Société exercent leur activité en France. La société se conforme aux réglementations en vigueur dans ce pays, notamment en matière de :

- liberté d'association,
- négociation collective,
- élimination des discriminations en matière d'emploi et de profession,
- élimination du travail forcé ou obligatoire, et d'
- abolition effective du travail des enfants.

INFORMATIONS ENVIRONNEMENTALES

Les activités mises en œuvre comportent une production industrielle à façon. Ces activités n'engendrent donc ni utilisation massive de matière première, ni consommation significative d'énergie, ni rejets significatifs dans l'environnement ou de gaz à effet de serre, ni d'utilisation des sols. D'autre part, les activités propres de la Société ne génèrent pas de nuisances sonores particulières pour ses salariés ou les riverains.

Les activités sont localisées au sein du Bioparc, parc d'activité HSE, développé au sein du pôle de santé Rockefeller. La Société dispose des éléments quantitatifs lui permettant de suivre la quasi-totalité de ses consommations d'eau et d'électricité (hormis les consommations relatives aux parties communes du fait des modalités de gestion de l'immeuble).

La Société n'identifie pas de risques environnementaux majeurs liés à son activité qui pourraient la conduire à provisionner ces risques ou à former spécifiquement ses collaborateurs à ces problématiques.

La Société n'a pas identifié à ce jour d'opportunité à s'inscrire dans une démarche de protection de la biodiversité et d'adaptation aux conséquences climatiques.

Dans ce cadre, les indicateurs environnementaux suivants ont été retenus comme pertinents :

- Politique générale en matière environnementale ;
- Utilisation durable des ressources : consommation énergétique et volume d'eau ;
- Pollution et gestion des déchets : quantité de déchets envoyés dans un centre de traitement spécifique.

a. Politique générale en matière environnementale

Malgré un impact environnemental jugé faible, la Société et ses salariés sont impliqués, en termes de développement durable, par la mise en œuvre de différentes actions :

- Fait détruire et recycler (depuis le second semestre 2013), par une société spécialisée, l'ensemble des documents non utilisés. De plus, la société a paramétré ses imprimantes par défaut en impression noir et blanc et recto / verso. Enfin, la société dispose d'un système de gestion électronique de documents et sensibilise le personnel, grâce aux suivis des impressions, en vue de limiter les impressions en interne ;
- Recycle ses emballages par l'utilisation d'un dispositif collectif au sein de l'immeuble ;
- Met en œuvre des dispositifs d'économies d'énergie : temporisation généralisée des éclairages et des climatisations.
- Privilégie les téléconférences par rapport aux déplacements ;
- Incite les collaborateurs à privilégier les transports en commun aux véhicules personnels.

ERYTECH Pharma a choisi de s'implanter dans Lyon au cœur d'un pôle santé, bien desservi en transports en commun, plutôt qu'en dehors de la ville afin de limiter les déplacements en voiture.

b. Utilisation durable des ressources

La seule source d'énergie utilisée par la Société est l'énergie électrique. Le tableau suivant donne l'évolution de la consommation électrique annuelle.

	2012	2013
Consommation électrique (kWh)	283.798	279.558

A titre d'information, 279.558 kWh consommés en 2013 correspondent à 22 tonnes de CO2*

* Application du facteur d'émission (énergie indirecte) de l'ADEME (base carbone).

La consommation d'eau correspond aux activités de laboratoire. L'eau rejetée après utilisation est une eau issue des lavages (évier, machine à laver). Les eaux souillées par des déchets biologiques ou chimiques sont retraitées.

	2012	2013
Consommation d'eau (M ³)	8,37	8,21

Les émissions de CO2 liées aux déplacements aériens et ferroviaires, très largement intercontinentaux du fait de l'internationalisation de la Société en 2013, sont présentées ci-dessous.

	2012	2013
Emission CO2 lié aux déplacements professionnels (Trains & avions)	44,4	65,8

La Société externalise la logistique liée à ses activités et ne dispose pas des éléments quantitatifs lui permettant d'assurer un suivi des émissions de CO2 associées.

c. Pollution et gestion des déchets

La Société fait procéder à l'enlèvement et au traitement de ses déchets issus des activités de laboratoire par une société spécialisée. Deux types d'enlèvements sont pratiqués : en fûts (ou bidons) ou en « securibag ».

