



Société anonyme au capital de 690.953,10 euros
Siège Social : Bâtiment Adénine – 60 avenue Rockefeller
69008 LYON
RCS 479 560 013

ACTUALISATION DU DOCUMENT DE REFERENCE 2014 CONTENANT LE RAPPORT FINANCIER SEMESTRIEL AU 30 JUIN 2015



AUTORITÉ
DES MARCHÉS FINANCIERS

Le présent document a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers (« **AMF** ») le 3 décembre 2015 sous le numéro D. 15-0497-A01, conformément à l'article 212-13 IV de son Règlement général. Il complète le document de référence 2014 d'ERYTECH PHARMA enregistré par l'AMF le 4 juin 2015 sous le numéro R.15-048 (le « **Document de Référence 2014** »). Le Document de Référence 2014 et son actualisation ne peuvent être utilisés à l'appui d'une opération financière que s'ils sont complétés par une note d'opération visée par l'AMF.

Ce document est établi par ERYTECH PHARMA (la « **Société** ») et engage la responsabilité de son signataire.

Il n'implique pas l'authentification par l'AMF des éléments comptables et financiers présentés.

Des exemplaires du Document de Référence 2014 et de la présente actualisation du Document de Référence 2014 (l'« **Actualisation** ») 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

PREAMBULE.....	5
1 PERSONNES RESPONSABLES.....	6
1.1 Responsable de l'Actualisation	6
1.2 Attestation de la personne responsable de l'Actualisation	6
2 INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	7
3 RAPPORT FINANCIER SEMESTRIEL	9
4 COMMUNIQUE DE PRESSE DE LA SOCIETE DEPUIS LE 28 SEPTEMBRE 2015.....	36
4.1 Communiqué de presse du 28 septembre 2015	37
4.2 Communiqué de presse du 20 octobre 2015.....	45
4.3 Communiqué de presse du 3 novembre 2015.....	48
4.4 Communiqué de presse du 5 novembre 2015.....	51
4.5 Communiqué de presse du 18 novembre 2015.....	54
5 FACTEURS DE RISQUES.....	56
5.1 Risques opérationnels.....	56
5.1.1 Risques liés au développement des produits.....	56
5.1.2 Risques liés à la nature particulière des produits	57
5.1.3 Risque lié au circuit de production	58
5.1.4 Risque lié aux capacités de production.....	58
5.1.5 Risque d'échec commercial	58
5.1.6 Risques liés aux ressources de vente, de marketing et de moyens de distribution	59
5.1.7 Risques liés à sa capacité de pénétration des marchés étrangers	59
5.1.8 Risque de dépendance vis-à-vis de ses distributeurs exclusifs du GRASPA®.....	60
5.1.9 Risque de dépendance vis-à-vis de son produit le plus avancé : ERY-ASP/GRASPA®	61
5.1.10 Risque d'échec du développement de sa plateforme ERYCAPS	61
5.1.11 Risques de dépendance à l'égard des collaborations scientifiques clef.....	62
5.1.12 Risques de conflit d'intérêt	62
5.1.13 Risques de dépendance vis-à-vis de sous-traitants et de fournisseurs de matières premières-clef.....	62
5.1.14 Risques liés à l'hygiène, la sécurité et à l'environnement	63
5.2 Risques stratégiques	64
5.2.1 Risque lié au personnel-clef.....	64
5.2.2 Risques liés à la non-atteinte d'objectifs clefs.....	64
5.2.3 Risques liés à la gestion de la croissance interne.....	65
5.2.4 Risques liés à la concurrence	65
5.2.5 Risques liés à la confidentialité des informations de la Société et de son savoir-faire	66
5.2.6 Risques liés à l'utilisation des systèmes d'information	66
5.2.7 Risques d'espionnage industriel	66
5.2.8 Risques spécifiques liés à l'utilisation de technologies appartenant à des tiers.....	67
5.2.9 Risques liés à la propriété intellectuelle.....	67
5.3 Risques réglementaires.....	69
5.3.1 Risques liés à l'environnement réglementaire	69

5.3.2	Risques liés à la réglementation sur la collecte d'échantillons humains.....	71
5.3.3	Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des soins de santé.....	71
5.3.4	Risques liés aux statuts réglementaires de la Société.....	71
5.4	Risques financiers.....	72
5.4.1	Risques liés aux pertes historiques et prévisionnelles	72
5.4.2	Risques liés aux financements complémentaires incertains.....	72
5.4.3	Risque de crise financière majeure	73
5.4.4	Risque de dilution	73
6	APERCU DES ACTIVITES.....	74
6.1	Présentation générale.....	74
6.2	Stratégie du Groupe.....	75
6.3	Avantages et atouts du Groupe.....	76
6.4	La technologie d'encapsulation d'ERYTECH	80
6.4.1	L'approche novatrice de l'encapsulation d'enzymes thérapeutiques.....	80
6.4.2	Procédé d'encapsulation industrialisé, automatisé et robuste	81
6.4.3	Production organisée aux Etats-Unis pour les essais cliniques à venir.....	82
6.5	Les leucémies aiguës : un besoin médical insatisfait important.....	83
6.5.1	Un cancer des cellules de la moelle osseuse.....	83
6.5.2	Un nombre croissant de patients dans le monde	84
6.5.3	Un taux de survie à 5 ans faible pour les adultes et les seniors	85
6.6	La L-asparaginase : un médicament décisif dans le traitement des leucémies aiguës.....	86
6.6.1	La prise en charge actuelle des patients atteints de leucémies aiguës.....	86
6.6.2	Le rôle essentiel de la L-asparaginase dans la rémission des patients	86
6.6.3	Les limites de l'administration directe de L-asparaginase.....	91
6.6.4	Le marché actuel de la L-asparaginase	91
6.7	ERY-ASP/GRASPA® : Un traitement innovant aux portes de la commercialisation dans la LAL.....	94
6.7.1	Une L-asparaginase encapsulée pour une efficacité et une sécurité d'emploi améliorées.....	94
6.7.2	Résultats cliniques obtenus et programmes cliniques en cours dans la leucémie aiguë	96
6.7.3	Obtention du statut de médicament orphelin et ses avantages.....	100
6.7.4	Mise sur le marché de GRASPA®	101
6.7.5	Positionnement de GRASPA® sur le marché.....	101
6.8	Commercialisation de GRASPA® en Europe et en Israël	102
6.9	Développement d'ERY-ASP dans les leucémies aux Etats-Unis.....	103
6.10	Nouvelles indications potentielles d'ERY-ASP : Les tumeurs solides	104
6.11	Autres projets de développement ERYCAPS.....	106
6.12	Politique en matière de responsabilité environnementale, sociale et sociétale.....	108
6.13	Règlementations applicables au Groupe.....	108
7	ORGANIGRAMME.....	120
8	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT.....	121
8.1	Propriété immobilière.....	121
9	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	122
9.1.1	Brevets	122

9.1.2	Marques	126
9.1.3	Noms de domaine	130
10	ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....	131
10.1	Dirigeants et Administrateurs.....	131
10.1.1	Composition du Conseil d'administration	131
10.1.2	Expérience des organes d'administration et de direction.....	132
11	REMUNERATIONS ET AVANTAGES.....	135
11.1	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	135
12	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	137
12.1	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	137
13	SALARIES	139
13.1	Effectifs	139
13.1.1	Expérience et fonctions des principaux managers	139
13.1.2	Répartition des effectifs	139
13.2	Participation des mandataires sociaux	141
14	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....	142
14.1	Répartition du capital et des droits de vote.....	142
14.2	Actionnaires significatifs non représentés au Conseil d'Administration.....	144
14.3	Droits de vote des actionnaires	144
15	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.....	145
15.1	Capital social	145
15.1.1	Montant du capital souscrit.....	145
15.1.2	Acquisition par la Société de ses propres actions	145
15.1.3	Autres titres donnant accès au capital	147
15.1.4	Capital autorisé non émis.....	149
15.1.5	Évolution du titre	153
16	CONTRATS IMPORTANTS.....	154
16.1.1	Accords de partenariat	154
16.1.2	ERYTECH/ medac.....	155
17	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC.....	157
18	TABLE DE CONCORDANCE DE L'ACTUALISATION DU DOCUMENT DE REFERENCE	158

PREAMBULE

L'Actualisation a pour seul objet la mise à jour des informations figurant dans le Document de Référence 2014.

Les renseignements fournis dans le Document de Référence 2014 enregistré par l'AMF le 4 juin 2015 sous le numéro R.15-048 demeurent valables sous réserve des compléments et actualisations figurant ci-après.

Dès lors et concernant les informations ne nécessitant aucune mise à jour depuis l'enregistrement dudit Document de Référence 2014, nous vous invitons à vous reporter à la table de concordance mentionnant les principales rubriques exigées par le règlement européen n°809/2004 pris en application de la Directive « Prospectus », figurant en pages 167 à 175 de l'Actualisation.

1 PERSONNES RESPONSABLES

1.1 Responsable de l'Actualisation

M. Gil Beyen
Président Directeur Général

1.2 Attestation de la personne responsable de l'Actualisation

« J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans la présente actualisation du document de référence 2014 sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omissions de nature à en altérer la portée.

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes semestriels pour le semestre écoulé de l'exercice 2015 sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et le rapport semestriel d'activité figurant au chapitre 3 de la présente actualisation du document de référence 2014 présente un tableau fidèle des événements importants survenus pendant les six premiers mois de l'exercice 2015, de leur incidence sur les comptes, des principales transactions entre parties liées ainsi qu'une description des principaux risques et des principales incertitudes pour les six mois restants de l'exercice.

J'ai obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes donnés dans la présente actualisation du document de référence 2014, ainsi qu'à la lecture d'ensemble de la présente actualisation du document de référence 2014.

Les informations financières semestrielles présentées dans la présente actualisation du document de référence 2014 ont fait l'objet d'un rapport des contrôleurs légaux, figurant au chapitre 3 de la présente actualisation du document de référence 2014. »

Le 3 décembre 2015

M. Gil Beyen

2 INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Pour les besoins de l'Actualisation, les principales informations financières au 31 décembre 2014 présentées ci-dessous sont extraites des comptes consolidés du Groupe ERYTECH PHARMA en normes IFRS et les principales informations financières relatives au 30 juin 2015 et 2014 sont extraites des états financiers consolidés semestriels résumés du Groupe ERYTECH PHARMA établis en conformité avec *IAS 34 Information financière intermédiaire*.

Ces principales données comptables et opérationnelles doivent être lues en parallèle avec les informations contenues dans le chapitre 3 « Rapport Financier Semestriel » de l'Actualisation.

- **Etat de la situation financière consolidée**

ACTIF (en k€)	30.06.2015	31.12.2014
ACTIFS NON COURANTS	994	1 080
dont Immobilisations incorporelles	44	31
dont Immobilisations corporelles	860	967
dont Actifs financiers non courants	90	82
dont Impôt différé actif	-	-
ACTIFS COURANTS	35 107	39 526
dont trésorerie et équivalents de trésorerie	31 046	36 988
TOTAL ACTIF	36 101	40 607
CAPITAUX PROPRES	30 715	35 824
PASSIFS NON COURANTS	236	525
PASSIFS COURANTS	5 149	4 258
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES	36 101	40 607

- **Etat du résultat net consolidé**

(en k€)	30.06.2015 (6 mois)	30.06.2014 (6 mois)
Total des produits d'activités	1 474	722
dont Chiffre d'Affaires	-	-
Résultat opérationnel	(6 863)	(3 183)
Résultat financier	325	4
Résultat Net	(6 533)	(3 184)

- **Tableau de flux de trésorerie simplifié**

(en k€)	30.06.2015	30.06.2014
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	(873)	(371)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(5 957)	(3 307)
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	(47)	(162)
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement	62	641
dont Augmentation de capital en numéraire, nette de frais	48	56
Variation de la trésorerie nette	(5 942)	(2 827)

3 RAPPORT FINANCIER SEMESTRIEL

I. POINTS CLEFS DE LA PERIODE

- Résultats et consommation de cash en ligne avec les prévisions.
- Situation de cash en banque de € 31 M à fin juin 2015.
- Démission de Pierre-Olivier GOINEAU, co-fondateur et Directeur Général Délégué, le 11 janvier 2015
- ERYTECH annonce la mise en place d'un programme de cotation par ADR Level I aux Etats-Unis
- ERYTECH a présenté trois de ses abstracts au congrès annuel de l'American Association for Cancer Research (AACR) qui s'est tenu à Philadelphie (Etats-Unis), du 18 au 22 Avril 2015 notamment la présentation orale des résultats complets de phase III de GRASPA® dans la LAL et le point sur la phase IIb dans la LAM
- Renforcement du portefeuille de brevets aux Etats-Unis avec un brevet nouvellement délivré et l'extension de la durée de protection de son brevet princeps intitulé "Medicament for the Treatment of Cancer of the Pancreas" délivré aux Etats-Unis sous le numéro US 8974802
- La société reçoit le label Tech 40 d'EnterNext et annonce son entrée dans l'indice Tech 40
- ERYTECH a annoncé que son Comité d'Experts Indépendants (DSMB) a réalisé la première analyse de tolérance de son Expanded Access Program dans la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) et a recommandé la poursuite du programme sans modification
- Annonce deux avis positifs sur la tolérance du produit ERY-ASP pour la première cohorte de patients traités atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) dans l'étude de phase I aux Etats-Unis et pour les trois premiers patients traités en combinaison avec Folfox dans l'étude de Phase II dans le cancer du pancréas
- ERYTECH Pharma Inc recrute le Dr Iman El HARIRY en tant que Chief Medical Officer.
- ERYTECH Pharma recrute Eric Soyer en tant que Chief Financial Officer et Chief Operating Officer en remplacement de Pierre-Olivier GOINEAU.

II. RAPPORT D'ACTIVITÉ

A. Situation de la Société et résultats de son activité

a. Essais cliniques

→ GRASPA® en Europe (ERYASP)

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 quant à la poursuite de cet essai clinique en phase III selon le protocole original avec un effectif total de 80 patients. La société a terminé l'étude de Phase III dans la LAL et prépare la soumission de son dossier d'AMM auprès de l'EMA au cours du 2nd semestre 2015.

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 inclus son premier patient en mars.

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.

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 le lancement d'une étude de Phase II dans le cancer du pancréas avec son produit ERYASPTM.

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

→ ERYASP aux États-Unis

La FDA a accordé à ERYTECH le droit de démarrer une phase Ib avec ERYASPTM dans la LAL. Les principaux centres de recrutements de patients sont ouverts : Chicago, Duke, Columbus.

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 obtenu un nouveau brevet au Etats-Unis.

b. Recherche et Développement

→ TEDAC

En vue de lancer un essai clinique de Phase II dans un cancer solide, différentes expérimentations ont été menées sur différents types de tumeurs afin de tester leur sensibilité à l'asparaginase. Les résultats de ces études permettront la sélection prochaine d'une première indication thérapeutique dans laquelle sera conduite une étude clinique de Phase II.

Les autres expérimentations avec d'autres enzymes thérapeutiques se déroulent suivant le plan de marche défini. L'objectif de disposer à terme d'une famille de produits permettant d'affamer les tumeurs couplés à des moyens de sélections de patients prend corps.

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.

Au 30/06/2015, le projet TEDAC atteint l'étape clé N°3 qui ouvrira la perspective d'une nouvelle partie de la subvention accordée pour ce projet.

→ Autres projets en développement :

En parallèle du développement d'ERYASP/GRAPSA®, ERYTECH a réalisé des travaux de recherche approfondis pour identifier d'autres enzymes thérapeutiques pouvant affamer les tumeurs et dont l'encapsulation dans les globules rouges serait pertinente. Ce programme de recherche bénéficie d'un soutien financier de BPI France à hauteur de 7 millions d'euros.

Cela a permis l'identification d'un nouveau candidat médicament, ERY-MET, composé de méthionine- γ -lyase (MGL) encapsulée dans les globules rouges.

Afin de compléter sa plateforme technologique, la société développe en phase préclinique le projet de vaccin ERY-VAX qui permettra de traiter les cancers par le biais d'une vaccination avec encapsulation d'un adjuvant.

c. Propriété industrielle

Au 30 juin 2015, la Société compte 12 familles de brevets, en France et dans le monde, et une licence concédée par le *National Institute of Health* (USA) couvrant une méthode diagnostique pour prédire l'efficacité de la L. Asparaginase chez un patient.

d. Effectif :

Au 30 juin 2015, l'effectif de la société s'élève à 45 personnes en ETP.

e. Finance :

Analyse du résultat net consolidé

Produits des activités courantes

Le produit des activités courantes de la Société s'est élevé respectivement à 1.474.406 euros au cours du premier semestre 2015 et à 721.980 euros au cours du premier semestre 2014, soit une augmentation de 104,2%.

Ces produits se composent des éléments détaillés dans le tableau ci-dessous. Les autres produits de l'activité sont principalement générés par le crédit d'impôt recherche et des subventions versées par BPI France dans le cadre des programmes de recherche de la Société.

(en euros)	30.06.2015 (6 mois)	30.06.2014 (6 mois)
Chiffre d'affaires	-	-
Autres produits de l'activité		
- Crédit d'impôt recherche	1 092 097	607 390
- Subventions	270 440	99 876
- Autres produits	111 869	14 713
Produits des activités courantes	1 474 406	721 980

Les frais de recherche et développement ne pouvant être activés en immobilisations avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, le crédit d'impôt recherche généré dans le cadre d'un programme de recherche est traité comme un produit des activités courantes.

Les produits générés par le crédit d'impôt recherche enregistrés en produits des activités courantes correspondent au remboursement prévu de 30% des dépenses éligibles engagées par la Société. L'augmentation du crédit d'impôt recherche au 30 juin 2015 par rapport au 30 juin 2014 est due à l'accroissement des coûts engagés dans le cadre des programmes de recherche de la Société.

Les subventions comptabilisées en produits des activités courantes représentent des subventions non remboursables. Les montants comptabilisés au titre des semestres clos au 30 juin 2014 et au 30 juin 2015 correspondent aux subventions liées au programme TEDAC en partenariat avec BPI France.

Les autres revenus se sont élevés respectivement à 14.713 euros et 111.869 euros pour le premier semestre 2014 et le premier semestre 2015. Au titre du premier semestre 2015, les autres produits correspondent à la somme des coûts internes supportés par le Groupe pour l'étude sur la LAM en 2015 et refacturés à Orphan Europe.

Frais de recherche et de développement

Le montant total des frais de recherche et de développement comptabilisé par la Société au titre du premier semestre 2015 par rapport au premier semestre 2014 a augmenté de 1.913.985 euros à 5.231.339 euros, soit une augmentation de 173,3%.

Les dépenses de recherche et de développement au cours des périodes présentées sont réparties en fonction de leur nature dans le tableau ci-dessous:

(en euros)	30.06.2015 (6 mois)	30.06.2014 (6 mois)	% Variation
ERY-ASP	868.010	206.051	321%
TEDAC (ERY-MET / ERY-ADI)	545.111	115.940	370%
Total des frais de recherche et de développement directs	1.413.121	321.991	339%
Consommables	360.610	142.777	153%
Location et maintenance	216.316	147.989	46%
Prestation, sous-traitance et honoraires	1.049.384	429.361	144%
Charge de personnel ⁽¹⁾	2.053.387	743.039	176%
Dotations nettes amortissements et provisions	114.841	101.225	13%
Autres	23.680	27.603	-14%
Total des frais de recherche et de développement indirects	3.818.218	1.591.994	140%
Total des frais de recherche et de développement⁽²⁾	5.231.339	1.913.985	173%

⁽¹⁾ dont 0 euro et 657.803 euros de charges liées aux paiements fondés sur des actions respectivement au titre du premier semestre 2014 et du premier semestre 2015.

⁽²⁾ dont 766.993 euros et 3.253.081 euros de frais liés aux études cliniques respectivement au titre du premier semestre 2014 et du premier semestre 2015.

L'accroissement du total des dépenses en matière de recherche et développement entre le premier semestre 2014 et le premier semestre 2015 est dû essentiellement à une augmentation de 620.023 euros des frais des prestation de services, de sous-traitances et des honoraires de consultations versés aux CROs ainsi qu'à d'autres prestataires de service pour la production et les essais cliniques réalisés au cours du premier semestre 2015, et à une augmentation de 1.310.348 euros des charges de personnel liée à l'augmentation de l'effectif total et des paiements fondés sur des actions versés au personnel affecté à l'activité de recherche et développement. La Société a aussi fait face à une augmentation de 217.833 euros de ses dépenses en produits consommables, dû essentiellement à une augmentation du nombre de produits cliniques achetés tels que des enzymes et des échantillons sanguins, utilisés dans les développements cliniques. De plus, la Société a dû aussi faire face à une augmentation de ses frais de recherches et développement directs de 1.091.130 euros liés à ERY-ASP, notamment dans le cadre des essais cliniques réalisés sur le cancer pancréatique et dans le programme TEDAC, qui devraient se poursuivre dans les périodes futures compte tenu de l'intention de la Société de lancer une étude clinique de phase 1 sur ERY-MET en 2016.

Frais de structure et généraux

Les frais de structure et généraux de la Société ont augmenté, passant d'un montant de 1.991.388 euros pour le premier semestre 2014 à 3.106.512 euros pour le premier semestre 2015, soit une augmentation de 56%. Cette augmentation de 1.115.124 euros est liée pour l'essentiel à une augmentation de dépenses de 627.563 euros en prestation de services, sous-traitances, et honoraires de consultation liés au développement de notre stratégie commerciale et réglementaire aux Etats-Unis, ainsi qu'aux honoraires de consultation et frais de prestation de services liés au recrutement en 2015 d'une Directrice Médicale et d'un Directeur Financier. La Société a également fait face à une augmentation des autres charges d'un montant de 558.275 euros, due principalement à l'attribution de BSA aux membres du Conseil d'administration.

Nos frais de structure et généraux sont répartis en fonction de leur nature dans le tableau suivant:

(en euros)	30.06.2015 (6 mois)	30.06.2014 (6 mois)	% Variation
Consommables	37.029	15.042	146%
Location et maintenance	196.984	201.540	-2%
Prestation, sous-traitance et honoraires	1.123.995	496.432	126%
Charge de personnel ⁽¹⁾	507.665	682.211	-26%
Dotations nettes amortissements et provisions	99.122	12.720	679%
Autres ⁽²⁾	1.141.718	583.443	96%
Total des frais de structure et généraux	3.106.512	1.991.388	56%

⁽¹⁾ dont 79.488 euros et 131.589 euros de paiements fondés sur des actions respectivement au titre du premier semestre 2014 et du premier semestre 2015.

⁽²⁾ dont 0 euro et 512.010 euros de paiements fondés sur des actions versés aux membres du Conseil d'administration respectivement au titre du premier semestre 2014 et du premier semestre 2015.

Produits et charges financières

Le résultat financier net a augmenté de 321.568 euros au cours du premier semestre 2015 par rapport au premier semestre 2014 et se décompose de la manière suivante :

(en euros)	30.06.2015 (6 mois)	30.06.2014 (6 mois)
Charges financières	(17.937)	(33.839)
Produits financiers	343.015	37.349
Résultat Financier	325.078	3.510

L'augmentation du résultat financier net est due à la hausse des intérêts courus sur les comptes à terme, suite à l'investissement des disponibilités provenant de l'augmentation de capital réalisée sur Euronext Paris en octobre 2014.

Analyse du tableau de flux de trésorerie

(en euros)	30.06.2015 (6 mois)	30.06.2014 (6 mois)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(5 956 904)	(3 306 518)
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	(46 694)	(161 919)
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement	61 583	641 437
Variation de la trésorerie nette	(5 942 015)	(2 827 000)

La consommation de trésorerie liée l'activité s'élève respectivement à 3.306.518 euros et 5.956.904 euros pour les premiers semestres 2014 et 2015. Le flux net de trésorerie généré par l'activité a fortement baissé au cours du premier semestre 2015 par rapport au premier semestre 2014 en raison des efforts constants de la Société pour faire avancer ses programmes de recherche et développement tels que TEDAC ainsi que d'une augmentation des frais de structure et généraux.

La consommation de trésorerie liée aux opérations d'investissement s'élève respectivement à 161.919 euros et 46.694 euros pour les premiers semestres 2014 et 2015. Cette baisse résulte principalement du fait que les investissements en lien avec l'acquisition de la propriété et du matériel pour son siège social basé à Lyon sont désormais entièrement terminés.

Le flux net de trésorerie généré par les opérations de financement a diminué au cours du premier semestre 2015 en passant de 641.437 euros au premier semestre 2014 à 61.583 euros en 2015 en raison de la diminution du nombre d'actions auto-détenues dans le cadre du programme de liquidité.

B. Perspectives

Le second semestre 2015 va représenter un important semestre en termes de développement clinique avec :

- ➔ Le dépôt du dossier d'AMM auprès de l'EMA
- ➔ La poursuite de l'étude et la fin du recrutement dans la Leucémie Aigüe Myéloïde,
- ➔ La poursuite du recrutement des patients américains dans l'étude aux États-Unis avec ERYASP, chez des patients adultes atteints de Leucémie Aigüe Lymphoblastique.

C. Événements importants survenus entre le 1er juillet 2015 et la date d'établissement du présent rapport

La compagnie a annoncé le 20 juillet 2015, un DSMB positif suite au traitement des 24 premiers patients avec ERY-ASP dans la Phase 2 de l'étude contre le cancer du pancréas.

D. Informations relatives aux parties liées

Les relations avec les parties liées au cours du premier semestre 2014 sont présentées en Note de l'information financière semestrielle établie selon la norme IAS 34 ci-après.

E. Risques et incertitudes

Les risques et incertitudes susceptibles d'avoir une incidence significative sur la situation financière et les résultats de la Société font l'objet d'une présentation exhaustive dans le prospectus de la Société visé par l'Autorité des marchés financiers le 04 juin 2015 sous le numéro R.15-048.

Il n'y a pas eu d'évolution sur le semestre de ces facteurs de risques, ni dans leur nature, ni dans leur niveau et il n'existe pas, à la date d'établissement du présent document, d'autres risques et incertitudes pour les six derniers mois de l'exercice.