En termes de volumes, les quantités enlevées et envoyées en centre de traitement sont les suivantes :

	2012	2013
Fûts et bidons (en litres)	17.085	29.410
« Securibag » (en Kg)	78	90

INFORMATIONS SOCIETALES

a. Impact territorial, économique et social de l'activité de l'entreprise

Les dépenses réalisées pour conduire le développement de ses projets de recherche sont constituées à 34 % de dépenses externes. En effet, la Société sous-traite à des entités régionales notamment certaines de ses études précliniques et a créée des partenariats notamment avec l'Ecole Vétérinaire de Lyon et l'Université Claude Bernard de Lyon. Elle fait également appel à de nombreux cabinets de conseils de la région (brevets, finance, avocats).

ERYTECH Pharma participe régulièrement à des symposiums, congrès et conférences annuelles avec notamment en 2013 :

- BIO International Convention à Chicago ;
- ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting à Chicago ;
- EHA (European Hematology Association) congress à Stockholm ;
- ASH (American Society of Hematology) Annual Meeting à La Nouvelle Orléans.

ERYTECH Pharma est également membre actif :

- Au niveau national : de trois organisations professionnelles dans le domaine de la santé et/ou des biotechnologies : Les Entreprises du Médicament (LEEM), France Biotech et la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP)
- Au niveau régional : du pôle de compétitivité Lyonbiopôle et du Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône Alpes.

Enfin, la Société permet à ses collaborateurs de dispenser des cours sur leur temps de travail, du ressort de leur expertise dans différents organismes de formation.

b. Relations avec les parties prenantes

- Relations avec ses actionnaires et investisseurs.

L'ensemble des actionnaires a accès à une information complète, transparente et claire, adaptée aux besoins de chacun et utile à une appréciation objective de la stratégie de croissance et des résultats de la Société. Cette politique de communication financière vise à assurer à l'ensemble des actionnaires une information en conformité avec les usages de place.

Une très large variété de documents publics dont ceux diffusés au titre de l'information réglementée couvre l'activité, la stratégie et l'information financière de la Société et sont accessibles sur le site

Internet de la Société sous la rubrique Investisseurs, en français et en anglais. Une adresse e-mail (erytech@newcap.fr) est également dédiée aux investisseurs.

La Société diffuse au titre de l'information réglementée les informations périodiques et annuelles requises d'une société cotée. L'information financière est complétée par les communiqués de presse à destination de la communauté financière et plus largement du public qui concernent des sujets d'importance significative pour la compréhension de l'activité et de la stratégie de la Société.

La Société a participé, par exemple, au salon Actionaria les 22 et 23 novembre 2013, ce qui lui a permis de rencontrer des investisseurs individuels.

- Relations avec ses partenaires

A moins une fois par an, des comités de pilotage sont organisés entre la Société et ses principaux partenaires, afin de discuter notamment de la stratégie comme de l'avancement des projets communs.

- Actions de partenariat ou de mécénat

Lors de la réunion *Corporate* du 16 décembre 2013, la Société a accueilli l'Association Laurette Fugain afin qu'elle puisse présenter ses objectifs et ses missions ainsi que faire réfléchir les collaborateurs de la Société aux manières selon lesquelles ils pourraient soutenir l'Association.

Dans le cadre des Journées nationales contre la leucémie le 29 et 30 mars 2014, ERYTECH Pharma a parrainé l'Association Laurette Fugain et proposé à ses collaborateurs, en collaboration avec l'Association, différentes actions de soutien (vente de gâteaux, mise en place de tirelires chez des commerçants, participation à la quête).

c. Sous-traitance et fournisseurs

La Société dispose d'une procédure d'achats dans le cadre de ses relations d'affaires avec des fournisseurs pour certains critiques (essais cliniques, essais non-cliniques, pharmacovigilance et fournisseur d'unité de production). Compte tenu des aspects réglementaires des activités de la Société, la plupart des prestataires et fournisseurs doivent également obéir aux Bonnes Pratiques de Laboratoire et/ou de Fabrication.

Conformément à la dite procédure, les fournisseurs disposant d'une politique RSE conforme aux exigences de Grenelle II seront privilégiés.