III. ETATS FINANCIERS CONSOLIDES SEMESTRIELS RESUMES AU 30 JUIN 2015**ETAT DU RESULTAT NET CONSOLIDE ET ETAT DES AUTRES ELEMENTS DU RESULTAT GLOBAL**

(en euros)	notes	30.06.2015 (6 mois)	30.06.2014 (6 mois)
Chiffre d'affaires			
Autres produits de l'activité	4.1	1 474 406	721 980
Produits des activités courantes		1 474 406	721 980
Frais de recherche et développement	4.2 à 4.4	(5 231 340)	(1 913 985)
Frais de structure et généraux	4.2 à 4.4	(3 106 512)	(1 991 388)
Résultat opérationnel		(6 863 446)	(3 183 393)
Produits financiers	4.5	343 015	37 349
Charges financières	4.5	(17 937)	(33 839)
Résultat financier		325 078	3 510
Résultat avant impôt		(6 538 368)	(3 179 883)
Impôt sur le résultat		5 142	(4 173)
RESULTAT NET		(6 533 226)	(3 184 056)
Eléments recyclables ultérieurement en résultat			
néant			
Eléments non recyclables ultérieurement en résultat			
Réévaluation du passif au titre des régimes à prestations définies		16 698	(12 121)
Effet d'impôt		(5 749)	4 173
Autres éléments du résultat global		10 949	(7 948)
RESULTAT GLOBAL		(6 522 277)	(3 192 004)
Résultat de base par action		(0,95)	(0,57)
Résultat dilué par action		(0,95)	(0,57)

ETAT DE LA SITUATION FINANCIERE CONSOLIDEE

ACTIF (en euros)	notes	30.06.2015	31.12.14
ACTIFS NON COURANTS		993 970	1 080 239
Immobilisations incorporelles	5.1	44 115	30 951
Immobilisations corporelles	5.1	860 071	967 474
Actifs financiers non courants	5.1	89 784	81 814
Autres actifs non courants			
Impôt différé actif			
ACTIFS COURANTS		35 106 800	39 526 400
Stocks		184 622	198 356
Clients et comptes rattachés	5.2	266 648	104 870
Autres actifs courants	5.3	3 609 109	2 234 738
Trésorerie et équivalents de trésorerie	5.4	31 046 421	36 988 436
TOTAL ACTIF		36 100 770	40 606 639
<hr/>			
PASSIF ET CAPITAUX PROPRES (en euros)		30.06.2015	31.12.14
CAPITAUX PROPRES		30 715 498	35 824 303
Capital	5.5	688 679	688 276
Primes	5.5	72 538 487	72 426 817
Réserves	5.5	(35 978 441)	(28 430 754)
Résultat net		(6 533 226)	(8 860 036)
PASSIFS NON COURANTS		236 406	524 629
Provisions - Part à plus d'un an	5.6	91 946	88 594
Passifs financiers - Part à plus d'un an	5.7	144 459	436 035
Impôt différé passif			
Autres passifs non courants			
PASSIFS COURANTS		5 148 865	4 257 706
Provisions - Part à moins d'un an			
Passifs financiers - Part à moins d'un an	5.7	575 660	333 502
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		3 840 222	2 084 546
Autres passifs courants	5.8	732 983	1 839 658
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES		36 100 770	40 606 639

ETAT DES VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDES

TABLEAUX DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES (en euros)	Capital	Prime d'émission	Réserves	Résultat	Capitaux propres
31/12/2013	550 602	42 741 059	(21 560 305)	(8 144 721)	13 586 634
Emission d'actions ordinaires	762				762
Augmentation prime d'émission		55 336			55 336
Titres auto-détenus	4 704	644 275			648 980
Affectation du Résultat N-1			(8 144 721)	8 144 721	
Résultat de la période				(3 184 056)	(3 184 056)
Ecarts actuariels			(7 948)		(7 948)
Charges IFRS 2			79 488		79 488
30/06/2014	556 068	43 440 671	(29 633 486)	(3 184 056)	11 179 196
31/12/2014	688 276	72 426 817	(28 430 754)	(8 860 036)	35 824 303
Emission d'actions ordinaires	653				653
Augmentation prime d'émission		47 421			47 421
Titres auto-détenus	(250)	64 250			64 000
Affectation du Résultat N-1			(8 860 036)	8 860 036	
Résultat de la période				(6 533 226)	(6 533 226)
Ecarts actuariels			10 949		10 949
Charges IFRS 2			1 301 402		1 301 402
30/06/2015	688 679	72 538 487	(35 978 441)	(6 533 226)	30 715 498

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE CONSOLIDE

(en euros)	notes	30.06.2015	30.06.2014
Résultat net		(6 533 226)	(3 184 056)
Charges (produits) sans incidence sur la trésorerie			
- Dotations (reprises) aux amortissements		132 963	113 945
- Dotations (reprises) sur provisions – Part à plus d'un an		18 122	25 196
- Charges (produits) au titre des paiements en actions		1 301 402	79 488
Charges d'intérêt		2 392	25 750
Charge d'impôt (exigible et différé)		(5 142)	4 173
Flux net de trésorerie généré par l'activité avant variation du BFR		(5 083 489)	(2 935 504)
Variation des stocks		13 735	(21 645)
Variation des clients et comptes rattachés		(161 778)	(19 622)
Variation des autres actifs courants		(1 374 373)	(305 357)
Variation des dettes fournisseurs et comptes rattachés		1 755 676	18 958
Variation des autres passifs courants		(1 106 675)	(654 062)
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité		(873 415)	(371 014)
Flux net de trésorerie généré par l'activité		(5 956 904)	(3 306 518)
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement			
<i>Acquisition d'immobilisations</i>		<i>(46 694)</i>	<i>(163 117)</i>
- Immobilisations incorporelles		(18 644)	(8 777)
- Immobilisations corporelles		(20 850)	(154 340)
- Immobilisations financières		(7 200)	-
<i>Cession d'immobilisations</i>			<i>1 197</i>
- Immobilisations incorporelles		-	-
- Immobilisations corporelles		-	-
- Immobilisations financières			1 197
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement		(46 694)	(161 919)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement			
Augmentation de capital en numéraire		48 074	56 098
Frais d'augmentation de capital en numéraire		-	-
Emission d'emprunts		-	-
Frais d'émission d'emprunts		-	-
Remboursement d'emprunts		(50 489)	(63 641)
Titres auto détenus		63 998	648 980
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement		61 583	641 437
Variation de trésorerie		(5 942 015)	(2 827 000)
Trésorerie en début d'exercice		36 988 436	15 112 523
Trésorerie en fin d'exercice		31 046 421	12 285 523
		-	-
Variation de la trésorerie nette		(5 942 015)	(2 827 000)
Information supplémentaire sur les flux nets de trésorerie			
Intérêts versés		15 545	7 738

IV. NOTES ANNEXES AUX ETATS FINANCIERS CONSOLIDES

La présente annexe fait partie intégrante des comptes consolidés semestriels au 30 juin 2015. Les comptes ont été arrêtés par le conseil d'administration en date du 8 septembre 2015.

Le Groupe est composé de la maison mère, Erytech Pharma S.A., ainsi que d'une filiale détenue à 100% et localisée aux Etats-Unis, Erytech Pharma Inc.

I. Description de l'activité de la société

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 basé 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, Graspas®, initié dès la création de la Société a conduit à la délivrance de 12 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 Graspas®, 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 Graspas® 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 terminé une étude clinique de phase III à l'issue de laquelle Erytech prévoit de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché européenne pour Graspas® dans la LAL. La Société a également entamé une étude de phase II dans la leucémie aigue myéloïde (LAM).

Le modèle d'affaires de la Société est de développer ses produits 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 Graspas® dans un premier temps en Europe puis aux Etats-Unis et dans le reste du monde. Erytech a les capacités d'assurer les premières années de vente de Graspas® en Europe grâce à son unité de production de Lyon.

II. Faits marquants de la période

Pierre-Olivier Goineau, co-fondateur de la société et Directeur Général Délégué, a donné sa démission de ses fonctions au sein de la société lors du Conseil d'Administration du 11 Janvier 2015. Pierre-Olivier Goineau reste trésorier et secrétaire général de la filiale américaine Erytech Pharma Inc.

Le Dr Iman El-Hariry a rejoint la société en tant que Directrice Médicale au sein de la filiale Erytech Inc, basée à Boston, et sera en charge des affaires médicales, cliniques et réglementaires.

Au cours des six premier mois de l'exercice 2015, des bons de souscription supplémentaires ont été attribués de la façon suivante (voir note 4.3) :

- Le Conseil d'Administration qui s'est tenu le 29 avril 2015 a attribué 2 150 BSA2012 aux membres indépendants du Conseil ;
- En accord avec le plan 2014, le Conseil d'Administration qui s'est tenu le 23 juin 2015 a attribué la première tranche du plan et alloué 2,500 BSPCE2014 aux salariés ayant le statut de cadre au sein de la société et 3 000 BSA2014 à la Directrice Médicale d'Erytech basée aux Etats-Unis au sein de la filiale Erytech Pharma Inc.

Enfin, la Société n'a pas recouvré le Crédit d'Impôt Recherche (CIR) 2014 au 30 juin 2015 pour un montant de 1 523 688 € ; la créance dans les comptes de bilan au 30 juin 2015 correspondant donc au CIR du premier semestre 2015 et du solde de 2014.

III. Principes et méthodes comptables

En application du règlement européen 1606/2002 du 19 juillet 2002, les états financiers consolidés de la société 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 au 30 juin 2015.

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.html).

Les états financiers semestriels, présentés de manière résumée, ont été préparés conformément à la norme internationale d'information financière IAS 34 (« Information financière intermédiaire »).

Les états financiers semestriels ne comportent pas toutes les informations et annexes telles que présentées dans les états financiers annuels. De ce fait, il convient d'en effectuer la lecture en parallèle avec les états financiers de la société au 31 décembre 2014.

Les états financiers sont présentés en euro qui est la monnaie fonctionnelle de la société. Tous les montants mentionnés dans la présente annexe aux états financiers sont libellés en euros, sauf indication contraire.

À l'exception des normes entrées en application au 1er janvier 2015 décrites ci-dessous, les méthodes et principes comptables appliqués pour l'établissement des états financiers intermédiaires sont identiques à ceux utilisés pour l'établissement des états financiers au 31 décembre 2014.

Normes, amendements et interprétations en vigueur au sein de l'Union Européenne à partir de l'exercice ouvert au 1er janvier 2015

Le groupe a adopté les normes, amendements et interprétations suivants qui sont applicables au 1er janvier 2015:

- IFRIC 21 : « Droits ou taxes » : cette interprétation rappelle que les taxes doivent être comptabilisées conformément à leur fait générateur tel que défini par la loi indépendamment de leur assiette de calcul. L'application de cette norme est sans effet sur les comptes annuels.
- Amendements à IAS 16 (immobilisations corporelles) et IAS 38 (immobilisations incorporelles) portant sur les modes d'amortissement acceptables. L'IASB a ainsi précisé que l'utilisation d'une méthode d'amortissement fondée sur les revenus n'est pas appropriée car ne permet pas de refléter la consommation des avantages économiques liés à un actif incorporel. Cette présomption pouvant être réfutée dans certaines circonstances ;
- Amendements à IFRS 11 « accords conjoints » traitant de l'acquisition d'une participation dans une entreprise commune ;
- Amendements à IAS 19 « avantages au personnel » qui s'applique aux contributions des membres du personnel ou des tiers à des régimes à prestations définies. Certaines contributions pouvant désormais être comptabilisées en déduction du coût des services rendus de la période pendant laquelle le service est rendu ;
- Améliorations annuelles des normes IFRS (décembre 2013) applicables au 1^{er} juillet 2014 : ces amendements concernent principalement, les informations relatives aux parties liées (IAS 24) et plus particulièrement des clarifications portant sur la notion de prestation du personnel « clé » de la Direction, les paiements fondés sur des actions (IFRS 2) et notamment une clarification de la notion de « conditions d'acquisition », l'information sectorielle (IFRS 8) et l'information à fournir sur des critères de regroupement ainsi que la réconciliation des actifs par secteur avec l'ensemble des actifs de l'entité, la clarification de la notion de juste valeur pour les créances et dettes court terme et la possibilité de compenser des actifs et passifs financiers (IFRS 13 évaluation à la juste valeur) et, la comptabilisation d'une contrepartie conditionnelle lors de regroupements d'entreprise (IFRS 3).

Ces nouveaux textes n'ont pas eu d'incidence significative sur les résultats et la situation financière du groupe. Les normes et interprétations d'application facultative au 30 juin 2015 n'ont pas été appliquées par anticipation. Le groupe n'anticipe toutefois pas d'impacts significatifs liés à l'application de ces nouveaux textes.

Présentation

Le compte de résultat présente le classement des charges et des produits par fonction.

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.

Recours à des estimations

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. Les principales estimations effectuées sont décrites dans les états financiers annuels.

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.

Le reporting actuel de la société a permis de définir un seul secteur opérationnel.

Le secteur opérationnel fait l'objet d'un suivi individuel en termes de reporting interne, selon des indicateurs de performance.

IV. Notes relatives à l'état du résultat net consolidé

4.1 Autres produits de l'activité

Les autres produits de l'activité se composent des éléments suivants :

(en euros)	30.06.2015 (6 mois)	30.06.2014 (6 mois)
Crédit d'impôt Recherche	1 092 097	607 390
Subventions	270 440	99 876
Autres produits	111 869	14 713
autres produits de l'activité	1 474 406	721 980

Les produits de l'activité sont principalement générés par le crédit impôt recherche et les subventions liées aux programmes de recherche pré-clinique en partenariat avec BPI France.

Les autres produits représentent 14 713 € et 111 869 € respectivement pour les périodes s'achevant au 30 juin 2014 et 2015. Pour la période du 1^{er} janvier au 30 juin 2015, les autres produits représentent la refacturation à Orphan Europe des coûts internes supportés pour l'étude AML en 2015.

L'augmentation du crédit impôt recherche et des subventions au 30 juin 2015 par rapport au 30 juin 2014 est due à l'accroissement de l'activité de recherche et développement entre les deux périodes.

4.2 Détail des charges par nature

30/06/2015 en €	Autres Frais de recherche et développement	Etudes cliniques	Coûts de propriété intellectuelle	Frais de recherche et développement	Frais de structure et généraux	Total général
Consommables	149 485	353 260	-	502 745	37 029	539 774
Locations et maintenance	110 638	158 283	-	268 921	196 984	465 905
Prestations, sous-traitance et honoraires	612 608	1 201 881	205 577	2 020 066	1 123 995	3 144 061
Charges de personnel	805 296	1 197 987	50 104	2 053 387	507 665	2 561 052
Autres	29 824	240 443	1 112	271 379	1 141 718	1 413 097
Dotations nettes amortissements et provisions	13 614	101 227	-	114 841	99 122	213 963
Total général	1 721 465	3 253 081	256 793	5 231 340	3 106 512	8 337 852

30/06/2014 en €	Autres Frais de recherche et développement	Etudes cliniques	Coûts de propriété intellectuelle	Frais de recherche et développement	Frais de structure et généraux	Total général
Consommables	162 532	40 654	-	203 186	15 042	218 228
Locations et maintenance	69 186	80 626	-	149 812	201 540	351 352
Prestations, sous-traitance et honoraires	220 513	246 749	173 611	640 873	496 432	1 137 305
Charges de personnel	460 398	249 979	32 662	743 039	682 211	1 425 250
Autres	11 713	64 137	-	75 850	583 443	659 293
Dotations nettes amortissements et provisions	16 377	84 848	-	101 225	12 720	113 945
Total général	940 719	766 993	206 273	1 913 985	1 991 388	3 905 373

L'augmentation du poste « Autres » provient de l'attribution de BSA₂₀₁₂ aux administrateurs pour 512 010 €.

4.3 Frais de personnel

Les frais de personnel se ventilent comme suit :

30/06/2015 en €	Frais de recherche et développement	Etudes cliniques	Coûts de propriété intellectuelle	Frais de structure et généraux	Total général
Salaires et traitements	451 255	464 499	20 767	248 361	1 184 882
JV de plan de rémunération basé sur des actions	133 486	505 715	18 602	131 589	789 392
Charges sociales	220 556	227 772	10 735	127 714	586 777
Total Frais de personnel	805 297	1 197 986	50 104	507 664	2 561 051

30/06/2014 en €	Frais de recherche et développement	Etudes cliniques	Coûts de propriété intellectuelle	Frais de structure et généraux	Total général
Salaires et traitements	323 675	173 678	21 268	435 332	953 953
JV de plan de rémunération basé sur des actions	-	-	-	79 488	79 488
Charges sociales	136 724	76 301	11 394	167 391	391 810
Total Frais de personnel	460 399	249 979	32 662	682 211	1 425 251

Comme mentionné dans le paragraphe « Faits marquants de la période », les bons de souscription suivants ont été attribués au cours de la période :

Attribution des BSA₂₀₁₂ aux membres indépendants du Conseil d'Administration

Le Conseil d'Administration réuni le 29 Avril 2015 a attribué 2 150 BSA₂₀₁₂ aux membres indépendants du Conseil d'Administration. Conformément à IFRS2, la Société a effectué une valorisation des BSA₂₀₁₂ et a utilisé le modèle d'évaluation de Black&Scholes pour réaliser cette évaluation.

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des BSA₂₀₁₂ attribués aux administrateurs sont :

- Taux sans risque : 0,07% en fonction des tranches (en fonction de la courbe des taux d'obligations d'Etat zéro-coupon) ;
- Dividendes attendus : zéro ;
- Volatilité : 20,5% basée sur les volatilités historiques observées sur l'indice NextBiotech ;
- Maturité attendue : 2,5 ans en fonction des tranches d'attribution.

La juste valeur du plan a été évaluée à 512 010 €. Une charge a été comptabilisée à ce titre en « Autres » en frais de structure et généraux au 30 juin 2015.

“Plan 2014”

En 2014, l'Assemblée Générale d'Erytech a attribué 12 000 BSPCE₂₀₁₄ aux dirigeants. Conformément à IFRS2, cette attribution a été valorisée au cours de l'année fiscale 2014 dû au fait que toutes les conditions d'attribution étaient réunies à cette date, excepté la condition de service. Ainsi, la juste valeur du plan d'un montant de 372 059 € a été comptabilisée graduellement sur une période de 3 ans en conformité avec IFRS2. Au 30 juin 2015, une charge a été comptabilisée pour un montant de 59 418 € en charges de personnel. Le Conseil d'Administration réuni le 23 juin 2015 a accordé, conformément au Plan 2014, les bons de souscription suivants :

- Conditions remplies pour l'attribution de la première tranche des BSPCE₂₀₁₄ aux salariés ayant le statut de cadres avec identification des bénéficiaires de ces bons. 2 500 bons ont été attribués. Conformément à IFRS2, la Société a effectué une valorisation de ces BSPCE₂₀₁₄ attribués à ces personnes avec le modèle d'évaluation de Black&Scholes.

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des BSPCE₂₀₁₄ attribués aux salariés sont :

- Taux sans risque : 0,27% en fonction des tranches (en fonction de la courbe des taux d'obligations d'Etat zéro-coupon) ;
- Dividendes attendus : zéro ;
- Volatilité : 20,75% basée sur les volatilités historiques observées sur l'indice NextBiotech ;
- Maturité attendue : 4,3 ans en fonction des tranches d'attribution.

La juste valeur du plan a été évaluée à 516 735 €. Une charge a été comptabilisée à ce titre en charges de personnel au 30 juin 2015 et répartie en coûts de personnel R&D pour 424 758 € et en coûts de personnel administratif pour 91 977 €.

Suite au recrutement de la Directrice Médicale au sein de la filiale Erytech Pharma Inc. et en accord avec l'annexe IV-BSA2014, toutes les conditions nécessaires pour attribuer la totalité des 3000 BSA₂₀₁₄ étaient remplies à la date de recrutement à l'exception des conditions de service pour les tranches 2 et 3. Conformément à IFRS2, la Société a effectué une valorisation des BSA₂₀₁₄ attribués à la Directrice Médicale en utilisant le modèle d'évaluation de Black&Scholes.

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des BSA₂₀₁₄ attribués à la Directrice Médicale sont :

- Taux sans risque : entre 0,27% et 0,45% en fonction des tranches (en fonction de la courbe des taux d'obligations d'Etat zéro-coupon) ;
- Dividendes attendus : zéro ;
- Volatilité : entre 19,59% et 20,75% basée sur les volatilités historiques observées sur l'indice NextBiotech ;
- Maturité attendue : entre 4,3 ans et 5,3 ans en fonction des tranches d'attribution.

La juste valeur du plan de BSA₂₀₁₄ a été évaluée à 622 244 €. Une charge sera comptabilisée graduellement sur une période de 3 ans conformément à IFRS2. Une charge de 213 234 € a été comptabilisée en charges de personnel (charges de personnel R&D uniquement) au 30 juin 2015.

4.4 Dotation nette aux amortissements et aux provisions

en euros	30.06.2015	30.06.2014
Frais de recherche et développement	13 614	16 377
Etudes Cliniques	101 227	84 848
Coûts de propriété intellectuelle	-	-
Frais de structure et généraux	18 122	12 720
Total dotation nette aux amortissements et aux provisions	132 963	113 945

4.5 Résultat financier

(en euros)	30.06.2015	30.06.2014
Interêts sur crédits-bails	(2 599)	(3 681)
Autres charges financières	(15 338)	(30 158)
Charges financières	(17 937)	(33 839)
Revenus des valeurs mobilières de placement	256 585	
Autres Produits Financiers	86 430	37 349
Produits financiers	343 015	37 349
Résultat financier	325 078	3 510

Les revenus des valeurs mobilières de placement correspondent aux intérêts courus sur les comptes à terme au 30 juin 2015. Les autres produits financiers sont les gains de change constatés au 30 juin 2015.

V. Notes relatives à la situation financière consolidée

5.1 Actifs non courants

Immobilisations incorporelles

Au 30 juin 2015, les investissements relatifs aux immobilisations incorporelles correspondent à l'acquisition de logiciels.

Immobilisations corporelles

La variation de la valeur brute des immobilisations corporelles est principalement liée à l'acquisition de matériel de bureau et de matériels informatiques.

Immobilisations financières

Les immobilisations financières correspondent aux cautions versées dans le cadre de la location des bureaux à Boston.

Il n'y a pas eu de nouveau crédit-bail conclu sur la période.

5.2 Clients et comptes rattachés

Solde net à la clôture	Période comptable de 6 mois se terminant le 30 juin 2015	Exercice clos le 31 décembre 2014
Clients	266 648	104 870
Solde net à la clôture	266 648	104 870

La société ne vendant pas encore ses produits en développement, les créances clients concernent uniquement la refacturation des frais de recherche et développement supportés dans le cadre des essais cliniques de l'étude AML, à Orphan Europe.

5.3 Autres actifs courants

en euros	30.06.2015	31.12.2014
Crédit d'impôt recherche	2 615 785	1 523 688
Créances fiscales (TVA...) et autres créances	551 623	494 271
Charges constatées d'avance	441 701	216 779
Autres subventions à recevoir	-	-
Autres actifs courants	3 609 109	2 234 738

Au 30 juin 2015, la Société n'a pas reçu le remboursement de son Crédit d'impôt Recherche 2014, d'un montant de 1 523 688 €. La créance afférente dans les comptes de bilan au 30 juin 2015 inclut le solde 2014 ainsi que le CIR du premier semestre 2015.

5.4 Trésorerie

en euros	30.06.2015	31.12.2013
Trésorerie et équivalents de trésorerie	31 046 421	36 988 436
Découverts bancaires	-	-
Trésorerie nette	31 046 421	36 988 436

La trésorerie est composée des éléments suivants :

- 30/06/2015 : 1,2 millions d'euros de disponibilités et 29,5 millions d'euros de comptes à termes (mobilisables à environ un mois);
- 31/12/2014 : 3,0 millions d'OPCVM Monétaires, 1,9 million d'euros de disponibilités et 32 millions d'euros de comptes à termes (mobilisables à environ un mois).

5.5 Capitaux propres

Au 31 décembre 2014, le capital se décomposait de 6 882 761 actions, entièrement libérées, d'un montant nominal de 0,1 euro.

La Société s'étant cotée sur NYSE Euronext le 6 mai 2013, certains titulaires de BSPCE₂₀₁₂ ont souhaité exercer les BSPCE₂₀₁₂ qu'ils avaient souscrits. Le 23 juin 2015, le Conseil d'administration, agissant dans le cadre des délégations de compétence conférées par l'Assemblée Générale Extraordinaire du 21 mai 2012 et au vu d'une liste fournie par la Société Générale, teneur des titres, constate que 6 530 actions nouvelles ont été intégralement souscrites et libérées pour un montant total de 48 073,86 € soit 653 € correspondant à la valeur nominale de l'action et 47 420,86 € correspondant au montant de la prime d'émission.

Le capital social est augmenté d'une somme globale de 653 euros pour le porter de 688 276,10 euros à la somme de 688 929,10 euros, divisé en 6 889 291 actions de 0,10 euro chacune.

5.6 Provisions

Les provisions se décomposent de la manière suivante :

en euros	30.06.2015	31.12.2014
Provisions IDR	91 946	88 594
Provisions pour litiges	-	-
Provisions	91 946	88 594

5.7 Passifs financiers

Endettement par nature

en euros	30.06.2015	31.12.2014
Dettes financières liées aux crédits bails	180 208	220 376
Découverts bancaires	-	-
Avances conditionnées	539 911	549 161
Obligations convertibles	-	-
Autres	81 000	-
Dettes financières	801 119	769 537

Endettement par maturité

en euros	30/06/2015		
	Montants dus		TOTAL
	A moins d'un an	A plus d'un an	
Emprunts			-
Avances conditionnées	508 250	31 661	539 911
Dettes financières liées aux crédits bails	67 410	112 798	180 208
Obligations convertibles			-
Découverts bancaires			
Total emprunts	575 660	144 459	720 119

en euros	31/12/2014		
	Montants dus		TOTAL
	A moins d'un an	A plus d'un an	
Emprunts			-
Avances conditionnées	257 500	291 661	549 161
Dettes financières liées aux crédits bails	76 002	144 374	220 376
Obligations convertibles	-	-	-
Découverts bancaires			
Total emprunts	333 502	436 035	769 537

5.8 Autres passifs courants

en euros	30.06.2015	31.12.2014
Autres passifs courants		
Dettes fiscales et sociales	554 873	970 629
Produits constatés d'avance	97 996	368 436
Autres dettes	80 115	500 593
Autres passifs courants	732 983	1 839 658

La société a été mise en demeure en juin 2015 de rembourser une subvention reçue dans le cadre du programme GR-SIL à BPI France. Le montant de la subvention depuis l'origine s'élève à 81 000€.

Le litige porte sur la fin du programme décidée par la société. BPI France considère que la société n'a pas rempli les conditions déclaratives nécessaires à l'octroi de cette subvention. Erytech a demandé en réponse à la mise en demeure des informations quant aux conditions déclaratives considérant qu'elle les avait remplies.

Une provision a été comptabilisée au 30 juin 2015 pour 81 000 €.

La baisse des dettes fiscales et sociales est liée aux bonus et charges sociales de la direction provisionnés au 31 décembre 2014.

La baisse des produits constatés d'avance est principalement liée à la subvention reçue de BPI France pour le programme TEDAC. Au 30 juin 2015, la société a comptabilisé des coûts supplémentaires liés au programme, et a donc reconnu une partie des subventions relatives à ces charges.

La diminution du poste « Autres dettes » est liée à la présence au 31 décembre 2014 de factures non parvenues relatives au programme PANC 2013-03.

5.9 Parties liées

Gil Beyen et Yann Godfrin sont les dirigeants de la société ; Jérôme Bailly est le pharmacien responsable. Les autres parties liées sont les membres du Conseil d'Administration.

Il n'y a pas eu de changement significatif dans les transactions réalisées avec les parties liées depuis le 31 décembre 2014.

La société ne recense pas d'autres parties liées.

5.10 Instruments financiers inscrits au bilan et effet sur le résultat

30/06/2015 en euros		Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dette au cout amorti	Juste valeur
Actifs financiers non courants	(1)	89 784		89 784		89 784
Autres actifs courants	(1)	3 609 109		3 609 109		3 609 109
Créances clients et autres créances		266 648		266 648		266 648
Trésorerie et équivalents de trésorerie	(2)	31 046 421	31 046 421			31 046 421
						-
Total actifs financiers		35 011 962	31 046 421	3 965 541	-	35 011 962
Passifs financiers, part à plus d'un an	(1)	144 459			144 459	144 459
Passifs financiers, part à moins d'un an	(1)	575 660			575 660	575 660
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	(1)	3 840 222			3 840 222	3 840 222
						-
Total		4 560 341	-	-	4 560 341	4 560 341
31/12/2014 en euros		Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dette au cout amorti	Juste valeur
Actifs financiers non courants	(1)	81 814		81 814		81 814
Autres actifs courants	(1)	2 234 738		2 234 738		2 234 738
Créances clients et autres créances		104 870		104 870		104 870
Trésorerie et équivalents de trésorerie	(2)	36 988 436	36 988 436			36 988 436
						-
Total actifs financiers		39 409 858	36 988 436	2 421 422	-	39 304 858
Passifs financiers, part à plus d'un an	(1)	436 035			436 035	436 035
Passifs financiers, part à moins d'un an	(1)	333 502			333 502	333 502
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	(1)	2 084 546			2 084 546	2 084 546
						-
Total		2 854 083	-	-	2 854 083	2 854 083

Note :

(1) La valeur comptable de ces actifs et passifs est une approximation raisonnable de leur juste valeur.

(2) Juste valeur de niveau 2

5.11 Engagements hors bilan

Il n'y a pas eu d'engagements significatifs hors bilan pris ou reçus par rapport au 31 décembre 2014.

5.12 Événements postérieurs à la clôture

La compagnie a annoncé le 20 juillet 2015, un DSMB positif suite au traitement des 24 premiers patients avec ERY-ASP dans la Phase 2 de l'étude contre le cancer du pancréas.

5.13 Note relative au changement de présentation des états financiers consolidés

Dans le cadre de son projet d'introduction en bourse aux Etats-Unis sur le Nasdaq, la société ERYTECH Pharma a présenté des états financiers semestriels dont la présentation diffère de la présentation historique des états financiers antérieurement déposés auprès de l'AMF. Dans un souci d'harmonisation la société a décidé d'appliquer la même présentation dans les états financiers consolidés déposés auprès de l'AMF.

Ces modifications concernent exclusivement la présentation du compte de résultat net consolidé ainsi que le tableau de flux de trésorerie consolidé.

5.13.1 Etat du résultat net consolidé

a) Regroupement des frais de R&D

L'ensemble des dépenses relatives aux frais de R&D a été regroupé sur une seule ligne du compte de résultat net consolidé. Une information détaillée est donnée dans les notes annexes.

b) Suppression de l'agrégat « résultat opérationnel courant »

La société avait décidé de présenter l'agrégat « résultat opérationnel courant » en conformité avec la Recommandation CNC2009-R03, relative au format des états financiers des entreprises sous référentiel comptable international. Cet agrégat a été supprimé.

Il n'y a aucune différence entre le résultat opérationnel courant et le résultat opérationnel présenté historiquement dans les états financiers déposés auprès de l'AMF.

c) Changement de présentation du résultat financier

La société présentait le cout de l'endettement net et les autres produits et charges financiers. Dans les états financiers au 30 juin 2015, le résultat financier a été décomposé entre les charges financières et les produits financiers.

Ce changement de présentation n'a pas d'impact significatif compte tenu du fait que le montant des charges financières correspond essentiellement au cout de l'endettement net.

Ce traitement n'avait pas été appliqué lors de l'arrêté du 30 juin 2014 publié précédemment. L'information comparative pour les six mois clos au 30 juin 2014 présentée dans ces états financiers a été retraitée. Les retraitements opérés sont présentés ci-dessous :

(en euros)	30.06.2014 (6 mois) format historique	30.06.2014 (6 mois) format retraité
Chiffre d'affaires		Chiffre d'affaires
Autres produits de l'activité	721 980	Autres produits de l'activité
		721 980
Produits des activités courantes	721 980	Produits des activités courantes
		721 980
Frais de recherche et développement	-940 719	Frais de recherche et développement
Etudes cliniques	-766 993	
Coûts de propriété intellectuelle	-206 273	
Frais de structure et généraux	-1 991 388	Frais de structure et généraux
		-1 991 388
Résultat opérationnel courant	-3 183 393	
Autres produits et charges opérationnels		
Résultat opérationnel	-3 183 393	Résultat opérationnel
		-3 183 393
Coût de l'endettement net	-29 781	Produits financiers
Autres produits et charges financiers	33 292	Charges financières
		-33 839
Résultat financier	3 510	Résultat financier
		3 510
Résultat avant impôt	-3 179 883	Résultat avant impôt
		-3 179 883
Impôt sur le résultat	-4 173	Impôt sur le résultat
		-4 173
RESULTAT NET	-3 184 056	RESULTAT NET
		-3 184 056

5.14 Tableau de flux de trésorerie consolidé

a) Changement de présentation des subventions d'exploitation

La société a décidé de modifier la présentation des subventions d'exploitation dans le tableau de flux de trésorerie dans les états financiers pour se conformer aux pratiques du secteur. Elles étaient auparavant présentées en déduction du résultat net dans le calcul de la capacité d'autofinancement avant résultat financier et impôt, elles sont dorénavant présentées dans la variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité (variation des autres actif courants). Ce changement de présentation n'a pas d'impact sur le montant des flux nets de trésorerie générés par l'activité.

b) Changement de présentation du cout de l'endettement financier net

La société a décidé de présenter le montant brut des charges d'intérêts dans le tableau de flux de trésorerie. L'impact avec la présentation historique n'est pas significatif.

c) Changement de présentation de la variation du besoin en fonds de roulement

La société a décidé de décomposer la variation du besoin en fonds de roulement dans les états financiers, afin de fournir une information plus détaillée de ce poste compte tenu de l'aspect significatif de ce dernier.

d) Présentation d'informations supplémentaires

La société a décidé de présenter le montant des intérêts versés en tant qu'information supplémentaire du tableau de flux de trésorerie.

L'impact de ces changements de présentation n'est pas significatif sur le montant des différentes natures de flux de trésorerie (activité, investissement et financement).

Ce traitement n'avait pas été appliqué lors de l'arrêté du 30 juin 2014 publiée précédemment. L'information comparative pour les six mois clos au 30 juin 2014 présentée dans ces états financiers a été retraitée. Les retraitements opérés sont présentés ci-dessous :

(en euros)	30.06.2014 Format historique	(en euros)	30.06.2014 Format retraité
Résultat net	- 3 184 056	Résultat net	-3 184 056
Charges (produits) sans incidence sur la trésorerie		Charges (produits) sans incidence sur la trésorerie	
- Dotations (reprises) aux amortissements	113 945	- Dotations (reprises) aux amortissements	113 945
- Dotations (reprises) sur provisions – Part à plus d'un an	25 196	- Dotations (reprises) sur provisions – Part à plus d'un an	25 196
- Charges (produits) au titre des paiements en actions	79 488	- Charges (produits) au titre des paiements en actions	79 488
- Quote part de subvention reprise en résultat	-		
- Plus ou moins values de cession	-		
Subventions d'exploitation	- 707 266	Charges d'intérêt	25 750
Coût de l'endettement financier net	29 781	Charge d'impôt (exigible et différé)	4 173
Charge d'impôt (exigible et différé)	4 173		
Capacité d'autofinancement avant résultat financier et impôt	- 3 638 739	Flux net de trésorerie généré par l'activité avant variation du BFR	- 2 935 504
Impôts versés	-	Variation des stocks	- 21 645
		Variation des clients et comptes rattachés	- 19 622
		Variation des autres actifs courants	- 305 357
		Variation des dettes fournisseurs et comptes rattachés	18 958
		Variation des autres passifs courants	- 654 062
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	336 252	Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	- 371 014
Flux net de trésorerie généré par l'activité	- 3 302 486	Flux net de trésorerie généré par l'activité	-3 306 518
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement	
<u>Acquisition d'immobilisations</u>	<u>- 163 117</u>	<u>Acquisition d'immobilisations</u>	<u>- 163 117</u>
- Immobilisations incorporelles	- 8 777	- Immobilisations incorporelles	- 8 777
- Immobilisations corporelles	- 154 340	- Immobilisations corporelles	- 154 340
- Immobilisations financières	-	- Immobilisations financières	-
<u>Cession d'immobilisations</u>	<u>1 197</u>	<u>Cession d'immobilisations</u>	<u>1 197</u>
- Immobilisations incorporelles	-	- Immobilisations incorporelles	-
- Immobilisations corporelles	-	- Immobilisations corporelles	-
- Immobilisations financières	1 197	- Immobilisations financières	1 197
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	- 161 919	Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	- 161 919
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		Flux de trésorerie liés aux opérations de financement	
Augmentation de capital en numéraire	56 098	Augmentation de capital en numéraire	56 098
Frais d'augmentation de capital en numéraire	-	Frais d'augmentation de capital en numéraire	-
Emission d'emprunts	-	Emission d'emprunts	-
Frais d'émission d'emprunts	-	Frais d'émission d'emprunts	-
Remboursement d'emprunts	- 63 641	Remboursement d'emprunts	- 63 641
Titres auto détenus	648 980	Titres auto détenus	648 980
Intérêts versés	- 4 031		
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement	637 407	Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement	641 437
Variation de trésorerie	- 2 827 000	Variation de trésorerie	-2 827 000
Trésorerie en début d'exercice	15 112 523	Trésorerie en début d'exercice	15 112 523
Trésorerie en fin d'exercice	12 285 523	Trésorerie en fin d'exercice	12 285 523
Variation de la trésorerie nette	- 2 827 000	Variation de la trésorerie nette	-2 827 000
		Information supplémentaire sur les flux nets de trésorerie	
		Intérêts versés	7 738

V. RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Erytech Pharma S.A.

Siège social : 60, avenue Rockefeller – 69008 Lyon

Capital social : €.690.164,10

Rapport des commissaires aux comptes sur l'information financière semestrielle 2015

Période du 1^{er} janvier 2015 au 30 juin 2015

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale et en application de l'article L.451-1-2 III du Code monétaire et financier, nous avons procédé à :

- l'examen limité des comptes semestriels consolidés résumés de la société Erytech Pharma S.A., relatifs à la période du 1^{er} janvier 2015 au 30 juin 2015, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité.

Ces comptes semestriels consolidés résumés ont été établis sous la responsabilité du conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre examen limité, d'exprimer notre conclusion sur ces comptes.

I – Conclusion sur les comptes

Nous avons effectué notre examen limité selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Un examen limité consiste essentiellement à s'entretenir avec les membres de la direction en charge des aspects comptables et financiers et à mettre en œuvre des procédures analytiques. Ces travaux sont moins étendus que ceux requis pour un audit effectué selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. En conséquence, l'assurance que les comptes, pris dans leur ensemble, ne comportent pas d'anomalies significatives obtenue dans le cadre d'un examen limité est une assurance modérée, moins élevée que celle obtenue dans le cadre d'un audit.

Sur la base de notre examen limité, nous n'avons pas relevé d'anomalies significatives de nature à remettre en cause la conformité des comptes semestriels consolidés résumés avec la norme IAS 34 - norme du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne relative à l'information financière intermédiaire.

II – Vérification spécifique

Nous avons également procédé à la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité commentant les comptes semestriels consolidés résumés sur lesquels a porté notre examen limité. Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes semestriels consolidés résumés.

Lyon, le 25 septembre 2015

KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne

Lyon, le 25 septembre 2015

RSM CCI Conseils

*Sara Righenzi de Villers
Commissaire aux comptes*

*Gaël Dhalluin
Associé*

VI. DECLARATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE DU RAPPORT FINANCIER SEMESTRIEL

« J'atteste, à ma connaissance, que les comptes financiers pour le semestre écoulé sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la Société, et que le rapport semestriel d'activité ci-joint présente un tableau fidèle des événements importants survenus pendant les six premiers mois de l'exercice, de leur incidence sur les comptes, des principales transactions entre parties liées ainsi qu'une description des principaux risques et des principales incertitudes mentionnés au paragraphe II.E pour les six mois restants de l'exercice ».

Lyon, le 25 septembre 2015

Gil BEYEN

Président Directeur Général

4 COMMUNIQUES DE PRESSE DE LA SOCIETE DEPUIS LE 28 SEPTEMBRE 2015

4.1 Communiqué de presse du 28 septembre 2015



ERYTECH : rapport d'activité et résultats financiers du premier semestre 2015

Conférence téléphonique et webcast en anglais : mardi 29 septembre à 14h30

- Soumission d'une demande européenne d'autorisation de mise sur le marché pour GRASPA dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)
- Nouveaux projets de développement clinique dans la LAL en Europe et aux États-Unis
- Avancement conforme aux attentes des programmes de développement clinique et préclinique
- Situation de trésorerie de 31,0 millions d'euros

Lyon (France), le 28 septembre 2015 – ERYTECH Pharma (Euronext Paris : ERYP), société biopharmaceutique française qui conçoit des traitements « affameurs de tumeurs » innovants contre les leucémies aiguës et autres cancers pour lesquels les besoins médicaux restent insatisfaits, fait le point sur son activité et ses résultats financiers du premier semestre 2015.

Principaux éléments opérationnels

- Demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour GRASPA pour le traitement de patients atteints de Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL)
- Passage à la dose supérieure et modification du protocole en vue d'un recrutement accéléré dans l'étude de Phase I avec ERY-ASP aux États-Unis dans la LAL chez l'adulte
- Treize patients « doublement allergiques » traités dans le cadre d'un programme d'accès étendu (EAP ; *Expanded Access Program*) en France
- Finalisation de nouveaux projets de développement pour ERY-ASP/GRASPA dans la LAL avec la participation de leaders d'opinion
- Recrutement conforme aux attentes des patients pour l'étude de Phase IIb européenne dans la Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM)
- Avis positifs du DSMB¹ sur la tolérance du produit ERY-ASP dans l'étude de Phase II sur le cancer du pancréas
- Préparation du lancement des études cliniques sur le lymphome non-hodgkinien
- Bon avancement des programmes de développement préclinique
- Portefeuille de brevets étendu
- Equipe dirigeante renforcée
- Nomination d'un nouvel administrateur indépendant

Principaux éléments financiers

- Perte nette de 6,5 millions d'euros liée à l'accroissement du niveau d'activité
- Consommation nette de trésorerie de 5,9 millions d'euros, en ligne avec le plan opérationnel
- Trésorerie de 31,0 millions d'euros au 30 juin 2015

¹ Un DSMB (*Data Safety Monitoring Board*) est un Comité d'Experts Indépendants spécialisés dans les recherches cliniques qui revoient périodiquement les données des études avec une attention particulière sur les données de sécurité.

- ERYTECH intègre le Label Tech 40 d'EnterNext
- Mise en place d'un programme d'ADR de niveau 1 et annonce d'un projet d'introduction en bourse aux États-Unis

Principales étapes à venir

- Troisième analyse de tolérance du DSMB de l'étude de Phase IIb européenne dans la LAM
- Lancement de l'étude pivot mondiale de Phase II pour le traitement de patients « doublement allergiques » atteints de LAL
- Point d'avancement sur l'étude américaine de Phase I pour les patients atteints de LAL et sur les projets de développement aux États-Unis
- Lancement d'études cliniques dans les lymphomes non-hodgkinien
- Lancement d'une étude pivot de Phase III en traitement de première ligne chez les patients atteints de LAL
- Lancement d'une étude de Phase I avec le nouveau produit candidat ERY-MET
- Résultats de l'étude de Phase I aux États-Unis
- Premiers résultats de l'étude de Phase II dans le cancer du pancréas

« Avec le dépôt de notre demande d'AMM pour notre produit candidat phare dans sa première indication en Europe, mais aussi la poursuite notre stratégie de développement visant à étendre les indications de GRASPA et à assurer son lancement aux États-Unis, ainsi que les avancées significatives de notre portefeuille clinique, préclinique et de notre plateforme technologique, ERYTECH se prépare maintenant à une nouvelle phase de croissance. Avec ces éléments clés de notre stratégie en place, nous nous donnons pour ambition de devenir la première société biopharmaceutique au monde à assurer à la fois le développement, la fabrication et la commercialisation de thérapies innovantes fondées sur notre plateforme ERYCAPS pour lutter contre des formes rares de cancers et des maladies orphelines », commente Gil Beyen, Président Directeur Général d'ERYTECH.

Éléments d'activités

Demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée auprès de l'EMA pour GRASPA pour le traitement de patients atteints de Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL)

Le 11 septembre 2015, ERYTECH a déposé une demande d'AMM pour GRASPA auprès de l'EMA pour le traitement de la LAL. Cette demande d'AMM pour GRASPA, le principal produit d'ERYTECH constitué d'asparaginase encapsulée dans des globules rouges, s'appuie sur les résultats positifs de l'étude pivot de Phase II/III GRASPALL 2009-06 comparant GRASPA à la L-asparaginase native chez les enfants et les adultes en rechute d'une LAL. S'il est approuvé, nous pensons GRASPA pourrait devenir l'asparaginase de choix pour le traitement des enfants et des adultes en rechute de LAL ou qui ont subi un échec dans le traitement de première intention ou encore une réaction allergique à la forme libre de la L-asparaginase.

Passage à la dose supérieure et modification du protocole en vue d'un recrutement accéléré dans l'étude de Phase I avec ERY-ASP aux États-Unis dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez l'adulte

L'étude de Phase I avec ERY-ASP vise à évaluer le profil de tolérance au traitement en escaladant les doses sur des patients adultes atteints de LAL nouvellement diagnostiqués. Le recrutement de patients est effectué dans trois centres à l'heure actuelle (l'université de Chicago, le Duke University Medical Center et l'université d'État d'Ohio). Le Professeur Richard A. Larson, directeur du programme de recherche clinique des hémopathies malignes à l'Université de Chicago, est l'investigateur principal de l'étude. L'étude prévoit une revue de la tolérance du produit après chaque cohorte de patients traités et nécessite l'autorisation de l'agence américaine du médicament (FDA) pour passer à la dose suivante. En juin 2015, les données de tolérance de la première cohorte de patients traités à la dose de 50 IU/kg ont été examinées par le comité de pilotage de l'étude. Aucun problème de tolérance n'a été identifié. Le comité de pilotage a ainsi recommandé le passage à la dose supérieure de 100 IU/kg. Par ailleurs, l'étude a été modifiée de manière à abaisser l'âge d'admission des patients de 40 ans à 18 ans et à supprimer le délai d'attente entre chaque patient. La demande de modification du protocole a été présentée aux Comités d'examen institutionnel (CEI) concernés. ERYTECH estime que l'étude sera achevée en 2016.

Treize patients « doublement allergiques » traités avec GRASPA dans le cadre d'un *Expanded Access Program* (EAP) en France

ERYTECH a lancé en 2014 en France une étude ouverte en vue d'un accès étendu (*Expanded Access Program*, EAP) pour donner accès à GRASPA à des patients âgés de 55 ans ou moins en traitement de première intention ou en rechute d'une LAL et qui ne tolèrent aucune des autres formes disponibles d'asparaginase en raison du risque de réactions allergiques ou d'autres effets indésirables. Dans le cadre de cet EAP, 13 patients ont été traités à ce jour par plusieurs doses de GRASPA et ERYTECH a reçu un avis positif du DSMB à l'issue de l'analyse de tolérance sur les sept premiers patients traités. Tous les patients traités, enfants et adultes en première intention ou en rechute, étaient « doublement allergiques », c'est-à-dire qu'ils avaient eu une réaction allergique à l'asparaginase dérivée de l'*E. Coli* et de l'*Erwinia* lors des précédents traitements. Le recrutement continuera dans le cadre de l'EAP en attendant qu'ERYTECH lance une étude clinique pivot mondiale sur ces patients doublement allergiques.

Finalisation de nouveaux projets de développement avec ERY-ASP/GRASPA dans la LAL avec la participation de leaders d'opinion

En s'appuyant sur les données générées à ce jour dans les études cliniques avec ERY-ASP et dans les études en cours chez des patients doublement allergiques aux États-Unis, ERYTECH entend engager deux études pivots mondiales sur des patients atteints de Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) en vue d'une extension d'indication en première ligne de traitement en Europe et d'une approbation du produit aux États-Unis, d'abord chez les patients doublement allergiques, puis en première ligne de traitement. La première de ces études mondiales sera une étude pivot de Phase II mono-bras chez des patients doublement allergiques. La suivante sera une étude pivot de Phase III sur des enfants atteints de LAL en première ligne, également en Europe et aux États-Unis. Une fois l'étude de Phase I achevée aux États-Unis, ERYTECH entend la poursuivre par une étude pivot de Phase II aux États-Unis chez les adultes atteints de Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) nouvellement diagnostiquée. Ces projets de développement ont été discutés avec les cliniciens de différents comités consultatifs et feront également l'objet de discussions avec les autorités réglementaires, l'EMA et la FDA, au cours des prochains mois.

Recrutement conforme aux attentes des patients pour l'étude de Phase IIb européenne dans la Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM)

En mars 2013, ERYTECH a lancé une étude multicentrique, ouverte, randomisée et contrôlée de Phase IIb évaluant l'efficacité et la tolérance de GRASPA pour le traitement de patients de plus de 65 ans, nouvellement atteints de LAM et trop fragiles pour supporter une chimiothérapie intensive. Aujourd'hui, plus de 80 % des 123 patients à recruter ont été inclus dans l'étude dans plus de 20 centres actifs en France, en Espagne, en Finlande, en Allemagne et en Italie. Deux analyses de tolérance ont été réalisées par un Comité d'Experts Indépendants (DSMB) externe sur les données des 30 premiers patients et des 60 premiers patients traités dans l'étude. Aucun problème de tolérance n'a été identifié. Le DSMB doit réaliser une troisième analyse de tolérance au quatrième trimestre 2015. Les premiers résultats de l'étude à un an de suivi sont attendus en 2017.

Avis positif du DSMB sur la tolérance du produit ERY-ASP dans l'étude de Phase II sur le cancer du pancréas

L'étude avec ERY-ASP dans le cancer du pancréas est une étude multicentrique, randomisée et contrôlée de Phase II en deuxième ligne de traitement pour les patients atteints de cancer métastatique du pancréas. Dans cette étude réalisée en France sur environ 90 patients, ERY-ASP en combinaison avec le traitement de référence (Gemcitabine ou Folfox) est comparé au traitement de référence seul dans une randomisation de 2 à 1. Le critère principal de l'étude est l'évaluation de la survie sans progression (PFS) à 4 mois après le début du traitement. A l'issue d'une analyse de tolérance réalisée en juillet 2015 sur les 24 premiers patients traités, le DSMB n'a exprimé aucun doute sur le profil de tolérance et a recommandé la poursuite du recrutement dans l'étude. Deux précédentes analyses du DSMB avaient recommandé l'association d'ERY-ASP avec Gemcitabine et FOLFOX après évaluation de la tolérance des trois premiers patients traités avec chaque association de traitements. Les premiers résultats sont attendus en 2016.

Préparation du lancement des études cliniques sur les lymphomes non-hodgkiniens

En se fondant sur les études précliniques réalisées par ERYTECH et des données disponibles sur l'utilisation des asparaginases dans les lymphomes non-hodgkiniens, ERY-ASP pourrait également constituer un agent

efficace contre certaines formes de lymphomes non-hodgkiniens. À partir des commentaires formulés par des leaders d'opinion, ERYTECH a engagé la préparation d'essais cliniques sur le lymphome diffus à grandes cellule B et le lymphome NKT.

Bon avancement des programmes de développement préclinique

Des progrès ont été accomplis dans les développements précliniques en oncologie

- Le programme TEDAC, co-financé par Bpifrance et qui vise à élargir l'utilisation de la technologie d'encapsulation d'ERYTECH à d'autres enzymes, a permis d'identifier deux nouveaux médicaments candidats « affameurs de tumeurs », ERY-MET et ERY-ADI. ERY-MET est composé de méthionine-γ-lyase (MGL) encapsulée dans des globules rouges, tandis qu'ERY-ADI se compose d'arginine deiminase (ADI) encapsulée dans des globules rouges. Fort de résultats précliniques prometteurs, ERYTECH entend poursuivre le développement d'ERY-MET et d'ERY-ADI notamment en engageant des essais cliniques. La Société a entrepris d'industrialiser la fabrication pour permettre la réalisation de l'étude de Phase I avec ERY-MET en 2016, puis de l'étude de Phase I avec ERY-ADI environ un an plus tard.
- ERYTECH, qui utilise aujourd'hui sa plateforme technologique ERYCAPS pour encapsuler les enzymes de manière à favoriser leur circulation et réduire leur toxicité, a étudié la possibilité d'utiliser également cette technologie pour développer un vaccin contre le cancer. La technologie ERYTECH permet de charger les globules rouges d'antigènes spécifiques et d'en modifier ensuite la membrane pour leur faire cibler des cellules spécifiques présentant l'antigène dans le foie ou la rate. La Société estime ainsi bénéficier d'une recherche préclinique prometteuse pour les applications de vaccination contre le cancer. Dans des études précliniques avec trois antigènes différents chargés dans les globules rouges, ERYTECH a observé des résultats prometteurs de mise en évidence du concept dans trois modèles de tumeurs différents. Ces études ont montré une augmentation significative des réponses des Lymphocytes T spécifiques aux antigènes et un retard dans la croissance des tumeurs lorsque les antigènes encapsulés, modifiés de manière à cibler le foie ou la rate étaient injectés chez des souris porteuses de tumeurs, par rapport à l'injection des seuls antigènes non encapsulés. ERYTECH envisage de poursuivre l'incubation de cette plateforme en vue de confirmer les données précliniques antérieures et de déterminer sa stratégie pour ces programmes, qui sont encore en stade précoce de développement.
- Hors du domaine de l'oncologie, la plateforme ERYCAPS d'ERYTECH offre également des opportunités de développement pour les thérapies de remplacement enzymatique (*Enzyme replacement therapies, ERT*). Depuis quelques années, ERYTECH effectue des recherches précliniques sur des enzymes telles que la phénylalanine hydroxylase dans la phénylcétonurie en collaboration avec Genzyme, et ERYTECH étudie des opportunités potentielles de collaboration sur d'autres applications des ERT.

Portefeuille de brevets étendu

Au cours du premier semestre 2015, le brevet intitulé « *Medicament for the Treatment of Cancer of the Pancreas* » a été délivré aux Etats-Unis sous le numéro US 8974802. Il protège l'utilisation d'ERY-ASP, le produit phare d'ERYTECH, pour le traitement du cancer du pancréas. Selon le mécanisme du *Patent Term Adjustment*, l'office américain des brevets (USPTO) a octroyé une durée additionnelle de protection de près d'un an. Le brevet sera donc valide jusqu'au mois d'octobre 2029. Il avait été déposé fin 2007 et a depuis été accordé en Europe, en Australie, en Israël et à Singapour.

En parallèle, l'office américain a accordé une extension additionnelle d'un an et demie au brevet princeps d'ERYTECH intitulé « *Lysis/Resealing Process for Preparing Erythrocytes* » (US 8617840), portant la validité du brevet au moins jusqu'en 2030. ERYTECH a ainsi pu obtenir au total une extension de 5 années de protection pour ce brevet au cœur de sa technologie, qui protège à la fois son procédé d'encapsulation dans les globules rouges et ses produits candidats, dont GRASPA®/ERY-ASP. Ce brevet a déjà été délivré en Europe, Japon, Chine, Hong-Kong, Australie, Inde et Corée du Sud.

Au début de ce mois, le brevet intitulé « *Erythrocytes Containing Arginine Deiminase* » a été délivré par l'office américain des brevets sous le numéro US 9125876. Il protège l'utilisation d'ERY-ADI, un candidat médicament affameur de tumeurs issu de la plateforme d'encapsulation d'ERYTECH. Ce brevet bénéficie de presque une année de protection supplémentaire octroyée dans le cadre du « *Patent Term Adjustment* » et sera donc valide au moins jusqu'en avril 2027. Ce brevet a déjà été délivré en Europe, Chine, Japon, Canada, Corée et Australie.

La durée de protection de ces brevets peut également être éligible à une extension limitée aux Etats-Unis conformément au « *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act* » de 1984, plus connu sous le nom de Loi Hatch-Waxman.

Le portefeuille de brevets d'ERYTECH comprend 12 familles de brevets protégeant sa plateforme technologique, ses produits et leurs applications thérapeutiques, ainsi qu'une licence du National Institutes of Health (NIH) américain sur une méthode diagnostique permettant de prédire l'efficacité de la L-asparaginase.

Équipe dirigeante renforcée

En juin, ERYTECH a annoncé la nomination d'Iman El-Hariry, docteur en médecine, Ph.D., au poste de Directrice médicale. Dr El-Hariry est oncologue et compte plus de 15 années d'expérience en développement de produits dans l'industrie biopharmaceutique. Elle a notamment exercé les fonctions de VP Clinical Research chez Synta Pharmaceuticals (Boston), Global Head of Oncology chez Astellas Pharma (Chicago) et Director of Clinical Development chez GSK (Londres). Elle a mené avec succès le développement et l'obtention des autorisations réglementaires de différents produits en Europe et aux États-Unis. Le Dr El-Hariry est diplômée de la faculté de médecine d'Alexandrie, en Égypte, et titulaire d'un doctorat de l'Imperial College of Science and Medicine de Londres, au Royaume-Uni. Le Dr Iman El-Hariry sera basée à Boston et sera responsable des affaires médicales, cliniques et réglementaires pour l'ensemble des activités d'ERYTECH Pharma dans le monde. Le Dr Iman El-Hariry assurait déjà des missions de conseil auprès d'ERYTECH en qualité de consultante depuis la fin de l'année dernière.

Au début de ce mois, ERYTECH a également annoncé la nomination d'Éric Soyer au poste de Directeur financier et Directeur des opérations. M. Soyer compte plus de 20 années d'expérience à des postes de direction dans les fonctions financières et opérationnelles de sociétés publiques et privées, en développement ou bien établies. Au cours des huit dernières années, il a été Directeur financier de la société EDAP-TMS, cotée au NASDAQ et basée à Lyon, spécialisée dans les ultrasons thérapeutiques, où il était en charge des fonctions administratives et financières, des relations avec les investisseurs, des affaires juridiques et des ressources humaines. Durant ses trois dernières années chez EDAP-TMS, il a également été Directeur général de la filiale française du groupe, responsable de la R&D, de la production et de la distribution pour la France, l'Amérique du Sud et l'EMEA. Auparavant, il a occupé les fonctions de Directeur financier et de Directeur des systèmes d'information d'un leader français des maisons de retraite et des établissements de soins de suite, et de Directeur financier et Directeur juridique d'une grande société d'assurances française, April. Il a débuté sa carrière en qualité de contrôleur financier international au sein du Groupe Michelin. M. Soyer a obtenu un Executive M.B.A. à HEC Paris, un M.B.A. de l'Université du Kansas aux États-Unis et est diplômé de l'ESC Clermont en France.

Nomination d'un nouvel administrateur indépendant

Lors de l'assemblée générale de juin 2015, Luc Dochez a été nommé au Conseil d'administration d'ERYTECH en qualité d'administrateur indépendant. Luc Dochez était Chief Business Officer et Senior Vice-Président du Business Développement chez le Néerlandais Prosensa (NASDAQ : RNA) jusqu'à son acquisition par Biomar. À ce poste, il a joué un rôle décisif dans la signature d'un partenariat de plus de 500 M€ signé avec GSK, il a également été activement impliqué dans l'introduction en bourse de la société au Nasdaq et a géré l'acquisition de la société par Biomar pour un montant de 860 M\$. Avant Prosensa, Luc a été Vice-Président Business Development chez TiGenix (Euronext : TIG), Director Business Development chez Methexis Genomics et consultant chez Arthur D. Little. M. Dochez est actuellement Directeur exécutif de Tusk Therapeutics, une société privée dans le domaine de l'immuno-oncologie.