Les procédures de la Société prévoient des audits fournisseurs, en fonction des typologies d'achats (nouveau fournisseur, criticité....) ainsi que des audits de suivi. En revanche, les audits fournisseurs n'intègrent pas les aspects RSE compte tenu de la structure du marché amont.

d. Loyauté des pratiques

Différentes politiques sont mises en œuvre pour renforcer l'approche éthique :

- Politique achats :
 - limitation des autorisations d'engagement des marchés à 20.000 € HT. Au-delà, le recours à une autorisation du département qualité est obligatoire ;
 - séparation des tâches pour les règlements.
- Guide relatif à la prévention des manquements et délits d'initiés ;
- Procédure de gestion des relations de santé visant au respect de la « loi Bertrand » ;
- Charte voyage : listant les montants maximum alloués aux frais de déplacements.

e. Mesures en faveur de santé et de la sécurité des patients

Au stade actuel de son développement, aucun des médicaments en cours de développement par la Société ne fait l'objet aujourd'hui d'une commercialisation ou d'autorisation de mise sur le marché. Le développement de médicaments est fortement encadré par une réglementation stricte. Les différentes phases du développement de médicaments imposent au préalable des essais sur l'animal (développement préclinique) puis sur l'homme (développement clinique). Chacune des phases de développement fait l'objet d'une autorisation préalable délivrée par les autorités de tutelle après accord des comités d'éthique.

Dans le cadre des activités de recherche et développement la Société met en œuvre des études précliniques dans un cadre strict. Pour ces phases, la Société peut recourir à des prestataires qui procèdent à des expérimentations animales. Ces derniers sont soumis à une procédure nationale relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques conformément au Décret n° 2013-118 du 1^{er} février 2013 qui prévoit notamment l'obligation d'obtenir une autorisation préalable à la réalisation de tout projet comportant l'exécution d'une ou plusieurs procédures expérimentales utilisant des animaux.

f. Autres actions engagées en faveur des droits de l'homme

La Société n'a entrepris aucune action supplémentaire en faveur des droits de l'Homme.



RAPPORT DE VERIFICATION

Version 1

A la demande de la société ERYTECH PHARMA, SGS ICS a procédé à la vérification des informations figurant dans le rapport de gestion établi au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013, en vertu du décret n°2012-557 du 24 avril 2012 relatif aux obligations de transparence des entreprises en matière sociale et environnementale, portant sur l'application de l'article 225 de la loi n°2010-788 du 12 juillet 2010 et de l'article 12 de la loi n°2012-387 du 22 mars 2012 qui ont modifié l'article L. 225-102-1 du code de commerce et de l'arrêté du 13 mai 2013 déterminant les modalités dans lesquelles l'organisme tiers indépendant conduit sa mission.

Il appartient au Conseil d'Administration d'établir un rapport sur la gestion de la société comprenant les informations sociales, environnementales et sociétales, de définir le ou les référentiels utilisés s'il y a lieu pour l'établissement des données quantitatives ou qualitatives et d'en assurer la mise à disposition.

La responsabilité de SGS ICS consiste à attester de la présence dans le rapport de gestion de toutes les informations prévues à l'article R.225-105-1, à exprimer un avis motivé portant, d'une part sur la sincérité des informations et, d'autre part, sur les explications données par la société sur l'absence de certaines informations, à indiquer les diligences mises en œuvre pour accomplir notre mission de vérification.

NATURE ET PORTÉE DE LA VERIFICATION

La mission de SGS ICS a consisté à :

- Prendre connaissance de l'exposé des orientations en matière de développement durable, en fonction des conséquences sociales et environnementales liées à l'activité de la société, et de ses engagements sociétaux, et le cas échéant des actions ou programmes qui en découlent.
- Comparer la liste des informations mentionnées dans le rapport de gestion 2013 de la société avec la liste prévue à l'article R.225-105-1 et signaler, le cas échéant, les informations omises et non assorties des explications prévues au troisième alinéa de l'article R.225-105.
- Vérifier la mise en place par la société d'un processus de collecte visant à l'exhaustivité et la cohérence des informations mentionnées dans le rapport de gestion et d'identifier les irrégularités.

SGS ICS a conduit sa mission auprès de la société ERYTECH PHARMA, société anonyme à Conseil d'administration constitué d'un seul établissement situé à Lyon.