Pierre-Olivier Goineau a démissionné de ses fonctions en janvier 2015. Le Conseil d'administration se compose désormais de deux membres exécutifs et de cinq membres indépendants.

Éléments financiers

Perte nette de 6,5 millions d'euros liée à l'accroissement du niveau d'activité

Le rapport d'activité pour le semestre clos au 30 juin 2015, approuvé par le Conseil d'administration du 24 août 2015, est disponible sur le site web d'ERYTECH (www.erytech.com). Il a fait l'objet d'un examen limité des Commissaires aux comptes.

Le tableau ci-après présente les principales données financières d'ERYTECH pour le premier semestre 2015 par rapport à la même période de l'année précédente :

Chiffres clés (en milliers d'euros) :

	1 ^{er} semestre 2015	1 ^{er} semestre 2014
Chiffre d'affaires	0	0
Autres produits de l'activité	1 474	722
Produit des affaires courantes	1 474	722
Frais opérationnels :		
Recherche & développement	(5 231)	(1 914)
Frais de structure et généraux	(3 107)	(1 991)
Total frais opérationnels	(8 338)	(3 905)
Résultat opérationnel	(6 863)	(3 183)
Résultat financier	325	4
Taxes	5	(4)
Résultat net	(6 533)	(3 184)

La perte nette a atteint 6,5 millions d'euros au premier semestre 2015, contre 3,2 millions d'euros au premier semestre 2014. Cette augmentation de 3,3 millions d'euros est due principalement à l'augmentation de 4,4 millions d'euros des frais opérationnels (dépenses R&D et frais de structure et généraux). Toutefois, cette augmentation des frais opérationnels a été en partie compensée par une augmentation de 0,8 million d'euros du résultat opérationnel et par une hausse de 0,3 million d'euros du résultat financier.

- Les dépenses de R&D ont augmenté de 3,3 millions d'euros, ce qui résulte principalement d'un accroissement de 0,6 million d'euros des honoraires versés aux sociétés de recherche clinique sous contrat (CRO) et aux autres prestataires de service d'ERYTECH pour les activités de production et les essais cliniques réalisés au premier semestre 2015, ainsi que d'une augmentation de 1,3 million d'euros des frais de personnels due à l'augmentation des effectifs et aux actions émises au profit du personnel de R&D. ERYTECH a également connu une hausse de 0,2 million d'euros des produits consommables, liée principalement aux achats de produits cliniques tels que des enzymes et des échantillons de sang. Enfin, ERYTECH a également enregistré une hausse de 1,1 million d'euros des dépenses directes de recherche et développement attribuable à ERY-ASP en raison des essais cliniques réalisés sur le cancer du pancréas et le programme TEDAC, qui devraient être poursuivis au cours des périodes ultérieures, ERYTECH ayant l'intention de commencer des essais cliniques de Phase I pour ERY-MET en 2016.
- Les frais de structure et généraux ont augmenté de 1,1 million d'euros, ce qui résulte principalement d'une hausse de 0,6 million d'euros des honoraires associés à la stratégie réglementaire et commerciale mise en œuvre par ERYTECH aux États-Unis, ainsi que des frais de conseil liés au recrutement de la Directrice médicale et du Directeur financier et des opérations de la Société. ERYTECH a également enregistré un accroissement de 0,5 million d'euros des autres dépenses, qui provient principalement des bons de souscription d'actions émis au profit des membres du conseil d'administration.
- Cette augmentation des frais a été en partie compensée par la hausse de 0,8 million d'euros du résultat opérationnel liée à l'accroissement du crédit d'impôt recherches (CIR) à hauteur de 0,5 million d'euros, ce qui traduit l'effort de R&D accru engagé par la Société, ainsi que par une hausse de 0,2 million d'euros des subventions non remboursables de BPI France dans le cadre du programme TEDAC et une augmentation de 0,1 million d'euros des autres produits liée à la refacturation à Orphan Europe, partenaire d'ERYTECH, des dépenses engagées pour l'étude sur la LAM.
- Les produits financiers ont augmenté de 0,3 million d'euros en lien avec les investissements portant intérêt résultant de la levée de fonds d'ERYTECH sur Euronext Paris en octobre 2014.

Consommation nette de trésorerie de 5,9 millions d'euros, en ligne avec le plan opérationnel

Le montant de la trésorerie nette utilisée au premier semestre 2015 s'est élevé à 5,9 millions d'euros, principalement sous l'effet de la trésorerie consommée par les activités opérationnelles, en raison des efforts consacrés par ERYTECH à ses programmes de recherche et développement ainsi que de l'augmentation des frais de structure et généraux.

Situation de trésorerie de 31,0 millions d'euros au 30 juin 2015

Les liquidités et disponibilités figurant au bilan d'ERYTECH s'élevaient à 31,0 millions d'euros au 30 juin 2015, contre 37,0 millions d'euros au 31 décembre 2014.

ERYTECH intègre le Label Tech 40 d'EnterNext

Souhaitant mettre à l'honneur les sociétés de technologie cotées s'étant particulièrement distinguées, EnterNext attribue chaque année le Label Tech 40 à quarante entreprises parmi plus de 320 PME-ETI technologiques cotées sur les marchés d'Euronext. En avril 2015, un groupe indépendant d'experts européens a sélectionné ERYTECH parmi ces quarante entreprises sur la base de ses performances opérationnelles, financières et boursières.

Mise en place d'un programme d'ADR de niveau 1 et annonce d'un projet d'introduction en bourse aux États-Unis

Suite à son introduction en bourse sur Euronext Paris en 2013 et à son augmentation de capital en 2014, ERYTECH a annoncé en janvier 2015 la mise en place d'un programme d'*American Depositary Receipt* (ADR) de niveau 1 aux États-Unis afin de renforcer sa visibilité auprès des investisseurs américains. Les ADR d'ERYTECH sont cotés sur le marché américain de gré à gré sous le code ERYYY. Chaque ADR représente une action ordinaire cotée sur le marché Euronext Paris. Bank of New York Mellon agit en tant que dépositaire pour le programme d'ADR de niveau 1.

En juillet 2015, ERYTECH a annoncé son intention de mener un projet d'introduction en bourse aux États-Unis. Le calendrier et les modalités de cette introduction en bourse n'ont pas encore été déterminés.

Prochain rendez-vous :

- Chiffre d'affaires du troisième trimestre 2015 : mardi 3 novembre 2015 (post-clôture)

ERYTECH participera au :

- BioEurope, 2-4 novembre à Munich
- BryanGarnier Healthcare Conference, 12-13 novembre à Paris
- Jefferies Global Healthcare Conference, 18-19 novembre à Londres
- Actionaria, 20-21 novembre à Paris
- German Equity Forum, 24-25 novembre à Francfort
- ODDO Midcap event, 7-8 janvier à Lyon
- Access meeting LifeSci Capital Investor à JPM, 11-14 janvier à San Francisco

À propos d'ERYTECH et ERY-ASP/GRASPA® : www.erytech.com

Créée à Lyon en 2004, ERYTECH est une société biopharmaceutique au stade clinique qui développe des thérapies innovantes pour lutter contre des formes rares de cancers et des maladies orphelines. En s'appuyant sur sa plateforme propriétaire, ERYCAPS, qui utilise une nouvelle technologie permettant l'encapsulation de médicaments dans les globules rouges, ERYTECH a développé un portefeuille de produits candidats adressant des marchés avec de forts besoins médicaux. La société s'est focalisée initialement sur le traitement des cancers du sang, notamment de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de la leucémie aiguë myéloïde (LAM), en privant les tumeurs des nutriments nécessaires à leur survie. ERYTECH a récemment annoncé des résultats d'efficacité et de tolérance positifs à l'issue de son étude clinique pivot européenne de Phase II/III avec son produit candidat phare, ERY-ASP (nom commercial : GRASPA®), chez les enfants et les adultes en rechute d'une LAL ou atteints d'une LAL réfractaire. ERY-ASP consiste en l'encapsulation d'une enzyme, la L-asparaginase, dans les globules rouges provenant de donneurs. La L-asparaginase détruit dans le plasma sanguin l'asparagine, un acide aminé essentiel à la survie et à la prolifération des cellules cancéreuses. La société conduit également aux États-Unis une étude clinique de phase I avec ERY-ASP pour les adultes nouvellement diagnostiqués de la LAL, et en Europe une étude clinique de phase II évaluant GRASPA® en tant que traitement de première ligne pour les patients seniors atteints de LAM, chacun des deux traitements prodigués en combinaison de la chimiothérapie. ERYTECH estime qu'ERY-ASP a le potentiel d'une approche thérapeutique pour les tumeurs solides et conduit pour cela une étude de phase II en Europe chez des patients atteints de cancer du pancréas.

Chaque année, plus de 50 000 patients en Europe et aux États-Unis sont atteints de LAL ou LAM. Pour environ 80 % de ces patients, notamment adultes ou en rechute, les formes actuelles de L-asparaginase ne peuvent pas être utilisées en raison de leur toxicité ou de réactions allergiques. ERYTECH estime que le profil de tolérance et d'efficacité d'ERY-ASP/GRASPA® observé dans son étude clinique pivot de phase II/III offre une alternative intéressante pour permettre à tous les patients atteints de leucémie, d'être traités.

En parallèle à ses produits candidats qui consistent à encapsuler des enzymes pour affamer les tumeurs, ERYTECH explore également l'utilisation de sa plateforme pour développer des vaccins anticancéreux et des thérapies de remplacement enzymatique.

L'EMA et l'agence américaine du médicament (FDA) ont accordé des désignations de médicaments orphelins pour ERY-ASP/GRASPA dans le traitement de la LAL, de la LAM et du cancer du pancréas. ERYTECH produit ERY-ASP sur son propre site de production déjà opérationnel et certifié GMP à Lyon, et dans un site de production clinique à Philadelphie, aux États-Unis. ERYTECH dispose de partenariats de licence et de distribution d'ERY-ASP en Europe pour la LAL et la LAM avec Orphan Europe (groupe Recordati), et en Israël pour la LAL avec TEVA, qui commercialiseront le médicament sous la marque GRASPA®.

ERYTECH est cotée sur le marché réglementé d'Euronext à Paris (Code ISIN : FR0011471135, mnémo : ERYP) et fait partie des indices CAC All Shares, CAC Healthcare, CAC Pharma & Bio, CAC Small, CAC Mid&Small, CAC All Tradable, EnterNext PEA-PME 150 et Next Biotech. Les actions ERYTECH sont éligibles en France au dispositif fiscal PEA-PME et sont cotées aux États-Unis sous forme d'ADR de niveau 1 sur le marché OTC (Mnémo : EYRY).

CONTACTS

ERYTECH

Gil Beyen

Président Directeur Général

Tel: +33 (0)4 78 74 44 38

investors@erytech.com

NewCap

Julien Perez / Emmanuel Huynh

Relations investisseurs

Nicolas Merigeau

Relations presse

Tel: +33 (0)1 44 71 98 52

erytech@newcap.fr



Déclarations prospectives

Ce document contient des déclarations prospectives et des estimations à l'égard de la situation financière, des résultats des opérations, de la stratégie, des plans, des objectifs et des futures performances d'ERYTECH, et du marché sur lequel elle opère. Certaines de ces déclarations, prévisions et estimations peuvent être reconnues par l'utilisation de mots tels que, sans limitation, « croit », « anticipe », « s'attend à », « projette », « planifie », « cherche », « estime », « peut », « veut » et « continue » et autres expressions similaires. Elles comprennent toutes les questions qui ne sont pas des faits historiques. De telles déclarations, prévisions et estimations sont fondées sur diverses hypothèses et des évaluations des risques, incertitudes et autres facteurs connus et inconnus, qui ont été jugés raisonnables quand ils ont été formulés mais qui peuvent ne pas se révéler corrects. Les événements réels sont difficiles à prédire et peuvent dépendre de facteurs qui sont hors du contrôle de la société. En ce qui concerne le portefeuille des produits candidats, il ne peut en aucun cas être garanti que ces candidats recevront les homologations réglementaires nécessaires ni qu'ils obtiendront un succès commercial. Par conséquent, les résultats réels peuvent s'avérer sensiblement différents des résultats, performances ou réalisations futurs anticipés tels qu'ils sont exprimés ou sous-entendus par ces déclarations, prévisions et estimations. Les documents déposés par ERYTECH Pharma auprès de l'Autorité des Marchés Financiers (www.amf-france.org), également disponibles sur notre site internet (www.erytech.com) décrivent ces risques et incertitudes. Compte tenu de ces incertitudes, aucune déclaration n'est faite quant à l'exactitude ou l'équité de ces déclarations prospectives, prévisions et estimations. En outre, les énoncés prospectifs, prévisions et estimations ne sont valables qu'à la date de la publication du présent document. Les lecteurs sont donc invités à ne pas se fier indûment à ces déclarations prospectives. ERYTECH décline toute obligation d'actualiser ces déclarations prospectives, prévisions ou estimations afin de refléter tout changement dans les attentes de la société à leur égard, ou tout changement dans les événements, conditions ou circonstances sur lesquels ces énoncés, prévisions ou estimations sont fondés, à l'exception de ce qui est requis par la législation.

4.2 Communiqué de presse du 20 octobre 2015



ERYTECH annonce la publication de deux articles décrivant des résultats cliniques obtenus avec ERY-ASP/GRASPA

Lyon (France), le 20 octobre 2015 – ERYTECH (Euronext Paris : FR0011471135 - ERYP), société biopharmaceutique française qui conçoit des traitements « affameurs de tumeurs » innovants contre les leucémies aiguës et autres cancers pour lesquels les besoins médicaux restent insatisfaits, annonce la publication dans des revues scientifiques de renom de deux articles décrivant des résultats cliniques obtenus avec ERY-ASP/GRASPA.

Le premier article, publié dans le numéro de septembre de la revue *American Journal of Hematology* et intitulé « *A Phase 2 study of L-asparaginase encapsulated in erythrocytes in elderly patients with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia: the GRASPALL/GRAALL/SA2-2008 study* », décrit les résultats de l'étude de phase II en escalade de doses évaluant la sécurité et l'efficacité de GRASPA chez trente patients de 55 ans et plus dont la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) sans chromosome Philadelphie a récemment été diagnostiquée. L'étude conclut que l'ajout de GRASPA au traitement standard par chimiothérapie, notamment à la dose de 100 IU/kg, est envisageable chez les patients âgés sans entraîner de toxicité excessive tout en permettant une réduction durable du niveau d'asparagine.

L'article est disponible en ligne, à l'adresse <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26094614>

Le second article, publié dans le numéro d'octobre de la revue *Pancreas* et intitulé « *Asparagine Synthetase Expression and Phase I Study With L-Asparaginase Encapsulated in Red Blood Cells in Patients With Pancreatic Adenocarcinoma* », évalue l'expression de l'asparagine synthétase (ASNS) dans plus de 500 biopsies de tumeurs cancéreuses du pancréas et présente les résultats de l'étude de phase I obtenus chez 12 patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique. 79,4% des biopsies de tumeurs analysées ont présenté une expression ASNS basse ou nulle, avec une concordance élevée entre les tumeurs primaires et les métastases. Dans l'étude de phase I, ERY-ASP était par ailleurs bien toléré et aucune toxicité limitant la posologie n'a été relevée.

L'article est disponible en ligne, à l'adresse : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26355551>

Iman El-Hariry, Directrice médicale d'ERYTECH, déclare : « Ces deux études viennent renforcer l'utilisation potentielle de notre principal produit candidat ERY-ASP/GRASPA chez des populations de patients très difficiles à traiter. L'utilisation de l'asparaginase chez les patients âgés atteints de leucémie aiguë lymphoblastique et chez les patients atteints de cancer du pancréas métastatique a jusqu'à présent été limitée en raison de sa toxicité excessive. Le profil de sécurité favorable observé avec ERY-ASP chez ces patients vient en support à la fois notre étude de phase I aux Etats-Unis chez les adultes atteints de LAL, notre étude de phase II chez les patients âgés de plus de 65 ans atteints de Leucémie aiguë myéloblastique et notre étude de phase II dans le cancer du pancréas métastatique ».

À propos d'ERYTECH et ERY-ASP/GRASPA® : www.erytech.com

Créée à Lyon en 2004, ERYTECH est une société biopharmaceutique au stade clinique qui développe des thérapies innovantes pour lutter contre des formes rares de cancers et des maladies orphelines. En s'appuyant sur sa plateforme propriétaire, ERYCAPS, qui utilise une nouvelle technologie permettant l'encapsulation de médicaments dans les globules rouges, ERYTECH a développé un portefeuille de produits candidats adressant des marchés avec de forts besoins médicaux. La société s'est focalisée initialement sur le traitement des cancers du sang, notamment de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de la leucémie aiguë myéloïde (LAM), en privant les tumeurs des nutriments nécessaires à leur survie. ERYTECH a récemment annoncé des résultats d'efficacité et de tolérance positifs à l'issue de son étude clinique pivot européenne de Phase II/III avec son produit candidat phare, ERY-ASP (nom commercial : GRASPA®), chez les enfants et les adultes en rechute d'une LAL ou atteints d'une LAL réfractaire.

ERY-ASP consiste en l'encapsulation d'une enzyme, la L-asparaginase, dans les globules rouges provenant de donneurs. La L-asparaginase détruit dans le plasma sanguin l'asparagine, un acide aminé essentiel à la survie et à la prolifération des cellules cancéreuses.

Chaque année, plus de 50 000 patients en Europe et aux États-Unis sont atteints de LAL ou LAM. Pour environ 80 % de ces patients, notamment adultes ou en rechute, les formes actuelles de L-asparaginase ne peuvent pas être utilisées en raison de leur toxicité ou de réactions allergiques. ERYTECH estime que le profil de tolérance et d'efficacité d'ERY-ASP/GRASPA® observé dans son étude clinique pivot de phase II/III offre une alternative intéressante pour permettre à tous les patients atteints de leucémie d'être traités.

ERYTECH estime qu'ERY-ASP a le potentiel d'une approche thérapeutique pour les tumeurs solides et conduit pour cela une étude de phase II en Europe chez des patients atteints de cancer du pancréas. En parallèle à ses produits candidats qui consistent à encapsuler des enzymes pour affamer les tumeurs, ERYTECH explore également l'utilisation de sa plateforme pour développer des vaccins anticancéreux et des thérapies de remplacement enzymatique.

L'EMA et l'agence américaine du médicament (FDA) ont accordé des désignations de médicaments orphelins pour ERY-ASP/GRASPA dans le traitement de la LAL, de la LAM et du cancer du pancréas. ERYTECH produit ERY-ASP sur son propre site de production déjà opérationnel et certifié GMP à Lyon, et dans un site de production clinique à Philadelphie, aux États-Unis. ERYTECH dispose de partenariats de licence et de distribution d'ERY-ASP en Europe pour la LAL et la LAM avec Orphan Europe (groupe Recordati), et en Israël pour la LAL avec TEVA, qui commercialiseront le médicament sous la marque GRASPA®.

ERYTECH est cotée sur le marché réglementé d'Euronext à Paris (Code ISIN : FRO011471135, mnémo : ERYP) et fait partie des indices CAC All Shares, CAC Healthcare, CAC Pharma & Bio, CAC Small, CAC Mid&Small, CAC All Tradable, EnterNext PEA-PME 150 et Next Biotech. Les actions ERYTECH sont éligibles en France au dispositif fiscal PEA-PME et sont cotées aux États-Unis sous forme d'ADR de niveau 1 sur le marché OTC (Mnémo : EYRY).

CONTACTS

ERYTECH
Gil Beyen
Président Directeur Général
Tel: +33 4 78 74 44 38
investors@erytech.com

NewCap
Julien Perez / Emmanuel Huynh
Relations Investisseurs
Nicolas Merigeau
Relations presse
Tel: +33 1 44 71 98 52
erytech@newcap.fr



Déclarations prospectives

Ce document contient des déclarations prospectives et des estimations à l'égard de la situation financière, des résultats des opérations, de la stratégie, des plans, des objectifs et des futures performances d'ERYTECH, et du marché sur lequel elle opère. Certaines de ces déclarations, prévisions et estimations peuvent être reconnues par l'utilisation de mots tels que, sans limitation, « croit », « anticipe », « s'attend à », « projette », « planifie », « cherche », « estime », « peut »,

« veut » et « continue » et autres expressions similaires. Elles comprennent toutes les questions qui ne sont pas des faits historiques. De telles déclarations, prévisions et estimations sont fondées sur diverses hypothèses et des évaluations des risques, incertitudes et autres facteurs connus et inconnus, qui ont été jugés raisonnables quand ils ont été formulés mais qui peuvent ne pas se révéler corrects. Les événements réels sont difficiles à prédire et peuvent dépendre de facteurs qui sont hors du contrôle de la société. En ce qui concerne le portefeuille des produits candidats, il ne peut en aucun cas être garanti que ces candidats recevront les homologations réglementaires nécessaires ni qu'ils obtiendront un succès commercial. Par conséquent, les résultats réels peuvent s'avérer sensiblement différents des résultats, performances ou réalisations futurs anticipés tels qu'ils sont exprimés ou sous-entendus par ces déclarations, prévisions et estimations. Les documents déposés par ERYTECH Pharma auprès de l'Autorité des Marchés Financiers (www.amf-france.org), également disponibles sur notre site internet (www.erytech.com) décrivent ces risques et incertitudes. Compte tenu de ces incertitudes, aucune déclaration n'est faite quant à l'exactitude ou l'équité de ces déclarations prospectives, prévisions et estimations. En outre, les énoncés prospectifs, prévisions et estimations ne sont valables qu'à la date de la publication du présent document. Les lecteurs sont donc invités à ne pas se fier indûment à ces déclarations prospectives. ERYTECH décline toute obligation d'actualiser ces déclarations prospectives, prévisions ou estimations afin de refléter tout changement dans les attentes de la société à leur égard, ou tout changement dans les événements, conditions ou circonstances sur lesquels ces énoncés, prévisions ou estimations sont fondés, à l'exception de ce qui est requis par la législation.

4.3 Communiqué de presse du 3 novembre 2015



ERYTECH : situation de trésorerie au 3^{ème} trimestre 2015

Lyon (France), le 3 novembre 2015 – ERYTECH Pharma (Euronext Paris : ERYP), société biopharmaceutique française qui conçoit des traitements « affameurs de tumeurs » innovants contre les leucémies aiguës et autres cancers pour lesquels les besoins médicaux restent insatisfaits, fait le point sur sa situation de trésorerie à la fin du troisième trimestre 2015.

Au 30 septembre 2015, la trésorerie et équivalents de trésorerie d'ERYTECH atteignaient 28,2 millions d'euros, comparés à 31,0 millions d'euros au 30 juin 2015. La consommation totale de trésorerie s'est ainsi élevée à 2,8 millions d'euros au cours du troisième trimestre 2015, alors qu'elle était de 3,4 millions d'euros au deuxième trimestre 2015.

Ces résultats sont conformes aux attentes et à la stratégie de l'entreprise, dont les efforts se concentrent en 2015 sur le développement clinique, tant en Europe qu'aux Etats-Unis, de ses innovations thérapeutiques pour le traitement des leucémies aiguës et d'autres indications en oncologie.

ERYTECH conduit actuellement cinq programmes au stade clinique pour son principal produit candidat ERY-ASP, connu sous le nom commercial GRASPA[®] en Europe et Israël. ERYTECH a déposé en septembre dernier une demande européenne d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour GRASPA[®], suite à la publication des résultats positifs de l'étude pivot de Phase 2/3 en Europe pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). La société estime que cette AMM européenne pourrait être obtenue aux alentours de la fin de l'année 2016. Les quatre autres programmes cliniques en cours sont : une étude européenne de Phase 2b dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM), une étude de Phase 2 en France dans le cancer du pancréas, un 'programme d'accès étendu' (« *Extended Access Program* » / EAP) en France dans la LAL et une étude de Phase 1 aux Etats-Unis, également dans la LAL.

Prochain rendez-vous :

- Situation de trésorerie au 4^{ème} trimestre 2015 : lundi 11 janvier 2016, avant ouverture

ERYTECH participera aux prochaines conférences suivantes :

- Bryan Garnier European Healthcare Conference, 12-13 novembre à Paris
- Jefferies 2015 Global Healthcare Conference, 18-19 novembre à Londres
- Salon Actionaria, 20-21 novembre à Paris
- German Equity Forum, 24-25 novembre à Francfort
- ODDO Midcap Forum, 7-8 janvier à Lyon
- J.P. Morgan Healthcare Conference, 11-14 janvier à San Francisco

À propos d'ERYTECH et ERY-ASP/GRASPA[®] : www.erytech.com

Créée à Lyon en 2004, ERYTECH est une société biopharmaceutique au stade clinique qui développe des thérapies innovantes pour lutter contre des formes rares de cancers et des maladies orphelines. En s'appuyant sur sa plateforme propriétaire, ERYCAPS, qui utilise une nouvelle technologie permettant l'encapsulation de médicaments dans les globules rouges, ERYTECH a développé un portefeuille de produits candidats adressant des marchés avec de forts besoins médicaux. La société s'est focalisée initialement sur le traitement des cancers du sang, notamment de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de la leucémie aiguë myéloïde (LAM), en privant les tumeurs des nutriments nécessaires à leur survie. ERYTECH a récemment annoncé des résultats d'efficacité et de tolérance positifs à l'issue de

son étude clinique pivot européenne de Phase II/III avec son produit candidat phare, ERY-ASP (nom commercial : GRASPA®), chez les enfants et les adultes en rechute d'une LAL ou atteints d'une LAL réfractaire. ERY-ASP consiste en l'encapsulation d'une enzyme, la L-asparaginase, dans les globules rouges provenant de donneurs. La L-asparaginase détruit dans le plasma sanguin l'asparagine, un acide aminé essentiel à la survie et à la prolifération des cellules cancéreuses. La société conduit également aux États-Unis une étude clinique de phase I avec ERY-ASP pour les adultes nouvellement diagnostiqués de la LAL, et en Europe une étude clinique de phase II évaluant GRASPA® en tant que traitement de première ligne pour les patients seniors atteints de LAM, chacun des deux traitements prodigués en combinaison de la chimiothérapie. ERYTECH estime qu'ERY-ASP a le potentiel d'une approche thérapeutique pour les tumeurs solides et conduit pour cela une étude de phase II en Europe chez des patients atteints de cancer du pancréas. Chaque année, plus de 50 000 patients en Europe et aux États-Unis sont atteints de LAL ou LAM. Pour environ 80 % de ces patients, notamment adultes ou en rechute, les formes actuelles de L-asparaginase ne peuvent pas être utilisées en raison de leur toxicité ou de réactions allergiques. ERYTECH estime que le profil de tolérance et d'efficacité d'ERY-ASP/GRASPA® observé dans son étude clinique pivot de phase II/III offre une alternative intéressante pour permettre à tous les patients atteints de leucémie, d'être traités.

En parallèle à ses produits candidats qui consistent à encapsuler des enzymes pour affamer les tumeurs, ERYTECH explore également l'utilisation de sa plateforme pour développer des vaccins anticancéreux et des thérapies de remplacement enzymatique.

L'EMA et l'agence américaine du médicament (FDA) ont accordé des désignations de médicaments orphelins pour ERY-ASP/GRASPA dans le traitement de la LAL, de la LAM et du cancer du pancréas. ERYTECH produit ERY-ASP sur son propre site de production déjà opérationnel et certifié GMP à Lyon, et dans un site de production clinique à Philadelphie, aux États-Unis. ERYTECH dispose de partenariats de licence et de distribution d'ERY-ASP en Europe pour la LAL et la LAM avec Orphan Europe (groupe Recordati), et en Israël pour la LAL avec TEVA, qui commercialiseront le médicament sous la marque GRASPA®.

ERYTECH est cotée sur le marché réglementé d'Euronext à Paris (Code ISIN : FR0011471135, mnémo : ERYP) et fait partie des indices CAC All Shares, CAC Healthcare, CAC Pharma & Bio, CAC Small, CAC Mid&Small, CAC All Tradable, EnterNext PEA-PME 150 et Next Biotech. Les actions ERYTECH sont éligibles en France au dispositif fiscal PEA-PME et sont cotées aux États-Unis sous forme d'ADR de niveau 1 sur le marché OTC (Mnémo : ERYYY).

CONTACTS

ERYTECH

Gil Beyen

Président Directeur Général

Tel: +33 (0)4 78 74 44 38

investors@erytech.com

NewCap

Julien Perez / Emmanuel Huynh

Relations investisseurs

Nicolas Merigeau

Relations presse

Tel: +33 (0)1 44 71 98 52

erytech@newcap.fr



OTC Markets

Ticker : ERYYY

Déclarations prospectives

Ce document contient des déclarations prospectives et des estimations à l'égard de la situation financière, des résultats des opérations, de la stratégie, des plans, des objectifs et des futures performances d'ERYTECH, et du marché sur lequel elle opère. Certaines de ces déclarations, prévisions et estimations peuvent être reconnues par l'utilisation de mots tels que, sans limitation, « croit », « anticipe », « s'attend à », « projette », « planifie », « cherche », « estime », « peut », « veut » et « continue » et autres expressions similaires. Elles comprennent toutes les questions qui ne sont pas des faits historiques. De telles déclarations, prévisions et estimations sont fondées sur diverses hypothèses et des évaluations des risques, incertitudes et autres facteurs connus et inconnus, qui ont été jugés raisonnables quand ils ont été formulés mais qui peuvent ne pas se révéler corrects. Les événements réels sont difficiles à prédire et peuvent dépendre de facteurs qui sont hors du contrôle de la société. En ce qui concerne le portefeuille des produits candidats, il ne peut en aucun cas être garanti que ces candidats recevront les homologations réglementaires nécessaires ni qu'ils obtiendront un succès commercial. Par conséquent, les résultats réels peuvent s'avérer sensiblement différents des résultats, performances ou réalisations futurs anticipés tels qu'ils sont exprimés ou sous-entendus par ces déclarations, prévisions et estimations. Les documents déposés par ERYTECH Pharma auprès de l'Autorité des Marchés Financiers (www.amf-france.org), également disponibles sur notre site internet (www.erytech.com) décrivent ces risques et incertitudes. Compte tenu de ces incertitudes, aucune déclaration n'est faite quant à l'exactitude ou l'équité de ces déclarations prospectives, prévisions et estimations. En outre, les énoncés prospectifs, prévisions et estimations ne sont valables qu'à la date de la publication du présent document. Les lecteurs sont donc invités à ne pas se fier indûment à ces déclarations prospectives. ERYTECH décline toute obligation d'actualiser ces déclarations prospectives, prévisions ou estimations afin de refléter tout changement dans les attentes de la société à leur égard, ou tout changement dans les événements, conditions ou

circonstances sur lesquels ces énoncés, prévisions ou estimations sont fondés, à l'exception de ce qui est requis par la législation.

4.4 Communiqué de presse du 5 novembre 2015



ERYTECH annonce la présentation de résultats au 57^{ème} congrès de la société américaine d'hématologie (ASH)

Lyon (France), le 5 novembre 2015 – ERYTECH Pharma (Euronext Paris : ERYP), société biopharmaceutique française qui conçoit des traitements « affameurs de tumeurs » innovants contre les leucémies aiguës et autres cancers pour lesquels les besoins médicaux restent insatisfaits, annonce que trois de ses abstracts feront l'objet de posters de présentation lors du 57^{ème} congrès annuel de l'ASH (*American Society of Hematology*), qui se tiendra à Orlando, aux Etats-Unis, du 5 au 8 décembre 2015.

Ces présentations auront pour intitulés :

- *“Updated Clinical Activity of GRASPA Versus Native L-Asparaginase in Combination with COOPRALL Regimen in a Phase 3 Randomized Trial in Patients with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia”*
Abstract n°3723 – Lundi 7 décembre 2015 de 18h00 à 20h00 – Lieu : section 612.
- *“Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characterization of GRASPA Versus Native L-Asparaginase in Combination with COOPRALL Chemotherapy in a Phase 3 Randomized Trial for the Treatment of Patients with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia (NCT01518517)”*
Abstract n°2492 – Dimanche 6 décembre 2015 de 18h00 à 20h00 – Lieu : section 612.
- *“Evaluation of the Impact of the Presence of Neutralizing L-Asparaginase Antibodies on the Efficacy and Safety of GRASPA in a Phase 3 Randomized Trial Versus Native L-Asparaginase in Patients with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia”*
Abstract n°3734 - Lundi 7 décembre 2015 de 18h00 à 20h00 – Lieu : section 612.

Ces abstracts sont d'ores et déjà accessibles sur le site internet de l'ASH à l'adresse suivante : <http://www.hematology.org/>

« Les données cliniques présentées cette année au congrès de l'ASH apporteront des précisions additionnelles sur les résultats de notre étude pivot de Phase 2/3 pour l'utilisation de GRASPA dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique. Elles viennent ainsi compléter l'ensemble des données déjà disponibles dans cette indication sur le bénéfice potentiel de GRASPA en combinaison avec un traitement de chimiothérapie, » conclut le Dr. Iman El Hariry, Directrice Médicale d'ERYTECH.

À propos d'ERYTECH et ERY-ASP/GRASPA® : www.erytech.com

Créée à Lyon en 2004, ERYTECH est une société biopharmaceutique au stade clinique qui développe des thérapies innovantes pour lutter contre des formes rares de cancers et des maladies orphelines. En s'appuyant sur sa plateforme propriétaire, ERYCAPS, qui utilise une nouvelle technologie permettant l'encapsulation de médicaments dans les globules rouges, ERYTECH a développé un portefeuille de produits candidats adressant des marchés avec de forts besoins médicaux. La société s'est focalisée initialement sur le traitement des cancers du sang, notamment de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de la leucémie aiguë myéloïde (LAM), en privant les tumeurs des nutriments nécessaires à leur survie. ERYTECH a récemment annoncé des résultats d'efficacité et de tolérance positifs à l'issue de son étude clinique pivot européenne de Phase II/III avec son produit candidat phare, ERY-ASP (nom commercial : GRASPA®), chez les enfants et les adultes en rechute d'une LAL ou atteints d'une LAL réfractaire. ERY-ASP consiste en l'encapsulation d'une enzyme, la L-asparaginase, dans les globules rouges provenant de donneurs. La L-asparaginase détruit dans le plasma sanguin l'asparagine, un acide aminé essentiel à la survie et à la prolifération des cellules cancéreuses. La société conduit également aux États-Unis une étude clinique de phase I avec ERY-ASP pour les adultes nouvellement diagnostiqués de la LAL, et en Europe une étude clinique de phase II évaluant GRASPA® en tant que traitement de première ligne pour les patients seniors atteints de LAM, chacun des deux traitements prodigués en combinaison de la chimiothérapie. ERYTECH estime qu'ERY-ASP a le potentiel d'une approche thérapeutique pour les tumeurs solides et conduit pour cela une étude de phase II en Europe chez des patients atteints de cancer du pancréas.

Chaque année, plus de 50 000 patients en Europe et aux États-Unis sont atteints de LAL ou LAM. Pour environ 80 % de ces patients, notamment adultes ou en rechute, les formes actuelles de L-asparaginase ne peuvent pas être utilisées en raison de leur toxicité ou de réactions allergiques. ERYTECH estime que le profil de tolérance et d'efficacité d'ERY-ASP/GRASPA® observé dans son étude clinique pivot de phase II/III offre une alternative intéressante pour permettre à tous les patients atteints de leucémie, d'être traités.

En parallèle à ses produits candidats qui consistent à encapsuler des enzymes pour affamer les tumeurs, ERYTECH explore également l'utilisation de sa plateforme pour développer des vaccins anticancéreux et des thérapies de remplacement enzymatique.

L'EMA et l'agence américaine du médicament (FDA) ont accordé des désignations de médicaments orphelins pour ERY-ASP/GRASPA dans le traitement de la LAL, de la LAM et du cancer du pancréas. ERYTECH produit ERY-ASP sur son propre site de production déjà opérationnel et certifié GMP à Lyon, et dans un site de production clinique à Philadelphie, aux États-Unis. ERYTECH dispose de partenariats de licence et de distribution d'ERY-ASP en Europe pour la LAL et la LAM avec Orphan Europe (groupe Recordati), et en Israël pour la LAL avec TEVA, qui commercialiseront le médicament sous la marque GRASPA®.

ERYTECH est cotée sur le marché réglementé d'Euronext à Paris (Code ISIN : FR0011471135, mnémo : ERYP) et fait partie des indices CAC All Shares, CAC Healthcare, CAC Pharma & Bio, CAC Small, CAC Mid&Small, CAC All Tradable, EnterNext PEA-PME 150 et Next Biotech. Les actions ERYTECH sont éligibles en France au dispositif fiscal PEA-PME et sont cotées aux États-Unis sous forme d'ADR de niveau 1 sur le marché OTC (Mnémo : EYRY).

CONTACTS

ERYTECH

Gil Beyen

Président Directeur Général

Tel: +33 (0)4 78 74 44 38

investors@erytech.com

NewCap

Julien Perez / Emmanuel Huynh

Relations investisseurs

Nicolas Merigeau

Relations presse

Tel: +33 (0)1 44 71 98 52

erytech@newcap.eu



Déclarations prospectives

Ce document contient des déclarations prospectives et des estimations à l'égard de la situation financière, des résultats des opérations, de la stratégie, des plans, des objectifs et des futures performances d'ERYTECH, et du marché sur lequel elle opère. Certaines de ces déclarations, prévisions et estimations peuvent être reconnues par l'utilisation de mots tels que, sans limitation, « croit », « anticipe », « s'attend à », « projette », « planifie », « cherche », « estime », « peut », « veut » et « continue » et autres expressions similaires. Elles comprennent toutes les questions qui ne sont pas des faits historiques. De telles déclarations, prévisions et estimations sont fondées sur diverses hypothèses et des évaluations des risques, incertitudes et autres facteurs connus et inconnus, qui ont été jugés raisonnables quand ils ont été formulés mais qui peuvent ne pas se révéler corrects. Les événements réels sont difficiles à prédire et peuvent dépendre de facteurs qui sont hors du contrôle de la société. En ce qui concerne le portefeuille des produits candidats, il ne peut en aucun cas être garanti que ces candidats recevront les homologations réglementaires nécessaires ni qu'ils

obtiendront un succès commercial. Par conséquent, les résultats réels peuvent s'avérer sensiblement différents des résultats, performances ou réalisations futurs anticipés tels qu'ils sont exprimés ou sous-entendus par ces déclarations, prévisions et estimations. Les documents déposés par ERYTECH Pharma auprès de l'Autorité des Marchés Financiers (www.amf-france.org), également disponibles sur notre site internet (www.erytech.com) décrivent ces risques et incertitudes. Compte tenu de ces incertitudes, aucune déclaration n'est faite quant à l'exactitude ou l'équité de ces déclarations prospectives, prévisions et estimations. En outre, les énoncés prospectifs, prévisions et estimations ne sont valables qu'à la date de la publication du présent document. Les lecteurs sont donc invités à ne pas se fier indûment à ces déclarations prospectives. ERYTECH décline toute obligation d'actualiser ces déclarations prospectives, prévisions ou estimations afin de refléter tout changement dans les attentes de la société à leur égard, ou tout changement dans les événements, conditions ou circonstances sur lesquels ces énoncés, prévisions ou estimations sont fondés, à l'exception de ce qui est requis par la législation.

4.5 Communiqué de presse du 18 novembre 2015



ERYTECH remporte le prix Deloitte Technology Fast 50 « Biotech d’Avenir » pour la région Grand Rhône-Alpes

Lyon (France), le 18 novembre 2015 – ERYTECH Pharma (Euronext Paris : ERYP), société biopharmaceutique française qui conçoit des traitements « affameurs de tumeurs » innovants contre les leucémies aiguës et autres cancers pour lesquels les besoins médicaux restent insatisfaits, annonce qu’elle a reçu hier soir le prix « Biotech d’Avenir » pour la région Grand Rhône-Alpes lors de la 15^{ème} édition du Deloitte Technology Fast 50 à Lyon.

Créé en 2001, le palmarès Deloitte Technology Fast 50 promeut et encourage chaque année le développement des entreprises alliant innovation et croissance dans les hautes technologies.

ERYTECH a été récompensée par le prix « Biotech d’Avenir » pour avoir réalisé en 2014 la plus importante levée de fonds parmi les entreprises de biotechnologie de la région. Cette levée de fonds de 30 millions d’euros, réalisée en octobre 2014, faisait suite à l’introduction en bourse d’ERYTECH sur Euronext Paris en 2013. Elle a permis à la société de poursuivre et d’accélérer ses développements cliniques, notamment pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique, indication dans laquelle ERYTECH a déposé en septembre 2015 une demande européenne d’Autorisation de Mise sur Marché pour son produit GRASPA®.

« Après le prix EuropaBio de la biotech européenne la plus innovante en 2014, nous sommes très heureux de recevoir ce prix « Biotech d’Avenir ». Il s’agit d’une nouvelle marque de reconnaissance pour toutes nos équipes et les efforts qu’elles ont produits ces dernières années. C’est également un encouragement à poursuivre ces efforts, pour continuer à développer nos solutions thérapeutiques innovantes et en faire bénéficier le plus grand nombre de patients, » commente Gil Beyen, Président et Directeur général d’ERYTECH.

À propos d’ERYTECH et ERY-ASP/GRASPA® : www.erytech.com

Créée à Lyon en 2004, ERYTECH est une société biopharmaceutique au stade clinique qui développe des thérapies innovantes pour lutter contre des formes rares de cancers et des maladies orphelines. En s’appuyant sur sa plateforme propriétaire, ERYCAPS, qui utilise une nouvelle technologie permettant l’encapsulation de médicaments dans les globules rouges, ERYTECH a développé un portefeuille de produits candidats adressant des marchés avec de forts besoins médicaux. La société s’est focalisée initialement sur le traitement des cancers du sang, notamment de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de la leucémie aiguë myéloïde (LAM), en privant les tumeurs des nutriments nécessaires à leur survie. ERYTECH a récemment annoncé des résultats d’efficacité et de tolérance positifs à l’issue de son étude clinique pivot européenne de Phase II/III avec son produit candidat phare, ERY-ASP (nom commercial : GRASPA®), chez les enfants et les adultes en rechute d’une LAL ou atteints d’une LAL réfractaire. ERY-ASP consiste en l’encapsulation d’une enzyme, la L-asparaginase, dans les globules rouges provenant de donneurs. La L-asparaginase détruit dans le plasma sanguin l’asparagine, un acide aminé essentiel à la survie et à la prolifération des cellules cancéreuses. La société conduit également aux États-Unis une étude clinique de phase I avec ERY-ASP pour les adultes nouvellement diagnostiqués de la LAL, et en Europe une étude clinique de phase II évaluant GRASPA® en tant que traitement de première ligne pour les patients seniors atteints de LAM, chacun des deux traitements prodigués en combinaison de la chimiothérapie. ERYTECH estime qu’ERY-ASP a le potentiel d’une approche thérapeutique pour les tumeurs solides et conduit pour cela une étude de phase II en Europe chez des patients atteints de cancer du pancréas.

Chaque année, plus de 50 000 patients en Europe et aux États-Unis sont atteints de LAL ou LAM. Pour environ 80 % de ces patients, notamment adultes ou en rechute, les formes actuelles de L-asparaginase ne peuvent pas être utilisées en raison de leur toxicité ou de réactions allergiques. ERYTECH estime que le profil de tolérance et d'efficacité d'ERY-ASP/GRASPA® observé dans son étude clinique pivot de phase II/III offre une alternative intéressante pour permettre à tous les patients atteints de leucémie, d'être traités.

En parallèle à ses produits candidats qui consistent à encapsuler des enzymes pour affamer les tumeurs, ERYTECH explore également l'utilisation de sa plateforme pour développer des vaccins anticancéreux et des thérapies de remplacement enzymatique.

L'EMA et l'agence américaine du médicament (FDA) ont accordé des désignations de médicaments orphelins pour ERY-ASP/GRASPA dans le traitement de la LAL, de la LAM et du cancer du pancréas. ERYTECH produit ERY-ASP sur son propre site de production déjà opérationnel et certifié GMP à Lyon, et dans un site de production clinique à Philadelphie, aux États-Unis. ERYTECH dispose de partenariats de licence et de distribution d'ERY-ASP en Europe pour la LAL et la LAM avec Orphan Europe (groupe Recordati), et en Israël pour la LAL avec TEVA, qui commercialiseront le médicament sous la marque GRASPA®.

ERYTECH est cotée sur le marché réglementé d'Euronext à Paris (Code ISIN : FR0011471135, mnémo : ERYP) et fait partie des indices CAC All Shares, CAC Healthcare, CAC Pharma & Bio, CAC Small, CAC Mid&Small, CAC All Tradable, EnterNext PEA-PME 150 et Next Biotech. Les actions ERYTECH sont éligibles en France au dispositif fiscal PEA-PME et sont cotées aux États-Unis sous forme d'ADR de niveau 1 sur le marché OTC (Mnémo : EYRY).

CONTACTS

ERYTECH

Gil Beyen

Président Directeur Général

Tel: +33 (0)4 78 74 44 38

investors@erytech.com

NewCap

Julien Perez / Emmanuel Huynh

Relations investisseurs

Nicolas Merigeau

Relations presse

Tel: +33 (0)1 44 71 98 52

erytech@newcap.eu



Déclarations prospectives

Ce document contient des déclarations prospectives et des estimations à l'égard de la situation financière, des résultats des opérations, de la stratégie, des plans, des objectifs et des futures performances d'ERYTECH, et du marché sur lequel elle opère. Certaines de ces déclarations, prévisions et estimations peuvent être reconnues par l'utilisation de mots tels que, sans limitation, « croit », « anticipe », « s'attend à », « projette », « planifie », « cherche », « estime », « peut », « veut » et « continue » et autres expressions similaires. Elles comprennent toutes les questions qui ne sont pas des faits historiques. De telles déclarations, prévisions et estimations sont fondées sur diverses hypothèses et des évaluations des risques, incertitudes et autres facteurs connus et inconnus, qui ont été jugés raisonnables quand ils ont été formulés mais qui peuvent ne pas se révéler corrects. Les événements réels sont difficiles à prédire et peuvent dépendre de facteurs qui sont hors du contrôle de la société. En ce qui concerne le portefeuille des produits candidats, il ne peut en aucun cas être garanti que ces candidats recevront les homologations réglementaires nécessaires ni qu'ils obtiendront un succès commercial. Par conséquent, les résultats réels peuvent s'avérer sensiblement différents des résultats, performances ou réalisations futurs anticipés tels qu'ils sont exprimés ou sous-entendus par ces déclarations, prévisions et estimations. Les documents déposés par ERYTECH Pharma auprès de l'Autorité des Marchés Financiers (www.amf-france.org), également disponibles sur notre site internet (www.erytech.com) décrivent ces risques et incertitudes. Compte tenu de ces incertitudes, aucune déclaration n'est faite quant à l'exactitude ou l'équité de ces déclarations prospectives, prévisions et estimations. En outre, les énoncés prospectifs, prévisions et estimations ne sont valables qu'à la date de la publication du présent document. Les lecteurs sont donc invités à ne pas se fier indûment à ces déclarations prospectives. ERYTECH décline toute obligation d'actualiser ces déclarations prospectives, prévisions ou estimations afin de refléter tout changement dans les attentes de la société à leur égard, ou tout changement dans les événements, conditions ou circonstances sur lesquels ces énoncés, prévisions ou estimations sont fondés, à l'exception de ce qui est requis par la législation.

5 FACTEURS DE RISQUES

La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité à réaliser ses objectifs et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs à l'exception de ce qui est indiqué ci-dessous et hormis ceux figurant au chapitre 4 du Document de Référence 2014 et ceux exposés dans le Rapport Financier Semestriel au 30 juin 2014 figurant au chapitre 3 de l'Actualisation.

Depuis l'enregistrement du Document de Référence 2014, les facteurs de risques figurant ci-dessous ont fait l'objet d'une évolution et font l'objet d'une actualisation.

5.1 Risques opérationnels

5.1.1 Risques liés au développement des produits

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

L'autorisation de mise sur le marché d'ERY-ASP/GRASPA^{®1} pourrait être retardée, conditionnée à des études « post-AMM » (ces deux hypothèses pouvant entraîner des coûts supplémentaires) 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, 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) ou demander des informations/validations complémentaires scientifiques. 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'essais, 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 ;

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.

- 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.

Par ailleurs, les formulations du produit ERY-ASP/GRASPA[®] utilisées en Europe et aux Etats-Unis diffèrent, et les autorités réglementaires de chaque juridiction pourraient ne pas accepter les données des études cliniques venant d’une formulation alternative d’ERY-ASP/GRASPA[®] utilisée dans une autre juridiction. Cela pourrait entraîner des délais et des coûts supplémentaires liés à la conduite d’études comparatives additionnelles ou obliger la Société à refaire des études cliniques et non-cliniques de façon à obtenir l’approbation dans chaque juridiction où la Société souhaite commercialiser ERY-ASP/GRASPA[®].

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 connexe ou reliée par un rationnel scientifique.

5.1.2 Risques liés à la nature particulière des produits

ERY-ASP/GRASPA[®], le produit phare d’ERYTECH, pourrait présenter certains risques qui existent dans le cadre d’une transfusion sanguine.

ERY-ASP/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’ERY-ASP/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, ERY-ASP/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 observés avec ERY-ASP/GRASPA[®] à la date de l’Actualisation :

- 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 rouges 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 variées 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 utilisée chez l’homme. ERY-ASP/GRASPA[®] utilise de l’asparaginase, produit utilisé en Europe depuis les années 70, et dont la toxicité est bien connue et documentée.

5.1.3 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 ; et
- 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

5.1.4 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 obligée d'accroître sa capacité de production, elle pourrait avoir à effectuer des investissements significatifs susceptibles de générer des besoins de financement importants ou lier des accords de sous-traitance afin d'externaliser une partie de la production.

5.1.5 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 sa plateforme ERYCAPS, 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 limitent l'intérêt thérapeutique et le potentiel du produit sur ces marchés cibles ;
- Les autorités de santé exigent que des avertissements relatifs à l'utilisation du produit soient ajoutés sur sa notice ou son emballage et imposent des conditions de publicité plus strictes ;
- 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 5.3 : Risques réglementaires de l'Actualisation](#)) ;
- 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 5.2 Risques Stratégiques de l'Actualisation](#)) ; et
- 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 5.2 Risques Stratégiques de l'Actualisation](#)).

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 ; et
- 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.

5.1.6 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, ERY-ASP/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 5.1.8](#) et le [Chapitre 16 relatif aux Contrats importants de l'Actualisation](#)).

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 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.

5.1.7 Risques liés à sa capacité de pénétration des marchés étrangers

La rentabilité future de la Société dépendra, en partie, de sa capacité à commercialiser ses produits-candidats sur des marchés au sein, ou en dehors, des Etats-Unis et de l'Europe. Si la Société commercialise ses produits-candidats sur des marchés étrangers, elle sera soumise à des risques et incertitudes additionnels tels que :

- des fragilités économiques, y compris l'inflation, ou des instabilités politiques dans certaines économies et marchés ;

- des difficultés à satisfaire à des réglementations étrangères complexes et changeantes en matière de fiscalité, de comptabilité et d'exigences légales, qui varient souvent selon les pays ;
- des pratiques médicales et des coutumes différentes dans des pays étrangers qui peuvent remettre en cause l'acceptation des produits de la Société sur le marché ;
- des droits de douanes et barrières tarifaires ;
- toute autre mesure de protection commerciale, les exigences à l'import, l'export et les licences ou d'autres mesures restrictives imposées par les Etats-Unis ou d'autres gouvernements étrangers ;
- des délais de recouvrement des créances plus long ;
- des délais d'expédition plus longs ;
- la mise en conformité avec le droit fiscal, le droit social et le droit du travail et le droit de l'immigration pour nos employés vivant ou voyageant à l'étranger ;
- les incertitudes sur la main d'œuvre dans les pays où les conflits sociaux sont fréquents ;
- la barrière de la langue pour les formations techniques ;
- l'affaiblissement, la réduction de la protection des droits de propriété intellectuelle dans certains pays étrangers, et la prévalence ainsi induite d'alternatives génériques aux produits de la Société ;
- fluctuation du taux de change de monnaies étrangères et contrôles des changes ;
- un régime de remboursement différent ;
- le remboursement incertain et potentiellement inadéquat de nos produits ; et
- l'interprétation de provisions contractuelles gouvernées par des droits étrangers dans l'hypothèse d'un contentieux contractuel.

Les ventes des produits de la Société à l'étranger peuvent également être affectées défavorablement par l'imposition de contrôles gouvernementaux, des instabilités politiques et économiques, des restrictions commerciales et des modifications de droits de douane.

5.1.8 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.

5.1.8.1 Groupe Teva

La Société a choisi le Groupe Teva (ci-après « **Teva** ») comme distributeur exclusif du produit GRASPA® dans le traitement de la LAL pour l'Israël ([Voir également le Chapitre 16 de l'Actualisation](#)).

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

Bien que cet accord exige que Teva atteigne chaque année des objectifs minimaux de vente après le lancement de GRASPA®, le seul recours de la Société en cas de non respect par Teva de ces objectifs est la résiliation de cet accord, ce qui lui coûterait un temps et des ressources considérables à la fois pour développer ses propres capacités de commercialisation en Israël et pour trouver un nouveau distributeur adéquat, s'il en existe. La Société ne peut garantir que Teva réussira à obtenir l'approbation réglementaire pour commercialiser GRASPA. Le succès de la commercialisation israélienne 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 de 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.

5.1.8.2 Orphan Europe (Groupe Recordati)

La Société a choisi la société Orphan Europe (Groupe Recordati) 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 16 de l'Actualisation](#)).

Un accord de commercialisation et de licence exclusive a été conclu entre les parties le 23 novembre 2012.

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

- Orphan Europe (Groupe Recordati) 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. Bien que ce contrat exige d'Orphan Europe une présentation périodique des plans de commercialisation afin d'estimer les ventes futures de GRASPA[®], Orphan Europe n'est pas soumis à des exigences minimales de ventes, et la Société ne peut garantir le succès de la commercialisation de GRASPA[®] en cas d'AMM. 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 de ses produits développés.
- 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 réalisées 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.

La Société s'attend à ce que les revenus tirés de ses produits soient sérieusement impactés par la perte ou le changement des distributeurs actuels ou futurs de ses produits. Si la Société décide de résilier tout accord de distribution, elle aura besoin soit de conclure un nouvel accord, de former et approvisionner un distributeur alternatif soit d'approvisionner et fournir des services aux comptes-clients dans ces régions elle-même. Les distributeurs actuels ou futurs peuvent nuire irrémédiablement aux relations avec les clients locaux actuels et potentiels et à la réputation de la Société auprès de la communauté biopharmaceutique en général. Dans le cas où la Société serait incapable de trouver des distributeurs alternatifs ou de mobiliser ses propres forces de vente dans les territoires dans lesquels un distributeur opère, l'approvisionnement des clients, sa réputation et ses résultats d'exploitation pourraient être affectés négativement.

5.1.9 Risque de dépendance vis-à-vis de son produit le plus avancé : ERY-ASP/GRASPA[®]

ERY-ASP/GRASPA[®] est le seul produit en développement clinique, en procédure d'enregistrement en Europe et susceptible d'être sur le marché dans les cinq prochaines années.

ERY-ASP/GRASPA[®] est à ce jour le seul produit de la Société à suivre un développement clinique. De fait le développement clinique d'ERY-ASP/GRASPA[®] n'est pas encore achevé.

Le développement d'ERY-ASP/GRASPA[®] a exigé et continuera d'exiger de la Société la mobilisation de multiples ressources. L'avenir de la Société est sous-tendu par la réussite du développement de son produit phare : ERY-ASP/GRASPA[®]. En effet, si la Société ne parvient pas à développer et, in fine, à commercialiser ERY-ASP/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 d'ERY-ASP/GRASPA[®] comme importante.

5.1.10 Risque d'échec du développement de sa plateforme ERYCAPS

La Société n'est qu'à un stade préliminaire de développement et sa plateforme ERYCAPS n'a pas encore débouché, et pourrait ne jamais déboucher sur des produits autorisés ou commercialisables. Même si la Société parvient à construire avec succès son pipeline de produits, les produits-candidats potentiels que la Société a identifiés peuvent ne pas convenir pour le développement clinique, y compris pour des raisons liées à leurs effets secondaires nocifs, leur efficacité limitée ou d'autres caractéristiques qui indiquent qu'ils sont peu susceptibles d'être des produits qui recevront une autorisation de mise sur le marché ou d'être acceptés par le marché. Par exemple, la FDA a exigé que la Société mette en œuvre une étape supplémentaire de lavage de globules rouges dans la fabrication d'ERY-ASP afin de réduire le risque d'hémolyse pour les patients. L'utilisation de globules rouges comme base de sa plate-forme ERYCAPS peut entraîner des risques similaires qui affectent la capacité de ses produits à recevoir une autorisation de

mise sur le marché et de parvenir à une acceptation par le marché. Si la Société ne parvient ni à développer ni à commercialiser les produits candidats sur la base de son approche technologique d'encapsulation ERYCAPS, elle pourrait ne pas être en mesure de tirer des revenus de ses produits et de ses collaborations dans le futur, ce qui affecterait négativement son activité et ses perspectives.