Seules les informations environnementales, sociales et sociétales 2013 ont été vérifiées, à l'exclusion des données 2012 présentes dans le rapport.

DILIGENCES

SGS ICS a conduit sa mission du 03 mars au 31 mars 2014 au siège de la société ERYTECH PHARMA en menant :

- des entretiens auprès des personnes en charge du processus de collecte et responsable du contrôle interne et de gestion des risques,
- une vérification de la mise en place par la société d'un processus de collecte, de consolidation et de validation visant à l'exhaustivité et à la cohérence des informations environnementales, sociales et sociétales,

SGS ICS a revu la fiabilité du référentiel interne, des procédures de contrôle interne et des systèmes d'agrégation des données et des informations.

Un vérificateur principal et un superviseur ont été affectés à cette mission de vérification sur une durée de 4 jours.

ERYTECH PHARMA a préparé les éléments de preuves conformément à sa procédure de reporting RSE, les a transmis au vérificateur principal préalablement à la visite sur site. La mission de vérification a consisté à vérifier la présence des données exigées par la réglementation, à étudier la justesse des calculs et la cohérence des données chiffrées. La seconde partie de la vérification a consisté à examiner l'ensemble des pièces justificatives donnant la preuve de chacune des données quantitatives et qualitatives énoncées : 69 indicateurs ou informations dans le domaine social et sécurité, 11 indicateurs ou informations dans le domaine environnemental et 19 informations dans le domaine sociétal et gouvernance d'entreprise.

3 entretiens ont été menés auprès des fonctions suivantes :

- o Vice-Président
- o Responsable Administratif et Financier,
- o Responsable Juridique,

RVWF01C

Page 1

DECLARATION D'INDEPENDANCE ET DE COMPETENCE

SGS est le leader mondial de l'inspection du contrôle, de l'analyse et de la certification. Reconnu comme la référence en termes de qualité et d'intégrité, SGS emploie plus de 75000 collaborateurs, et exploite un réseau de plus de 1 500 bureaux et laboratoires à travers le monde.

SGS ICS est la filiale française détenue à 100% par le Groupe SGS. SGS ICS déclare que sa mission et son avis a été élaboré en toute indépendance et impartialité vis-à-vis de la société ERYTECH PHARMA et que les travaux menés ont été conduits en adéquation avec le code d'éthique du Groupe SGS et conformément aux bonnes pratiques professionnelles d'un organisme tiers indépendant.

Les vérificateurs sont habilités et mandatés sur chaque mission sur la base de leurs connaissances, expériences et qualifications.

ATTESTATION ET AVIS MOTIVE

Sur la base de l'exposé des orientations en matière de développement durable de la société ERYTECH PHARMA, des conséquences sociales et environnementales liées à ses activités, de ses engagements sociétaux et des diligences mises en œuvre,

- nous attestons de la présence des informations mentionnées dans le rapport de gestion 2013 de la société ERYTECH PHARMA conformément à la liste prévue à l'article R.225-105-1 et que les exceptions ont été dûment motivées.
- nous déclarons n'avoir pas relevé d'anomalie significative de nature à remettre en cause la sincérité des informations mentionnées dans le rapport de gestion 2013.

OBSERVATIONS

- La procédure de rapportage « protocole de reporting » s'est avérée efficace dans sa mise en œuvre. La mise à disposition des documents nécessaires à la vérification a été proactive.
- ERYTECH PHARMA s'engageant dans une démarche ISO 26000 en 2014, cela pourra permettre d'élargir l'identification des parties prenantes et le dialogue avec elles, un des fondements de cette norme.
- Le calcul des émissions de gaz à effet de serre repose actuellement seulement sur les émissions liées aux consommations d'électricité d'une part et les déplacements en train et avion d'autre part. Il pourrait être complété par le calcul lié aux déplacements professionnels en voiture.

Fait à Arcueil, le 31 mars 2014

SGS ICS France

29 avenue Aristide Briand
F- 94111 ARCUEIL Cedex
Téléphone + 33 (0) 1 41 24 88 56
Fax + 33 (0) 1 41 24 71 29

www.sgs.com

Le Directeur Technique d'Inspection,
Moncef BOURKAIB