5.1.11 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.

5.1.12 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 2014](#)) 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 2014](#)) 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.

5.1.13 Risques de dépendance vis-à-vis de sous-traitants et de fournisseurs de matières premières-clef

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 :

- Concentrés de Globules Rouges (CGR) ; et
- Asparaginase ([voir également le chapitre 16 de l'Actualisation](#)).

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 s'approvisionner de manière suffisante 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 commercialisation 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 2014](#)) ;
- 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-clefs 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 trouver un nouveau prestataire qualifié.

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 laisser la Société poursuivre ses essais cliniques, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations, la saisie ou le rappel de ses 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-traitants 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 de ce changement, la Société peut être amenée à réaliser des essais chez l'animal ou d'autres études cliniques. Certains changements sont soumis à l'approbation des 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.

5.1.14 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 donateurs, mais également de patients (*Voir également la section 5.1.2 Risques lié à la nature particulière des produits issus de la technologie de l'Actualisation*), 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, 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.

5.2 Risques stratégiques

5.2.1 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 2014*), pour Messieurs Gil Beyen et Yann Godfrin, celle-ci pourrait s'avérer insuffisante pour compenser les préjudices subis.

5.2.2 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.

Notamment, depuis la création de la Société, en octobre 2004, jusqu'au 30 juin 2015, BPI France lui a accordé 2.275.783 euros en subventions non remboursables et 878.607 euros en avances conditionnées. Si la Société ne respecte pas ses obligations contractuelles au titre des accords de financements de programmes de recherches applicables, et notamment si la Société perd son droit exclusif de développement commercial de ses produits candidats, cette dernière pourrait être obligée de rembourser les avances conditionnées (dont le montant s'élève à 570.857 euros au 30 juin 2015) plus rapidement que prévu. Un tel remboursement anticipé pourrait avoir un impact négatif sur la capacité de financement de ses projets de recherches et de développement, auquel cas la Société devra trouver d'autres sources de financement, qui pourraient ne pas être disponibles à des conditions économiques raisonnables ou pas disponibles du tout.

5.2.3 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.

5.2.4 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 au lieu et place des traitements existants ; et
- 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 court, moyen ou 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 candidats-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 6.6.4 Le marché actuel de la L-asparaginase de l'Actualisation*).

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.

5.2.5 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 ce cas, la Société exige la signature d'un 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.

5.2.6 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.

5.2.7 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 susceptibles 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 déposséderait 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.

5.2.8 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 2014](#)). Les contrats conclus avec ces entités contiennent des clauses 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 2014](#)), 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.

5.2.9 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 devai(en)t être invalidé(s) ou jugé(s) inapplicable(s), 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 Etats-Unis ne sont généralement publiées que 18 mois après la date de priorité figurant sur la demande et, en outre, aux Etats-Unis, certaines demandes ne sont pas publiées avant l'octroi d'un brevet. De plus, aux Etats-Unis, si la législation a changé en 2012, 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 Etats-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 Etats-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.

La Société ne cherchera pas à protéger ses droits de propriété intellectuelle dans l'ensemble des pays à travers le monde et il se peut qu'elle ne soit pas en mesure de bien faire respecter ces droits, même dans les pays où elle tente de les protéger.

Le dépôt, le traitement et la défense des brevets associés aux candidat-médicaments de la Société dans tous les pays et les juridictions du monde entier coûteraient extrêmement cher et ses droits de propriété intellectuelle dans certains territoires autres que l'Union Européenne et les Etats-Unis pourraient être moins étendus qu'en Europe et aux Etats-Unis, dans le cas où ces droits sont obtenus aux Etats-Unis ou en Europe.

De plus, la législation de certains pays étrangers ne protège pas les droits de propriété intellectuelle de la même manière que le droit de l'Union Européenne, le droit fédéral et le droit des Etats aux Etats-Unis. Par conséquent, la Société ne pourra peut-être pas empêcher des tiers d'utiliser ses inventions dans des territoires autres que les Etats-Unis ou l'Union Européenne ou de vendre ou d'importer des produits fabriqués à partir de ses inventions en Europe et aux Etats-Unis ou dans d'autres juridictions.

Les délais légaux de demande de protection par brevet dans chaque juridiction étrangère sont basés sur les dates de priorité de chacune des demandes de brevet de la Société. Des concurrents peuvent utiliser les technologies de la Société dans des juridictions où elle ne demande pas et n'obtient pas la protection par brevet dans le but de développer leurs propres produits et peuvent même exporter des produits illégaux vers des territoires où elle a une protection par brevet, mais où l'exécution n'est pas aussi essentielle qu'en Europe ou aux Etats-Unis. Ces produits peuvent concurrencer les produits et les brevets de la Société, ou tout autre droit de propriété intellectuelle pourrait ne pas être efficace ou suffisant pour empêcher cette concurrence. Même si la Société demande et obtient des brevets délivrés dans certaines juridictions en particulier, ses revendications de brevets ou autres droits de propriété intellectuelle peuvent ne pas être efficaces ou suffisantes pour empêcher des tiers d'exercer une telle concurrence.

La législation de certains pays étrangers ne protège pas les droits de propriété intellectuelle de la même manière que la législation de l'Union Européenne et des Etats-Unis. De nombreuses entreprises ont rencontré de graves problèmes concernant la protection et la défense des droits de propriété intellectuelle dans certaines juridictions étrangères. Les systèmes juridiques de certains pays, en particulier les pays en développement, ne sont pas favorables à l'exécution des brevets et autres protections de propriété intellectuelle, en particulier celles liées aux produits biopharmaceutiques ou aux biotechnologies. Il pourrait donc être difficile pour la Société d'empêcher la violation de ses brevets, si elle les obtient, ou le détournement de ses autres droits de propriété intellectuelle.

Par exemple, de nombreux pays étrangers ont des législations de licence obligatoire selon lesquelles un propriétaire de brevet doit octroyer des licences à des tiers. De plus, de nombreux pays limitent l'applicabilité des brevets à l'égard de tiers, notamment d'agences gouvernementales ou de promoteurs gouvernementaux. Dans ces pays, les brevets peuvent avoir un avantage limité, voire inexistant. La protection par brevet doit être envisagée pays par pays, ce qui constitue un processus onéreux et chronophage dont les résultats sont incertains.

Par conséquent, il se peut que la Société ne demande pas de protection par brevet dans certains pays et elle ne pourra donc pas bénéficier de la protection par brevet dans ces pays.

Les procédures judiciaires engagées pour l'exécution de droits de brevet de la Société dans des juridictions étrangères pourraient entraîner des dépenses considérables et détourner ses efforts et son attention d'autres aspects de son activité, entraîner l'invalidité ou l'interprétation stricte de ses brevets, empêcher ses demandes de brevet d'aboutir et faire que des tiers forment des réclamations à son encontre. Il se peut que la Société ne l'emporte pas dans toute action en justice qu'elle intente et que les dommages et intérêts qu'elle pourrait percevoir le cas échéant ne soient pas commercialement significatifs. De plus, des modifications du droit et des décisions juridiques par des tribunaux en Europe, aux Etats-Unis et dans des pays étrangers peuvent affecter sa capacité à obtenir une protection adéquate pour sa technologie et l'exécution de la propriété intellectuelle. Par conséquent, les efforts déployés par la Société pour l'exécution de ses droits de propriété intellectuelle dans le monde entier peuvent se révéler mal adaptés pour l'obtention d'un avantage commercial significatif à partir de la propriété intellectuelle qu'elle développe ou licencie.

5.3 Risques réglementaires

5.3.1 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 ERY-ASP/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, suspensions ou retraits d'autorisations, saisies ou rappels de produits, restrictions 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'ERY-ASP/ 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 ;
- 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 ; et
- la capacité de la Société à répondre (notamment dans les délais) aux questions des autorités compétentes pendant le processus d'autorisation de mise sur le marché.

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.

Les conditions de commercialisation pourraient devenir moins avantageuses pour la Société.

Alors qu'il devient de plus en plus difficile d'obtenir des autorisations de commercialisation pour les raisons susvisées, les autorités gouvernementales cherchent à faciliter l'entrée de médicaments génériques sur le marché des produits déjà commercialisés par le biais de nouvelles réglementations visant à modifier le droit des brevets et les règles d'exclusivité des données sur les principaux marchés.

Dans la mesure où de nouvelles réglementations entraîneraient une augmentation des coûts d'obtention et de maintien des autorisations de commercialisation des produits ou limiteraient la valeur économique d'un nouveau produit pour son inventeur, les perspectives de croissance de l'industrie pharmaceutique et de la Société pourraient s'en trouver réduites.

5.3.2 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.

5.3.3 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.

5.3.4 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, suspensions ou retraits d'autorisations, saisies ou rappels de produits, restrictions 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.

5.4 Risques financiers

5.4.1 Risques liés aux pertes historiques et prévisionnelles

Le Groupe a un historique de pertes d'exploitation, pertes qui pourraient perdurer.

Le Groupe a enregistré des pertes comptables et fiscales depuis le début de ses activités en 2004. Au 31 décembre 2014 et au 30 juin 2015, les pertes cumulées s'élevaient respectivement à 37,3 millions d'euros en normes comptables IFRS et à 42,5 millions d'euros en conformité avec IAS 34 *Information Financière Intermédiaire*. 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. Le Groupe 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 de l'Actualisation, ni ERY-ASP/GRASPA[®], ni aucun autre de ses produits n'ont généré de chiffre d'affaires.

La rentabilité du Groupe dépendra de sa capacité à développer, produire et commercialiser avec succès ses produits. Les ressources financières propres du Groupe proviendront, dans un proche avenir, des premières ventes d'ERY-ASP/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 plateforme de recherche.

Des financements complémentaires par subventions publiques ou via des associations privées sont également possibles. Le Groupe n'anticipe pas de revenus consécutifs à la vente de produits autres que ERY-ASP/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.

Se référer au chapitre 20 du Document de Référence 2014 et au chapitre 3 de l'Actualisation.

5.4.2 Risques liés aux financements complémentaires incertains

Le Groupe 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 du Groupe continueront à augmenter à mesure que le Groupe investira pour développer des produits existants et nouveaux. Le Groupe considère cependant que ses capacités d'autofinancement seront suffisantes pour couvrir ses besoins de financement pour les 24 prochains mois. Ces besoins de financement, autre que les frais structurels concernent les essais cliniques que le Groupe a prévu de mener (se référer au chapitre 6 de l'Actualisation) ainsi que les dépenses à engager dans les programmes de recherche aidés par Oséo (se référer à la section 9.3 du Document de Référence 2014). Le Groupe 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 le Groupe pour le développement de nouveaux produits et pour l'obtention des AMM indispensables ;
- des coûts exposés par le Groupe pour déposer, maintenir et défendre des brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- des coûts exposés par le Groupe 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 du Groupe à établir des accords de collaboration dans les délais envisagés.

A la date de la présente Actualisation, le Groupe a réalisé une revue spécifique de son risque de liquidité et estime ne pas être exposé à un risque de liquidité au cours des 12 prochains mois compte tenu de la trésorerie ainsi que des équivalents de trésorerie dont il disposait au 31 octobre 2015, soit 25,2 millions d'euros.

Il se peut que la Société ne parvienne pas à se procurer des capitaux supplémentaires quand elle en aura besoin, ou que ces capitaux ne soient pas disponibles à des conditions financières acceptables pour la Société. Si les fonds nécessaires n'étaient pas disponibles, la Société pourrait devoir :

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

De plus, dans l'hypothèse où la Société lèverait des capitaux par émission d'actions nouvelles, la participation de ses actionnaires pourrait être diluée. Le financement par endettement, dans la mesure où il serait disponible, pourrait par ailleurs comprendre des conditions restrictives pour la Société et ses actionnaires.

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

5.4.3 Risque de crise financière majeure

Le Groupe peut se retrouver lié 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 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 sur sa situation financière, ses résultats ou son développement.

5.4.4 Risque de dilution

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

Toute attribution ou émission complémentaires d'actions ou autres instruments financiers donnant accès au capital entraînerait une dilution, potentiellement significative, pour les actionnaires du Groupe (*cf. infra* Section 21.1.5).

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 aigües 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 « affamer » les tumeurs 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, ERY-ASP, nommé GRASPA^{®1} en Europe et Israël, se positionne dans le traitement des leucémies aigües, 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 aigüe en Europe et aux Etats-Unis.

ERY-ASP/GRASPA[®] dispose de résultats cliniques convaincants obtenus dans plusieurs essais cliniques et est en phase finale de développement clinique en Europe en vue d'une obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe dans la LAL.

ERY-ASP, 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 aigües. Cette enzyme possède la propriété de pouvoir supprimer l'approvisionnement des cellules leucémiques en asparagine, une substance naturellement présente dans le sang qui leur est indispensable pour leur croissance. Les traitements existants à base de L-asparaginase sous forme libre, provoquant la mort des cellules cancéreuses, ont démontré leur efficacité chez les enfants atteints de LAL, qui pour environ 90% entrent en rémission et ont une probabilité de guérison importante. Néanmoins leur usage est considérablement limité par leurs effets secondaires importants (réactions allergiques et immunitaire, troubles de la coagulation, pancréatites par exemple). Les cliniciens ne peuvent pas les administrer à la plupart des patients adultes et seniors qui souvent ne peuvent pas tolérer l'asparaginase sous forme libre.

Les ventes, au niveau mondial, des trois formes de traitements existants à base de L-asparaginase sont estimées à environ 300M\$². Les autres patients leucémiques, à savoir les adultes et seniors atteints de LAL ainsi que les enfants allergiques aux asparaginases en forme libre, et presque tous les patients atteints de LAM (soit plus de 80% des patients atteints de leucémies aigües), n'ont pas ou peu accès à ces médicaments car souvent trop fragiles pour les supporter.

Grâce à l'encapsulation de l'asparaginase dans le globule rouge sur la base de la technologie propriétaire d'ERYTECH, ERY-ASP 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.

ERY-ASP a le potentiel de devenir un médicament de référence dans le traitement des leucémies aigües : ERY-ASP 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 sous forme libre, et qui de ce fait ont des chances de survie réduites. Pour les patients incapables de recevoir les traitements actuels à base de L-asparaginase, ERY-ASP vise à offrir une alternative efficace avec un profil de tolérance considérablement amélioré.

¹ GRASPA[®] est le nom de marque, approuvé en Europe, pour ERY-ASP. Elle a été licenciée à Orphan Europe (Groupe Recordati) pour la commercialisation du produit dans la LAL et la LAM en Europe et à TEVA pour la commercialisation du produit dans la LAL en Israël

² Source : Jazz Pharmaceuticals et ERYTECH

ERYTECH est en phase finale d'études cliniques en Europe 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) des résultats positifs de l'étude de Phase II/III (chez des adultes et enfants en rechute). Ces études sous-tendent la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) au niveau européen qui a été déposée par la Société auprès de l'EMA en septembre 2015.

En novembre 2012, ERYTECH a signé un accord de commercialisation et de licence exclusive avec Orphan Europe, filiale spécialisée dans les médicaments orphelins du Groupe Recordati, un groupe pharmaceutique européen de premier plan, pour distribuer ERY-ASP sous le nom de marque 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 accord de commercialisation et de licence exclusive avec une filiale du Groupe Teva, Abic Marketing Limited (ci-après « Teva »), 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 ces marchés européen et israélien.

ERYTECH développe de nouvelles indications possibles pour ERY-ASP en dehors du domaine des leucémies. Des premiers résultats précliniques et cliniques suggèrent qu'ERY-ASP 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 en 2014, dont les résultats primaires devraient être présentés au cours du second semestre 2016. En plus des produits-candidats existants qui visent à affamer les tumeurs grâce à l'utilisation d'enzymes encapsulées dans des globules rouges, ERYTECH explore d'autres utilisations de sa plateforme technologique ERYCAPS pour développer des vaccins contre le cancer et des thérapies de substitution d'enzymes.

En outre, la Société possède un pipeline de produits potentiels 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 par voie de conséquence une amélioration de la survie et de la qualité de vie des patients.

6.2 Stratégie du Groupe

L'objectif de la Société est de devenir la société biopharmaceutique leader en matière de développement, de production et de commercialisation de thérapies innovantes basées sur sa plateforme ERYCAPS pour traiter des formes rares de cancer et autres maladies orphelines. Les éléments clés de notre stratégie pour parvenir à cet objectif sont les suivants :

- **Finaliser le développement et obtenir les autorisations de mise sur le marché en Europe pour GRASPA dans le traitement de la LAL**

La Société a soumis une demande d'AMM auprès de l'EMA en septembre 2015 pour la mise sur le marché de GRASPA[®] en tant que traitement, en combinaison avec de la chimiothérapie, des patients adultes et pédiatriques en rechute atteints de LAL, et pour le traitement de patients adultes et pédiatriques atteints de LAL avec une hypersensibilité à l'asparagine.

La Société prévoit d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché en Europe d'ici fin 2016, après quoi Orphan Europe (Groupe Recordati) sera en charge du lancement de la commercialisation de GRASPA[®] en Europe. La Société cherchera également à élargir les indications potentielles de GRASPA[®] pour le traitement de la LAL en Europe en transformant son programme actuel d'Expanded Access Program (EAP) en une étude pivot globale pour les patients doublement allergiques et en menant une étude pivot globale randomisée de GRASPA[®] en tant que traitement de LAL de première ligne.

- **Progresser rapidement dans le développement clinique de ERY-ASP pour d'autres indications**

La Société envisage de finaliser les études cliniques de phase II de ERY-ASP pour le traitement du cancer du pancréas et de la LAM en 2016 et 2017, respectivement, et de lancer et finaliser d'autres études cliniques pour

d'autres types de cancers. Par ailleurs, la Société se prépare aussi à lancer une étude clinique ERY-ASP pour le traitement de certaines formes de lymphome non hodgkinien (NHL), telles que lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) et le lymphome à cellules NK naturelles (NKTCL).

- **Obtenir l'autorisation de mise sur le marché et de commercialisation ERY-ASP aux Etats-Unis**

L'objectif de la Société est d'obtenir rapidement l'AMM pour ERY-ASP aux Etats-Unis, dans un premier temps, pour le traitement des patients atteints de LAL et doublement allergiques, et dans un second temps pour une population plus large de patients atteints de LAL, sur la base des résultats de ses essais cliniques pivot globaux en cours. La Société a commencé les essais cliniques d'ERY-ASP aux Etats-Unis pour le traitement de la LAL chez l'adulte et a également prévu de demander une autorisation de mise sur le marché d'ERY-ASP aux Etats-Unis pour d'autres indications, incluant la LAM et les tumeurs solides. La Société conserve tous les droits de commercialisation de ses produits candidats aux Etats-Unis. Bien qu'elle estime être en mesure de commercialiser elle-même ses produits candidats, s'ils sont approuvés aux Etats-Unis, grâce à une force de vente ciblée, la Société pourra être amenée à considérer des collaborations avec des tiers pour la distribution et la commercialisation des produits approuvés.

- **Renforcer la plateforme ERYCAPS pour développer de nouveaux médicaments innovants ciblant des formes rares de cancers et autres maladies orphelines**

En plus de la L-asparaginase, le principe actif contenu dans ERY-ASP, la Société a pour objectif de renforcer le large champ d'application de sa plateforme ERYCAPS afin de développer de nouveaux candidats-médicaments qui utilisent d'autres substances thérapeutiques. Sur la base de ses recherches précliniques, la Société a identifié deux autres enzymes, la méthionine- γ -lyase (MGL) et l'arginine déiminase (ADI), qui peuvent être encapsulées dans des globules rouges afin d'affamer les tumeurs. La Société prévoit de lancer une étude clinique de Phase I en Europe au cours du premier semestre 2016 afin d'évaluer la sécurité d'administration de la MGL encapsulée à des patients atteints de cancer. La Société envisage aussi d'étendre son pipeline de produits pour intégrer d'autres approches thérapeutiques, comme la vaccination contre le cancer et des traitements de substitution enzymatique. Pour soutenir cette stratégie, la Société a l'intention de poursuivre une politique soutenue de protection, au niveau mondial, de la propriété intellectuelle relative à sa plateforme technologique et des candidats-médicaments en résultant.

- **Examiner les opportunités d'accords de collaboration et d'octroi de licence**

La Société cherchera à maximiser la valeur de sa plateforme technologique propriétaire grâce à la combinaison d'un développement en interne et d'opportunités de partenariats dûment sélectionnées. Dans certains cas, la Société pourra décider de continuer les activités de développement et de commercialisation par le renforcement de ses capacités en interne, et dans les cas où cela sera plus opportun, elle évaluera et poursuivra des accords de collaboration avec des tiers pour le développement et la commercialisation de ses candidats-médicaments pour des indications et territoires spécifiques. La Société considère qu'elle bénéficiera à cet égard de l'expérience acquise lors de la négociation des contrats de distribution exclusive avec Orphan Europe (Groupe Recordati) et TEVA pour la LAL et la LAM respectivement en Europe et en Israël. La Société pourra aussi explorer d'autres opportunités de co-développement ou d'octroi de licence de sa plateforme technologiques à des tiers ou via la création de sociétés *spin-out*.

6.3 Avantages et atouts du Groupe

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 :

- **ERYCAPS, une plateforme propriétaire offrant un positionnement unique pour répondre à un besoin médical non satisfait**

Afin de répondre au besoin médical non satisfait des patients fragiles atteints de leucémie aiguë, la Société a développé une plateforme technologique innovante nommée ERYCAPS conçue pour utiliser des globules rouges afin d'augmenter l'efficacité de l'administration des principes actifs avec un risque réduit d'effets secondaires en piégeant ces principes actifs à l'intérieur des globules rouges grâce aux principes de lyse hypotonique réversible et de choc hypertonique. Cette plateforme technologique utilise des globules rouges de donneurs différents avec des groupes sanguins spécifiques et compatibles avec le groupe sanguin des patients devant recevoir le traitement. La Société est approvisionnée par des banques du sang, en globules rouges de qualité transfusionnelle et conditionnés conformément aux normes en vigueur. Les globules rouges sont soumis à une pression osmotique afin d'ouvrir et refermer les pores

à la surface des cellules et permettre ainsi aux composés thérapeutiques d'être ajoutés et piégés à l'intérieur de la cellule. Ce procédé d'encapsulation (tel que décrit à la section 6.4.1) offre de nombreux avantages par rapport à des composés thérapeutiques sous forme libre. En protégeant le composé thérapeutique contre une détection par le système immunitaire de l'organisme, l'encapsulation vise à réduire les réactions allergiques potentielles et à permettre au composé thérapeutique de rester plus longtemps dans l'organisme. La membrane cellulaire protège aussi l'organisme contre la toxicité directe du principe actif, ce qui devrait avoir pour effet de réduire l'incidence d'effets secondaires. Dans le cas de la L-asparaginase, il a été démontré que l'encapsulation permet de rallonger la demi-vie de la L-asparaginase sous forme libre d'une période allant de un à environ trente jours, ce qui devrait réduire le nombre d'injections nécessaires dans le cadre du traitement ainsi que le dosage global. La Société considère que ces caractéristiques font d'ERY-ASP un traitement prometteur pour les patients qui pourraient ne pas tolérer l'administration des traitements actuels, à base de L-asparaginase sous forme libre.

La Société estime que sa plateforme technologique ERYCAPS est une approche innovante offrant de nombreux avantages clés :

- Une durée d'activité prolongée.
 - Un risque réduit d'effets secondaires.
 - Haute reproductibilité avec une possibilité de réagir rapidement sur le plan commercial.
 - Stabilité et facilité d'administration.
 - Large champ d'application.
- **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. Les patients adultes et seniors atteints de la LAL ont des chances de survie à 5 ans entre 15% et 30%, 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 300M\$, largement chez les enfants. Cependant, les formes de traitements existants à base de L-asparaginase ne ciblent réellement qu'un nombre limité de patients atteints de leucémie aiguë et la Société estime qu'un grand nombre de patients supplémentaires pourraient bénéficier d'un traitement perfectionné à base de L-asparaginase.

• **Des résultats cliniques convaincants pour ERY-ASP (GRASPA®) : Efficacité et tolérance**

ERYTECH a complété trois études cliniques en Europe au cours desquelles 100 patients atteints de LAL ont été traités avec GRASPA®. ERYTECH a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché pour GRASPA® dans la LAL auprès de l'agence européenne (EMA) en septembre 2015 sur la base de ces trois études (dont une de Phase I/II et une de Phase II/III) chez les patients adultes et pédiatriques atteints de LAL en rechute et d'une étude de Phase II réalisée auprès de patients de plus de 55 ans. La première étude, chez les enfants et adultes atteints de la LAL en rechute, a démontré la bonne tolérance du produit et a permis de mesurer la dose adéquate. Elle a aussi démontré qu'une injection de GRASPA® peut résulter en la même déplétion d'asparagine que jusqu'à 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. L'analyse des données de cet essai clinique, nommé GRASPIVOTALL ou GRASPALL2009-06, après un an de suivi, montre que l'étude atteint ses objectifs primaires de manière convaincante et ses objectifs secondaires confirment un profil favorable d'efficacité clinique de GRASPA®. L'étude montre aussi des résultats favorables chez les patients avec des antécédents d'allergies à la L-asparaginase. La troisième étude est une étude de Phase II chez les patients atteints de LAL de plus de 55 ans en première ligne de traitement. Cette étude a démontré que dans cette catégorie de patients fragiles qui ne peuvent souvent pas être traités avec la L-asparaginase en induction, GRASPA® était bien toléré et entraînait une rémission complète de 70% des patients terminant leur induction.

En 2013, ERYTECH a débuté une étude clinique de Phase IIB dans la LAM qui, si les résultats sont positifs, permettra d'étendre l'indication de GRASPA® à ces patients une fois le médicament sur le marché, un programme d'Expanded Access Program (EAP) dans la LAL en France et une étude de Phase I, également dans la LAL aux Etats-Unis.

- **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 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 revenus futurs (représentant jusqu'à 45% du prix de ventes net). 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 et des paiements futures jusqu'à 37,5 M€ sous réserve d'atteinte d'objectifs réglementaires et commerciaux. 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 net.

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

ERY-ASP/GRASPA® a obtenu le statut de médicament orphelin dans la LAL, la LAM et le cancer du pancréas délivré en Europe par l'EMA et aux Etats-Unis par la FDA. ERYTECH pourra donc tirer avantage de subventions de recherche, de crédits d'impôt, d'une procédure de mise sur le marché avec des délais plus courts et des coûts réduits, et 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. 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. ERY-ASP/GRASPA® s'insérera ou s'ajoutera dans la pratique médicale existante. De ce fait, ERYTECH anticipe donc une adoption rapide d'ERY-ASP/GRASPA®. Par ailleurs ce sont les mêmes cliniciens qui traitent les patients atteints de LAM et dans cette indication ERY-ASP/GRASPA® capitalisera sur l'expérience clinique de ces prescripteurs. La commercialisation d'ERY-ASP/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 12 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. Plus de 500 poches d'ERY-ASP ont d'ores et déjà été produites et transfusées lors des cinq 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 ERY-ASP/GRASPA® pour le marché européen et israélien. Les capacités de production actuelles sont suffisantes pour couvrir les besoins des différents essais cliniques programmés et au moins pour les deux premières années de commercialisation en Europe.

- **Opportunité de développer ERY-ASP 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 ERY-ASP la poursuite naturelle de son développement. Un essai clinique de Phase I chez les patients adultes atteints de LAL en première ligne est en cours suite à l'obtention de l'autorisation de cette étude par la « Food and Drug Administration » (FDA). La Société s'appuie sur les études déjà menées en Europe et s'appuiera aussi sur les autres études qui seront lancées aux Etats-Unis afin d'obtenir les autorisations réglementaires pour le traitement de la LAL ainsi que d'autres indications comme la LAM et les tumeurs

solides. La Société conserve tous les droits de commercialisation de ses produits-candidats sur le territoire des Etats-Unis. Même si la Société estime qu'elle est en mesure de commercialiser elle-même ses produits-candidats, une fois l'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis délivrée, grâce à une force de vente réduite et ciblée, elle pourra envisager des accords avec des tiers pour la distribution et la commercialisation de ses produits autorisés. Par ailleurs, 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 et autres maladies orphelines**

Il a été démontré que l'asparagine est également un nutriment essentiel 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 et lymphomes. La première base du développement d'ERY-ASP dans des tumeurs solides a été réalisée avec une étude de Phase I positive sur des patients atteints d'un cancer du pancréas qui démontre la bonne tolérance au produit même à des doses élevées. La prochaine étape a été l'initiation d'une Phase II dont les premiers patients ont été recrutés durant l'année 2014. La Société espère pouvoir présenter les premiers résultats de cette étude en 2016. ERYTECH prépare également le lancement d'études cliniques de Phase II dans les lymphomes non-Hodgkiniens.

La démonstration de l'efficacité de la technologie pour affamer les tumeurs a principalement été réalisée avec la L-asparaginase mais il est possible d'encapsuler au sein du globule rouge d'autres enzymes affameurs, comme la méthioninase (MGL) et l'arginine-déiminase (ADI). Dans le programme TEDAC, nous les développons en tant que nouveaux candidat-médicaments, ERY-MET et ERY-ADI.

De plus, la plateforme technologique d'ERYTECH est polyvalente pour encapsuler d'autres enzymes et molécules, et ouvre par exemple des possibilités pour développer des vaccins contre le cancer et des traitements de substitution enzymatique.

Nous avons utilisé notre plateforme ERYCAPS pour développer un pipeline de candidats médicaments pour traiter des formes rares de cancer et d'autres maladies orphelines. Le tableau suivant présente notre pipeline de produits :

Type d'action	Produit Candidat/ Programme	Substance	Indication	Recherche	Pre-clinique	Phase I	Phase II	Phase III/Pivot	Statut / Milestones	Droits commerciaux & Partenariat	
Affamation des tumeurs	ERY-ASP (Graspa en Europe et Israël)	Asparaginase	LAL	UE					Phase III/Pivot	Dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès de l'EMA en septembre 2015 ; approbation réglementaire attendue d'ici fin 2016	Recordati en Europe ; TEVA en Israël ; ERYTECH aux USA et dans le reste du monde
				USA						Prévoit de compléter l'essai clinique de Phase 1/2 en 2016 et de lancer l'ensemble des essais cliniques pivots	
		LAM	UE puis UE/USA					Essai Clinique de Phase 2 en cours ; Revue DSMB d'ici fin 2015 ; résultats attendus en 2017			
		Cancer du Pancréas	UE puis UE/USA					Essai clinique de Phase 2 en cours ; premiers résultats attendus en 2016	ERYTECH		
		LNH	Global					Prévoit de lancer les essais cliniques en 2016 (il est prévu des essais cliniques de phase 2 sur la base des données de sécurité d'autres essais)	ERYTECH		
	ERY-MET	Méthionine-ylase	TBD						Prévoit de lancer les essais cliniques de Phase 1 en 2016	ERYTECH	
ERY-ADI	Arginine deiminase	TBD						Poursuite du développement Pré-clinique	ERYTECH		
Enzyme de substitution	ERY-ERT	Enzymes thérapeutiques	TBD						Poursuite du développement Pré-clinique	ERYTECH	
Immunothérapie	ERY-VAX	Antigènes tumoraux spécifiques	TBD						Poursuite du développement Pré-clinique	ERYTECH	

- **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'ERY-ASP/GRASPA[®] dans les hôpitaux et les centres de soins spécialisés.

- **Une équipe expérimentée et très complémentaire**

L'équipe de direction d'ERYTECH comprend, notamment, Gil Beyen, Président Directeur Général de la Société doté d'une forte expertise en développement international et en partenariats pharmaceutiques, Yann Godfrin, co-fondateur, Directeur Général Délégué, Directeur Scientifique, biologiste et expert scientifique dans le développement de produits de santé et l'industrialisation des procédés, Iman El-Hariry, Directrice Médicale, oncologue qui compte plus de 15 années d'expérience dans le développement de produits dans l'industrie pharmaceutique, Jérôme Bailly, Directeur Général Délégué, Pharmacien Responsable et Directeur des Opérations Pharmaceutiques, docteur en pharmacie et titulaire d'un diplôme d'ingénieur chimique option génie pharmaceutique et Eric Soyer, Directeur Financier et Directeur des Opérations, qui compte plus de 20 années d'expérience à des postes de direction dans les fonctions financières et opérationnelles de sociétés publiques et privées, nouvelles comme établies. La Société s'appuie sur une équipe talentueuse de 45 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 4 transactions finalisées ou en cours : le projet d'OPA hostile de Shire pour un montant de \$30md sur la société Baxalta, le rachat d'OPI (France) par EUSA (UK) pour 110 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. Dans ce contexte, l'objectif d'ERYTECH est de créer une valeur stratégique importante avec ERY-ASP/GRASPA[®] et sa plateforme technologique.

6.4 La technologie d'encapsulation d'ERYTECH

6.4.1 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 ; et
- 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.

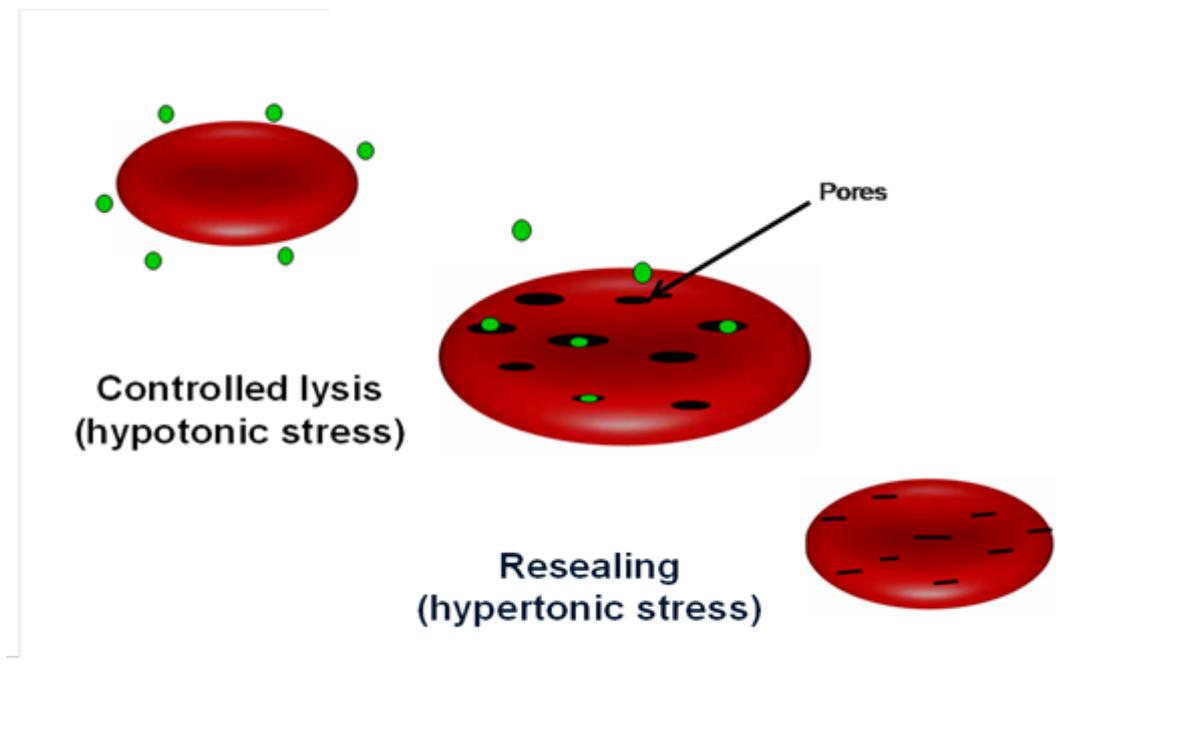
Par ailleurs, sur la base des études précliniques et de la première expérience clinique de la Société dans la sphère de l'hémo-oncologie, la Société estime qu'une variété d'autres molécules thérapeutiques peuvent être encapsulées dans des globules rouges afin d'affamer les cellules cancéreuses, à la fois dans le cas de cancers du sang ou de tumeurs solides, et de développer des vaccins contre le cancer et des traitements de substitution enzymatique (*voir section 1.11 Autres projets de développement ERYCAPS*).

6.4.2 Procédé d'encapsulation industrialisé, automatisé et robuste

La plateforme ERYCAPS utilise la technologie propriétaire de la Société pour piéger des principes actifs à l'intérieur de globules rouges grâce aux principes de lyse hypotonique réversible et de choc hypertonique. Pour permettre aux composés thérapeutiques d'entrer dans les globules rouges, ces derniers sont soumis à un milieu à faibles forces ioniques (en milieu hypotonique), causant un gonflement et une dilatation des pores de la membrane cellulaire afin d'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. Dès que le niveau de concentration de molécules souhaité est atteint à l'intérieur des globules rouges, ces derniers sont plongés dans une solution hypertonique afin de restaurer leur isotonicité. Cette procédure entraîne l'eau en dehors de la cellule ainsi que la fermeture des pores, rendant ainsi 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.

La capacité pour un globule rouge de se dilater, connue sous le terme de fragilité osmotique, n'est pas uniforme et varie selon les lots de globules rouges. Quand la Société reçoit un lot de globules rouges d'une banque du sang, elle identifie les paramètres hématologiques clés, notamment la fragilité osmotique de l'échantillon sanguin. Selon la fragilité osmotique mesurée, la Société est en mesure de calculer le degré spécifique de pression osmotique à appliquer afin d'obtenir le niveau souhaité de concentration de substances actives devant être encapsulées, ce qui lui assure que des niveaux quantifiables de substances actives peuvent être capturés dans chaque lot. Cette procédure lui permet de réduire les variations dans le niveau de substances actives dans chaque lot de production.

Principe du procédé d'encapsulation

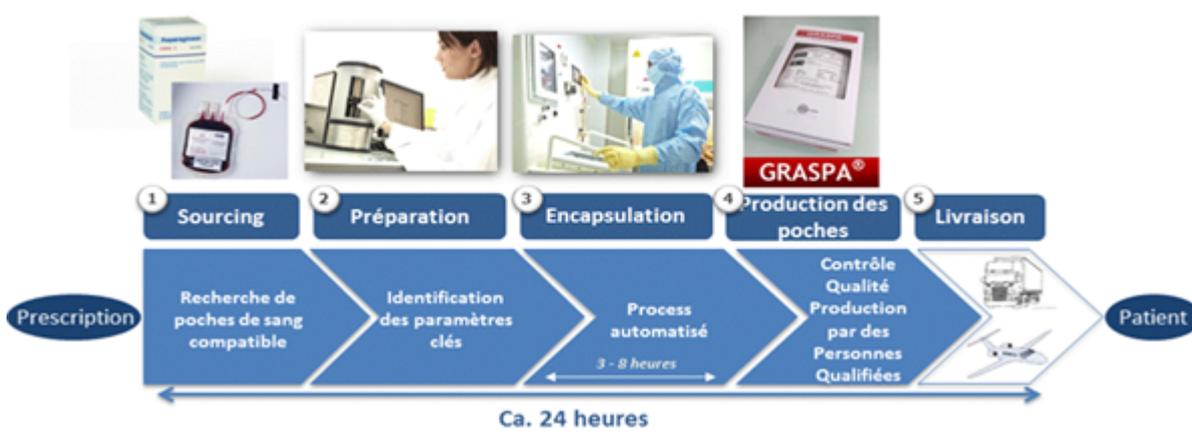


La fragilité osmotique d'un échantillon de globules rouges à l'autre est variable. Ainsi la capacité de distension de la membrane et donc la capacité d'encapsulation est variable. Toutefois, la variation de la fragilité osmotique peut être

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 le chapitre 9 de l'Actualisation 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. La délivrance d'ERY-ASP, le premier produit développé par ERY-TECH sur base de la technologie ERYCAPS, aux patients, comprenant la phase d'encapsulation de la L-aspariginase dans les globules rouges, prend généralement environ de 24 heures suivant la fin de la production jusqu'à la livraison du produit à l'hôpital. Plus de 500 poches d'ERY-ASP/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 (à une température de 2-8°C) et 6 h (à température ambiante). Cela permet au personnel hospitalier de procéder aux transfusions sanguines nécessaires au meilleur moment et de garder le contrôle de la procédure d'administration du traitement. Sur la base des études de stabilité que la Société a réalisées, elle estime être en mesure de rallonger la durée de conservation d'ERY-ASP à au moins 5 jours.
- 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 12 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.

6.4.3 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'ERY-ASP 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 ERY-ASP et permet à ERYTECH de produire les quantités nécessaires aux essais cliniques envisagés aux Etats-Unis.

6.5 Les leucémies aigües : un besoin médical insatisfait important

6.5.1 Un cancer des cellules de la moelle osseuse

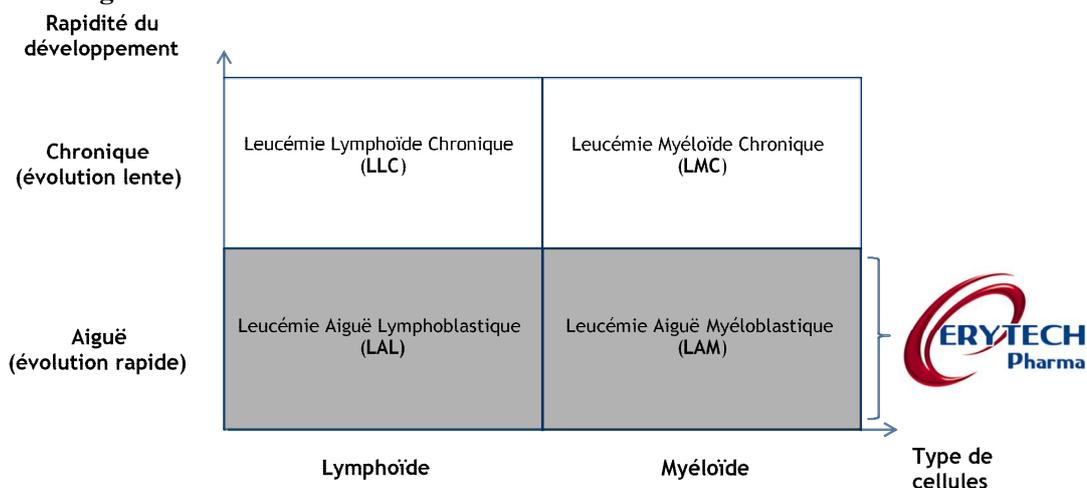
La leucémie est un cancer des cellules de la moelle osseuse parfois appelée cancer du sang. Elle est caractérisée par une prolifération anormale et excessive de cellules précurseurs des globules blancs qui, en l'absence de traitement, envahissent la moelle osseuse puis le sang.

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

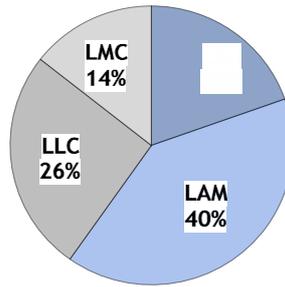
- La leucémie aiguë (LA) est caractérisée par une prolifération rapide de cellules anormales de la moelle osseuse et nécessite un traitement urgent. La leucémie chronique (LC) a une prolifération lente avec une tolérance clinique des cellules cancéreuses et avec une évolution qui peut se faire sur des 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 aigües lymphoblastiques (LAL) et myéloblastiques (LAM), pour lesquelles le pronostic vital des patients est rapidement engagé.

Les 4 catégories de leucémies



Répartition des cas de leucémies par type cellulaire



Source : Etude PETRI

6.5.2 Un nombre croissant de patients dans le monde

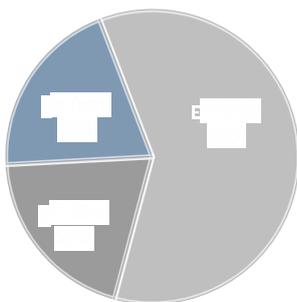
Chaque année environ 50 000 patients sont diagnostiqués avec une leucémie aigüe en Europe et aux Etats-Unis. Environ 6 000 nouveaux cas de patients atteints de LAL sont diagnostiqués aux Etats-Unis¹ et au moins autant en Europe, ce qui correspond avec une incidence ajustée par l'âge estimée à environ 2 nouveaux cas par an sur 100 000 personnes².

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 17 000 nouveaux cas en Europe³ et 20 000 aux Etats-Unis⁴.

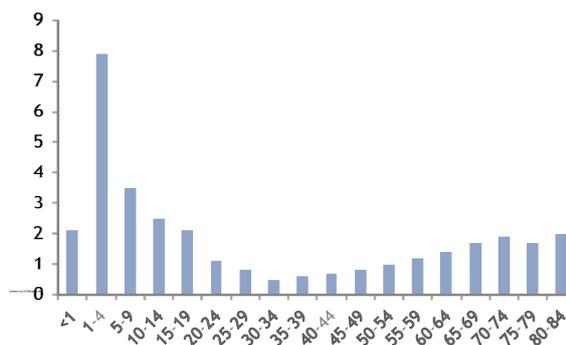
Comme le montre le schéma suivant, la majorité des patients atteints de LAL sont des enfants. Le reste des patients atteints de LAL se répartit de manière équilibrée entre adultes (18-55 ans) et seniors (> 55 ans).

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



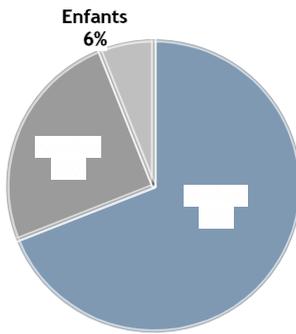
Source : U.S. NIH – NCI - SEER Cancer Statistics Source SEER Cancer Statistics 1975-2007

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.

¹ Siegel et al., CA Cancer J Clin, 2013
² Dore et al, Blood 2010; SEER Cancer Statistics
³ Rodrigues-Abreu et al., Annals of Oncology, 2007
⁴ Siegel et al., CA Cancer J Clin, 2013 RARE Cancer, American Cancer Society

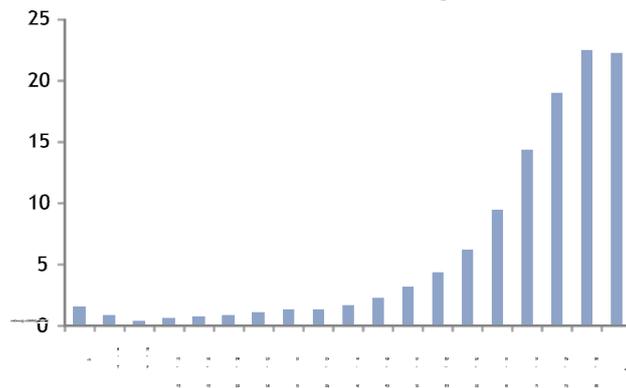
Répartition des patients atteints de LAM par catégorie d'âge et incidence de la maladie en fonction de l'âge

Répartition par catégorie de patients



Source :
SEER-17, 2001 to 2007

Incidence en fonction de l'âge



Source: 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 démontré¹ que les conditions suivantes en accroissent 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.

6.5.3 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 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 et la LAM chez les adultes et chez les seniors.

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%², et les sujets plus âgés (adultes et seniors), pour lesquels la survie à 5 ans est faible (15 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, ERY-ASP/GRASPA[®] pour répondre à ce besoin.

Dans la LAM, en raison des effets dommageables des traitements d'induction, le taux de mortalité des chimiothérapies de haute intensité varie de 5% à 15% chez les jeunes patients atteints de la LAM et entre 20% et 50% chez les patients âgés. En raison de la nature agressive du traitement, une portion significative des patients de plus de 65 ans optent pour les soins palliatifs seulement, ce qui souligne un besoin médical insatisfait pour des traitements efficaces et sans danger de la LAM.

¹ Rodriguez-Abreu et al., Annals of Oncology, 2007

² Source : Cancer Statistics Review 1975–2005

6.6 La L-asparaginase : un médicament décisif dans le traitement des leucémies aigües

6.6.1 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.

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

L'asparagine est un acide aminé produit naturellement par les cellules 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 tolérance¹

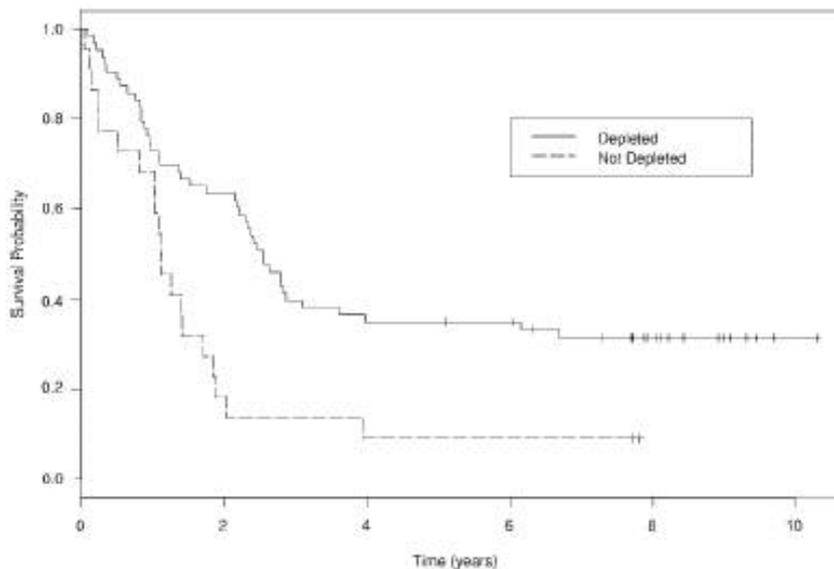
Progressivement la L-asparaginase s'est établie comme un pilier de la chimiothérapie anti leucémique. Les cliniciens la placent au cœur de la thérapie au côté d'autres molécules cytotoxiques et ont étendu son usage aux jeunes adultes et adultes quand ils peuvent supporter cette thérapie.

¹ Stock et al., *Leukemia & Lymphoma*, 2011)

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, plus les chances de rémission complète et de son maintien augmente et demeure durable¹.

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 d'activité d'asparaginase suivant un traitement avec de l'asparaginase comparée à celle d'un groupe de 22 patients pour lequel l'activité d'asparaginase n'a pas été suffisante 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 très 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-asparaginase² 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.

De plus, des expérimentations in vitro ont démontré l'efficacité de la L-asparaginase sur plus de 60% 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%-70% des patients pourraient être répondeurs à un traitement L-asparaginase³.

Par ailleurs, la Société a une licence avec le U.S. National Institutes of Health (NIH) sur les droits d'un test de diagnostic pour mesurer la présence d'asparagine synthétase (ASNS), une enzyme permettant la production d'asparagine, afin de déterminer la sensibilité des tumeurs à l'asparaginase dans le cadre d'un traitement avec ERY-

¹ Silverman et al. Blood 2001

² Capizzi & White, The Yale Journal of Biology and Medicine, 1988

³ Okada et al., Br J Haematology, 2003, L-Asparaginase Sensitivity and Asparagine Synthetase Expression In Primary Tumor Cells From AML Patients Willy Berlier

ASP. Nous utilisons actuellement ce test de diagnostic sur les échantillons de biopsies collectés dans le cadre de la Phase IIb de l'étude clinique sur les patients atteints de LAM.

6.6.2.1 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 5% des LAL de l'enfant et environ 20% à 25% 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.

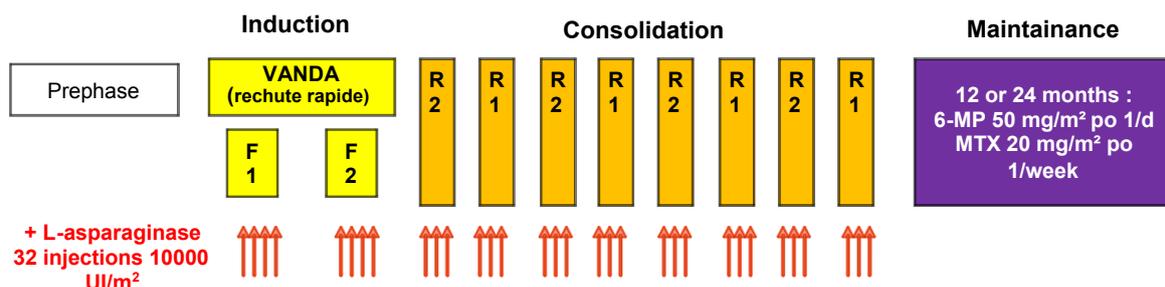
Le schéma suivant donne un aperçu des principales molécules pouvant être utilisées dans les cocktails de chimiothérapie en fonction des différentes phases de traitement.

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 Méthotrexate (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 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)



6.6.2.2 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 effectuée, 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.

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 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.

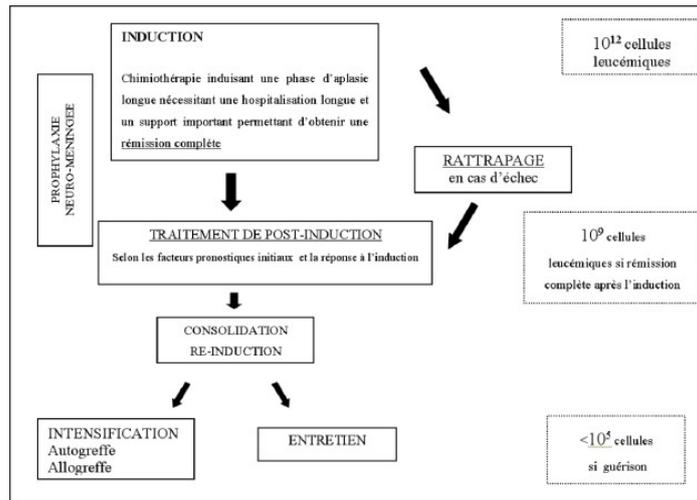
Chez la LAM de l'enfant, la stratégie thérapeutique après l'obtention d'une rémission complète est une allogreffe de moelle osseuse en présence d'un donneur intra-familial (75% de survie sans maladie à 5 ans) ou une intensification thérapeutique comportant de hautes doses de cytarabine et un traitement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

Chez les patients atteints de LAM de 18 à 65 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 associée 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 65 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 + IDARUBICINE 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, même s’il est considéré que les myéloblastes dans le cas d’une LAM ne répondent pas aussi bien que les lymphoblastes dans le cas d’une LAL à la L-asparaginase. 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 ou elle n’est quasiment pas utilisée.

6.6.3 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 :

- Des réactions d'allergies, y inclus des chocs anaphylactiques, et hypersensibilité.
- 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.

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

6.6.4 Le marché actuel de la L-asparaginase

ERYTECH estime que le marché actuel des différentes formes d'asparaginase est d'environ 300 millions de dollars au niveau mondial¹ même si ces différentes formes de traitements ne ciblent réellement qu'un nombre réduit de patients atteints de leucémie aiguë. ERYTECH estime qu'un nombre important de patients supplémentaires pourrait bénéficier d'un traitement perfectionné à base 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 de la L-asparaginase comprend principalement 3 produits, la L-asparaginase dite native (Kidrolase[®], Leunase[®], 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[®], Leunase[®] ou 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 de la bactérie *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.

¹ Source: Jazz Pharmaceuticals et Erytech

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 L-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 et en Pologne et est 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. Baxalta a racheté le produit Oncaspar[®] de Sigma-Tau en 2015.

ERYTECH estime qu'environ un tiers des ventes actuelles de L-asparaginase sont liées à l'usage de la PEG-asparaginase. Le montant des ventes mondiales de l'Oncaspar[®] s'élevaient à environ 100 millions de dollars¹ en 2014.

- **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 2014 est de 199.7 M\$.

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*.

Aux Etats-Unis, pour les patients atteints de LAL qui viennent d'être diagnostiqués ainsi que pour les patients atteints de LAL en rechute ou réfractaires, les médecins prescrivent généralement Oncaspar comme traitement de première ligne, ou Erwinaze si Oncaspar ne peut être toléré par le patient. En Europe, en fonction du pays, soit la L-asparaginase native ou Oncaspar, sont généralement utilisés pour le traitement initial des patients atteints de LAL qui viennent d'être diagnostiqués ou pour les patients atteints de LAL en rechute ou réfractaires, avec Erwinaze utilisé indifféremment lorsque l'une de ces formes de L-asparaginase ne peut être tolérée par le patient.

¹ Baxalta Corp Pres.

A la connaissance de la Société, les nouvelles formes suivantes d'asparaginase sont en cours de développement :

- medac, société allemande basée à Hambourg, développe une L-asparaginase recombinante. Celle-ci est en phase d'enregistrement en Europe. 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 native¹.
- 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 quatre transactions majeures, finalisées ou en cours, 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 août 2015, la société pharmaceutique et cotée à Londres, Shire, a lancé une OPA hostile de \$30md (£19md) sur Baxalta, une société spécialisée dans le traitement des maladies rares.
- En juin 2012, Jazz Pharmaceuticals a acquis EUSA pour 650 M\$ en cash plus 50 M\$ de complément de prix basé sur certains objectifs de ventes différés. 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 ; 200 M\$ réalisés en 2014).
- 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 chrysanthemi) 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.

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 qui 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. Blinatumomab a reçu le statut de médicaments dans diverses indications dont la LAL en Europe et aux Etats-Unis.
- Pfizer qui 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 approuvé aux US en 2012. Talon a été racheté par Spectrum Pharmaceuticals en 2013.
- Des nouvelles approches sur base de Cellules T modifiés 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[®].

¹ Borghorst et al., Pediatric Hematology and Oncology, 2012

6.7 ERY-ASP/GRASPA® : Un traitement innovant aux portes de la commercialisation dans la LAL

Constatant un réel besoin pour un nouveau médicament à base de L-asparaginase, ERYTECH a développé le produit ERY-ASP/GRASPA®. ERY-ASP/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. ERY-ASP/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 ERY-ASP/GRASPA®.

Sur la base des études cliniques réalisées, ERYTECH a déposé une demande d'AMM par la procédure centralisée pour l'Europe en septembre 2015 pour la LAL et espère obtenir une autorisation de commercialisation d'ici fin 2016.

Dans l'intervalle, ERYTECH a lancé en 2014 une étude ouverte en vue d'un accès étendu (Expanded Access Program ou EAP) pour donner accès à GRASPA® à des patients qui sont allergiques à toutes formes d'asparaginase actuelles. Dans le cadre de cet EAP, à la date de la présente actualisation, 13 patients ont été traités par plusieurs doses de GRASPA® et la Société a reçu un avis positif du DSMB à l'issue de l'analyse de tolérance sur les sept premiers patients traités. Le recrutement continuera dans le cadre de l'EAP en attendant que la Société lance une étude clinique pivot mondiale sur ces patients doublement allergiques.

L'agence Européenne du Médicament (EMA) et la American Food and Drug Administration (FDA) ont accordé le statut de médicament orphelin à ERY-ASP/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.

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

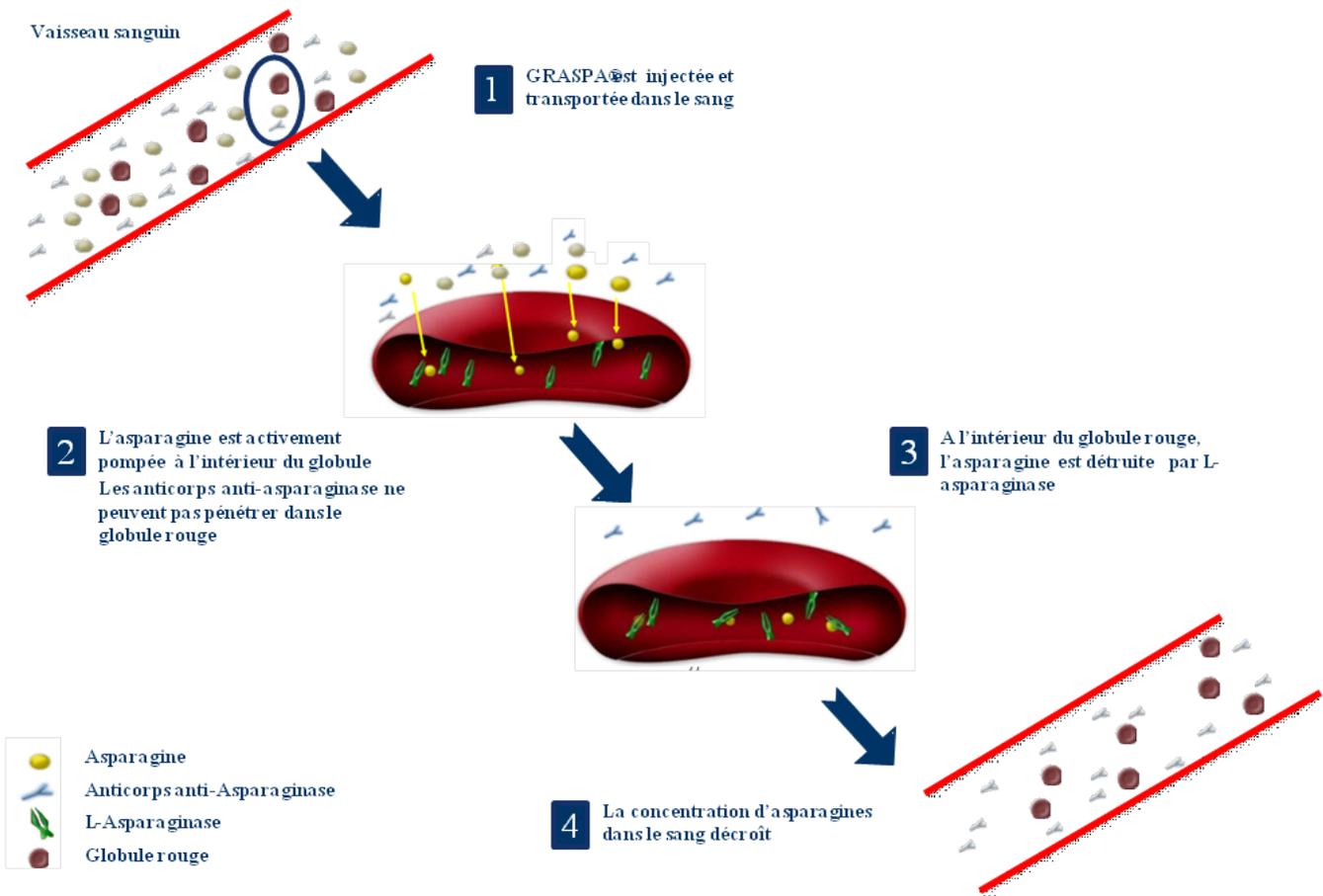
ERY-ASP/GRASPA® consiste en l'encapsulation de l'enzyme L-asparaginase. La membrane du globule rouge protège la L-asparaginase des anticorps présents dans le sang du patients et qui seraient susceptibles de diminuer sensiblement voire de neutraliser complètement l'activité enzymatique ou d'entraîner 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. Les globules rouges sont des véhicules biocompatibles, d'une durée de demi-vie dans l'organisme d'environ un mois. Cette demi-vie, couplée avec la protection de la membrane cellulaire, permet aux substances actives thérapeutiques qui ont été encapsulées dans la cellule de rester plus longtemps dans l'organisme, augmentant ainsi la durée de leur effet thérapeutique et leur efficacité potentielle avec des dosages réduits et moins d'injections.

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, ERY-ASP/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 naturel¹. L'enzyme encapsulée dans le globule, la L-asparaginase, peut alors dégrader l'asparagine en acide L-aspartique et ammoniac. La 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.

¹ Ataulakhanov 1985

Mode d'action



6.7.2 Résultats cliniques obtenus et programmes cliniques en cours dans la leucémie aigüe

Programme de développement clinique dans les leucémies aigües

Au 30 juin 2015 :

Etude clinique	Statut	Nombre de patients prévus dans l'étude
Etude de Phase I/II chez l'adulte et l'enfant en rechute dans la LAL (Europe)	Terminée	24
Etude de Phase II chez le patient de plus de 55 ans en première intention (Europe)	Terminée	30
Etude de Phase II/III chez l'adulte et l'enfant en rechute dans la LAL (Europe)	Terminée	80
Etude de Phase I/II chez l'adulte âgé de plus de 40 ans atteint de LAL (aux Etats-Unis)	En cours	12-18
Etude de Phase IIb chez patient âgé de plus de 65 ans atteint de la LAM (Europe)	En cours	123
<i>Expanded Access Program</i> dans la LAL chez l'enfant et l'adulte non éligibles à une autre forme d'asparaginase (France)	En cours	N/A
Total		269 - 275

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

Entre 2006 et 2009, ERYTECH a mené un essai 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[®]) sur 24 patients - enfants et adultes en rechute dans la LAL. L'étude a 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 jusqu'à 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).

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 d'activité de l'asparaginase, ainsi que la tolérance du produit à travers l'étude des effets secondaires liés à la L-asparaginase encapsulée GRASPA[®].

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 IU/kg) 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 IU/kg, 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 lors du premier cycle de traitement.

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%)	3 (16%)
Troubles hépatiques	3 (50%)	7 (38%)
Hypo albuminémie	2 (33%)	0 (0%)
Trouble de la coagulation	4 (67%)	3 (17%)
dont thrombose Clinique	1 (17%)	0 (0%)

Source : Domenech e.a, BJH 2010

Les injections de GRASPA[®] dosées à 50IU/kg étaient trop faibles pour entraîner une déplétion de la L-asparaginase, même si les injections avec des doses supérieures ont entraîné une déplétion suffisante chez 85% et 71% des patients ayant respectivement reçu des doses de 100 et 150 UI/kg. Les patients faisant partie des groupes ayant reçu les deux doses les plus élevées ont présenté des taux de rémission complète de 77% et 64% respectivement.

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 un profil de tolérance favorable de GRASPA[®] chez une population de patients seniors particulièrement fragiles, et 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 IU/kg) 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, 100 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 clés 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 (%)
Allergies cliniques	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Pancréatites cliniques	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Elévation enzymatique pancréatique	1(33%)	2 (15%)	3 (21%)
Thrombose / attaque	1(33%)	1 (8%)	2 (14%)
Réduction d'ATIII	2 (67%)	3 (23%)	7 (50%)
Rémission complète	2/3 (67%)	10/13 (77%)	9/14 (64%)
Médiane de survie	-	15.6 mois	9.5 mois

Source : Hunault – Berger e.a., ASH abstract #1473, 2012

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

L'étude GRASPIVOTALL (GRASPALL2009-06) est une étude clinique contrôlée, multicentrique de Phase II/III menée sur 80 enfants et adultes atteints d'une Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) récidivante ou réfractaire. Cette étude se décompose en trois bras. Les deux premiers comparent GRASPA® à la L-asparaginase native E. Coli, tous deux en association avec une chimiothérapie standard (COOPRALL), dans une étude randomisée avec une proportion de un pour un chez les patients sans antécédent d'allergie à la L-asparaginase. Le troisième bras est une étude ouverte d'évaluation de GRASPA® pour les patients ayant eu des réactions allergiques à la L-asparaginase dans les traitements de première ligne (GRASPA-s).

L'analyse des données de l'essai clinique GRASPIVOTALL, après un an de suivi, montre que l'étude atteint ses objectifs primaires de manière convaincante et ses objectifs secondaires confirment un profil favorable d'efficacité clinique de GRASPA®. L'étude montre aussi des résultats favorables chez les patients avec des antécédents d'allergies à la L-asparaginase.

Le critère d'évaluation primaire de cette étude comportait deux objectifs, en accord avec l'avis du CHMP¹ : a) une tolérance supérieure, se traduisant par une réduction significative de l'incidence des réactions allergiques à GRASPA® par rapport au groupe contrôle, et b) une durée non inférieure de l'activité de l'asparaginase, au-delà du seuil de 100 UI/l, durant la phase d'induction chez les patients non allergiques. Les deux critères devaient être satisfaits pour que l'étude soit considérée comme positive. Les principaux objectifs secondaires d'efficacité comportaient la rémission complète (CR), la maladie résiduelle minimale (MRD), la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS).

Les objectifs primaires atteints sont les suivants :

- Réduction statistiquement significative des réactions allergiques : aucun des 26 (0%) patients traités au GRASPA® n'a eu de réaction allergique contre 13 patients sur 28 (46%) traités à la L-asparaginase native dans le groupe contrôle (p<0,001).
- Augmentation statistiquement significative de la durée de l'activité de l'asparaginase circulante : dans le groupe GRASPA®, les niveaux d'asparaginase ont été maintenus au-dessus de 100 UI/l pendant 20.5 jours en moyenne, avec au plus 2 injections au cours du premier mois de traitement (phase d'induction) contre 9.6 jours dans le groupe contrôle (p<0,001).

Les objectifs secondaires confirment un profil favorable d'efficacité clinique de GRASPA®. A la fin de la phase d'induction, 15 patients (65%) du bras GRASPA® ont montré une rémission complète contre 11 patients (39%) dans le bras contrôle.

¹ Basé sur l'avis scientifique obtenu par le Scientific Advice Working Party (SAWP) / Commission for Human Medicinal Products (CHMP) à l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)

Des résultats également prometteurs chez les patients ayant des antécédents d'allergies à la L-asparaginase. Un profil clinique favorable a été constaté chez les patients avec antécédents d'allergies à la L-asparaginase. Seulement trois patients ont eu des réactions allergiques légères.

Ces résultats confirment les observations antérieures réalisées avec GRASPA® dans l'étude de Phase I/II randomisée à dose progressive chez 24 patients en rechute atteints de LAL, et l'étude de Phase II chez des patients âgés de plus de 55 ans, atteints de LAL et recevant un traitement de première intention.

Tableau résumé des résultats de Phase III de l'étude clinique GRASPIVOTALL avec ERY-ASP/ GRASPA® :

	Bras randomisés			Bras HypSen
	GRASPA® N=26	L-ASP N=28		GRASPA® N=26
Objectifs primaires				
Durée avec l'activité asparaginase >100UI/l (jours)*	20,5±5,2	9,4±7,4	p<0,001	18,6±6,3
Hypersensibilité à l'asparaginase Tous grades	0 (0%)	13 (46%)	p<0,001	3 (12%)
Grade≥3	0 (0%)	7 (25%)		0 (0%)
Principaux objectifs secondaires				
Rémission Complète**	17 (65%)	11 (39%)	p<0.05	14 (54%)
Overall Survival à 6 mois	92,3%	78,6%		73,1%
Overall Survival à 12 mois	76,9%	67,9%		50,0%
Event Free Survival à 6 mois	75.7%	60.7%		60.4%
Event Free Survival à 12 mois	64,9%	48,6%		50,3%

*mesurée dans le sang total **à la fin de l'induction

Le 30 mai 2015, la Société a présenté les résultats complets de son étude pivot de phase III avec GRASPA® dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) lors du 51ème congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

La présentation avait pour intitulé :

« *Clinical activity of ERY001 (erythrocyte encapsulated l-asparaginase) and native l-asparaginase (L-ASP) in combination with COOPRALL regimen in Phase III randomized trial in patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL) »*

Les principales conclusions de l'étude présentées étaient les suivantes :

- GRASPA®, associé à la chimiothérapie, a démontré le maintien d'une activité de l'asparaginase plus longue qu'avec la L-ASP, pour le traitement des patients atteints de LAL. La durée de l'activité de l'asparaginase supérieure à 100 IU/l était de 20,5 jours dans le groupe GRASPA® contre 9,4 jours dans le bras contrôle L-ASP (p<0,001).
- GRASPA® a démontré une réduction significative du risque de réaction d'hypersensibilité par rapport à la L-ASP. Il n'a pas été observé de réactions d'hypersensibilité d'aucune sorte dans le groupe de traitement GRASPA, contre 46 % dans le bras contrôle L-ASP (p<0,001).

- L'activité prolongée de l'asparaginase a entraîné une amélioration du taux de rémission complète. 65% des patients du groupe GRASPA[®] étaient ainsi en rémission complète après la phase d'induction, contre 39% des patients du bras contrôle (p=0,026).
- Le traitement a été généralement bien toléré, avec un risque faible d'incidents majeurs tels que les troubles de la coagulation (35 % des patients du groupe GRASPA[®] contre 82 % des patients du bras contrôle et 35% des patients du bras hypersensible¹), les toxicités pancréatiques (27 % des patients du groupe GRASPA[®] contre 50 % des patients du bras contrôle et 27% des patients du bras hypersensible²¹) et les toxicités hépatiques (19 % des patients du groupe GRASPA[®] contre 43 % des patients du bras contrôle et 27% des patients du bras hypersensible²¹).
- Le profil d'innocuité et d'efficacité favorable de GRASPA[®] offre des options alternatives efficaces pour les patients qui ont précédemment été traités par l'asparaginase, notamment ceux qui ont déjà développé une hypersensibilité aux asparaginases dérivées d'*E.Coli*.
- La session plénière a été agréablement clôturée par le commentateur qui a conclu en considérant GRASPA[®] comme « une avancée ». Le commentateur a notamment pour rôle d'apporter à la communauté médicale de l'oncologie une critique constructive sur les recherches, les questions abordées, les résultats présentés ou sur la capacité des publications à ouvrir de nouvelles perspectives dans ce domaine médical.

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 des patients âgés de plus de 65 ans atteints de LAM, nouvellement diagnostiqué et inapte à recevoir une chimiothérapie intensive. De façon générale, la L-asparaginase n'est que très peu utilisée dans cette indication. 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 et 60 premiers patients afin d'analyser la tolérance par un « Data Safety Monitoring Board »(DSMB) et une troisième analyse intérimaire lorsque soixante patients auront eu une progression de leur maladie.

L'étude GRASPA-AML a été lancée mi-2013. A la date de la présente actualisation 101 des 123 patients qui doivent être recrutés dans l'étude ont été traités. Deux revues ont été réalisées par le DSMB (comité d'experts indépendants) sur 30 et 60 patients respectivement. La première analyse du DSMB a été effectuée en novembre 2013 et la deuxième en août 2014. Le comité d'experts indépendants a rendu deux fois un avis favorable quant à la poursuite de cet essai clinique après évaluation de la tolérance du produit chez les 30 et 60 premiers patients traités. Une troisième analyse du DSMB est imminente. Les premiers résultats de l'étude sont attendus en 2017. En fonction des résultats de cette étude, ERYTECH déterminera les prochaines étapes pour le développement de ce programme de recherche.

Le 31 mai 2015, le Société a présenté un poster sur le design de l'étude de Phase IIb en cours, intitulée : « GRASPA-AML 2012-01 study: A multicenter, open, randomized Phase 2b trial evaluating ERY001 (L-asparaginase encapsulated in red blood cells) plus low-dose cytarabine vs low-dose cytarabine alone, in treatment with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) elderly patients, unfit for intensive chemotherapy »

6.7.3 Obtention du statut de médicament orphelin et ses avantages

Les autorités réglementaires en Europe, l'EMA, comme aux Etats-Unis, la FDA, 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

¹ Pourcentage de patients ayant connu au moins un effet indésirable lié au médicament pendant la phase d'induction

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.

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 ERY-ASP/GRASPA® dans la LAL, la LAM et le cancer du pancréas.

6.7.4 Mise sur le marché de GRASPA®

Sur la base des résultats 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 a déposé une demande d'AMM par la procédure centralisée européenne en septembre 2015 et espère obtenir une autorisation de commercialisation d'ici fin 2016.

La Société sollicitera auprès des autorités de santé l'indication la plus large possible pour son AMM. Il reviendra ensuite auxdites autorités de l'accepter ou non et de préciser si des études supplémentaires sont nécessaires en vue de l'obtention de l'AMM (cf. Section 4.4.1 et Chap. 6.1).

Calendrier indicatif

LAL : Soumission du dossier de demande d'AMM à l'EMA	S2 2015
LAL : AMM européenne par la procédure centralisée	2016
LAM : Résultats à un an de l'étude de Phase IIb	2017

6.7.5 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 comme les patients senior et les adultes âgés qui ne peuvent recevoir les formes actuelles de L-asparaginase et 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®.

Les ventes au niveau mondial pour les trois formes de traitements existants à base de L-asparaginase sont estimées à 300m\$¹. Cependant, ces formes de traitement ne ciblent réellement qu'un nombre limité de patients atteints de leucémie aigüe et la Société estime qu'un nombre important de patients supplémentaires pourrait bénéficier d'un traitement perfectionné à base de L-asparaginase.

L'absence de traitement à base de L-asparaginase approuvé et/ou utilisé dans la LAM pourra permettre 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®.

¹ Source : Jazz Pharmaceuticals et ERYTECH

6.8 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.

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 (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 de dimension européenne.

Orphan Europe (Groupe Recordati) possède un portefeuille de médicaments orphelins déjà sur le marché dans différents domaines tels que la néonatalogie, la pédiatrie, les troubles métaboliques. Orphan Europe (Groupe Recordati) 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 (Groupe Recordati) 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. Orphan Europe (Groupe Recordati) s'est engagé à ne participer au développement ou à la commercialisation de produits concurrents contenant de la L-asparaginase pour le traitement de la LAL ou de la LAM.

Aux termes de cet accord, Orphan Europe (Groupe Recordati) a versé 5 M€ à la signature. Orphan Europe (Groupe Recordati) devra verser à ERYTECH jusqu'à 37,5 M€ de paiements futurs en fonction de différents événements cliniques, réglementaires et commerciaux et Orphan Europe (Groupe Recordati) participera aux coûts du développement clinique de GRASPA® dans la LAM. ERYTECH recevra un prix 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 net.

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'introduction en bourse sur Euronext Paris en avril 2013.

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 en particulier 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.

Stratégie de commercialisation pour les autres pays :

ERYTECH conserve l'ensemble des droits pour ERY-ASP 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 conserve la totalité des droits pour commercialiser ERY-ASP en dehors de l'Europe et d'Israël, notamment aux Etats Unis, pour le traitement de la LAL et de la LAM, et dans toutes les autres indications comme, par exemple, les tumeurs solides en dehors d'Israël. ERYTECH conserve aussi l'ensemble des droits pour développer et commercialiser ses autres produits candidats.

Sous réserve de l'obtention des AMM, ERYTECH espère pouvoir commencer les activités de commercialisation grâce à la création d'une unité de vente et de commercialisation ciblée pour la vente de ses produits aux Etats-Unis et à l'étranger. ERYTECH considère que cette unité lui permettra de cibler la communauté des médecins spécialisés dans le traitement des patients pour lesquels ses produits candidats sont développés. ERYTECH pourra conclure d'autres accords de commercialisation et de distribution avec des tiers dans des zones géographiques spécifiques, telles que la Russie, la Turquie, d'autres pays du Moyen-Orient et tous les pays d'Afrique, pour l'ensemble de ses produits candidats qui auraient reçu une autorisation de mise sur le marché. Sur certains de ces pays, Orphan Europe (Groupe Recordati) bénéficie d'un droit de première négociation.

ERYTECH envisage aussi de développer une unité de gestion des ventes et de commercialisation pour créer et mettre en place ses stratégies de vente pour les produits qu'elle commercialisera de manière directe et pour superviser et soutenir ses forces de vente. Les responsabilités de cette unité comprendront le développement des initiatives éducatives sur les produits de la Société mis sur le marché et d'établir un réseau avec les leaders de pensée dans les domaines pertinents de la médecine.

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 pour au moins les deux premières années après la première mise sur le marché. 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'ERY-ASP/ 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'ERY-ASP/GRASPA[®], pour les essais cliniques comme pour la vente d'ERY-ASP/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 2014).

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.

6.9 Développement d'ERY-ASP dans les leucémies aux Etats-Unis

ERYTECH a pour objectif de développer ERY-ASP 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'ERY-ASP 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 a commencé à recruter ses premiers patients au troisième trimestre 2014. ERYTECH estime que cette étude clinique sera finalisée en 2016. 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.

ERYTECH a créée en avril 2014 une filiale aux Etats-Unis (Cambridge) sous le nom d'ERYTECH Pharma Inc. détenue à 100% par la société-mère ERYTECH Pharma.

Etude clinique de Phase I chez le patient adulte en premier traitement dans la LAL

En 2013, 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).

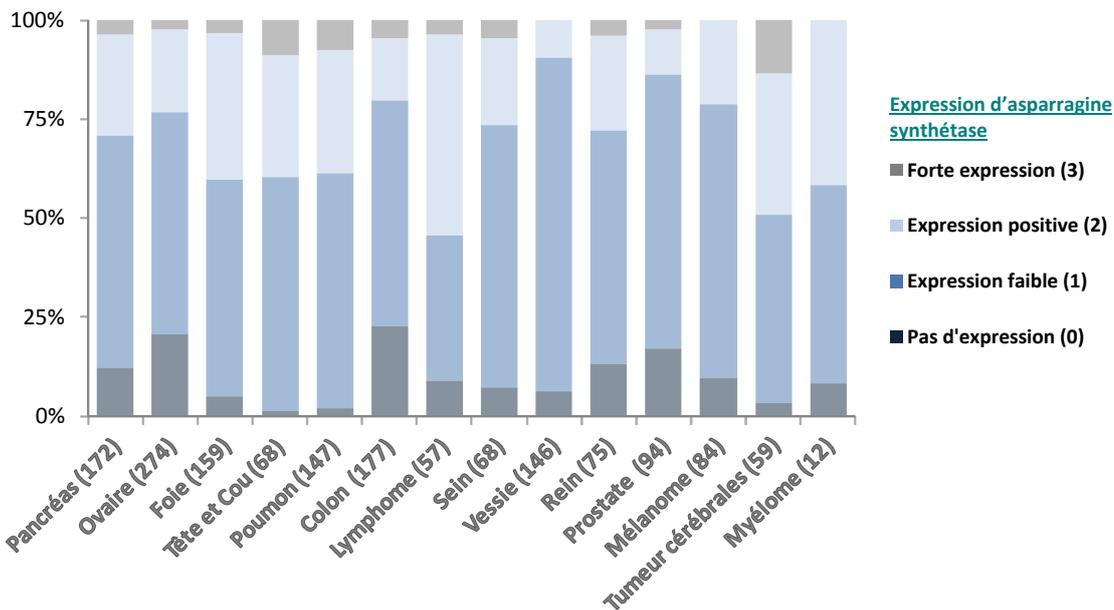
Cet essai clinique non-randomisé, multicentrique et strictement aux Etats- Unis, a pour principal objet de valider le profil de toxicité, de sécurité et d'efficacité d'ERY-ASP, en combinaison avec la chimiothérapie de référence. Cette Phase Ib est la première étude clinique conduite par ERYTECH aux Etats-Unis.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

Les données de sécurité pour le premier groupe de 3 patients sous doses de 50 UI/Kg ont été revues en juin 2015 par un comité composé de membres du DSMB et de chercheurs de l'étude. Aucun problème de sécurité n'a été identifié et le comité a recommandé de passer à la dose supérieure de 100UI/Kg. Par ailleurs, l'étude a été modifiée de manière à abaisser l'âge d'admission des patients de 40 ans à 18 ans et à supprimer le délai d'attente entre chaque patient. La demande de modification du protocole a été présentée au x Comités d'examen institutionnel (CEI) concernés. La Société estime que cette étude sera achevée en 2016.

6.10 Nouvelles indications potentielles d'ERY-ASP : Les tumeurs solides

Tout comme pour les leucémies, le rationnel consistant à traiter des cellules tumorales dépourvues en asparagine synthétase 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 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 est actuellement utilisé dans les études cliniques et pourrait faire l'objet d'un développement commercial avec un partenaire industriel.

ERYTECH a mené une étude de Phase I dans le cancer du pancréas afin de démontrer la sécurité de l'emploi d'ERY-ASP. Cet essai clinique a démontré qu'ERY-ASP était bien toléré, même à des doses élevées. Fort de ces premiers résultats cliniques dans les tumeurs solides, ERYTECH a lancé une étude de Phase II dans le cancer du pancréas et envisage d'élargir ce développement dans d'autres tumeurs solides d'intérêt.

ERYTECH prépare le lancement d'une étude de Phase II dans le lymphome non hodgkinien. La Société estime qu'elle pourra utiliser les données de sécurité recueillies lors de ses autres études cliniques réalisées à ce jour comme base pour commencer cette étude clinique directement en Phase II.

Études cliniques de Phase I et Phase II, dans le cancer du pancréas

En 2011, ERYTECH a finalisé une étude clinique ouverte de phase I sur 12 patients atteints de cancers du pancréas dans quatre sites en France. Les patients participant à l'étude ont été répartis dans quatre groupes de trois personnes. ERY-ASP a été administré par une injection de quatre doses différentes : 25 IU/kg, 50 IU/kg, 100 IU/kg ou 150 IU/kg. Le principal objectif de cette étude était de déterminer la dose de tolérance maximum du produit. Le second objectif de l'étude était d'évaluer l'innocuité et les indicateurs préliminaires d'efficacité du produit. Aucune toxicité limitant la dose n'a été reportée, même pour la plus forte dose administrée dans le cadre de l'étude. Le traitement a conduit à une déplétion de l'asparagine avec une tendance vers l'allongement de la durée de déplétion avec une dose plus élevée. Les résultats de cette étude ont servi de base pour des recherches cliniques plus poussées avec une dose de 150 IU/kg.

En 2014, fort de ces premiers résultats cliniques dans les tumeurs solides, ERYTECH a continué le développement d'ERY-ASP dans le cancer du pancréas dans une étude de Phase II chez des patients en deuxième ligne de traitement.

L'étude de Phase II porte sur un total de 90 patients, randomisés 2 à 1 entre le traitement de base (Gemcitabine ou Folfox) avec ou sans ERY-ASP.

Etude clinique	Statut	Nombre de patients prévus dans l'étude
Etude de Phase I dans le cancer du pancreas (France)	Terminée	12
Etude de Phase II dans le cancer du pancreas (France)	En cours	90
TOTAL		102

Dans le cadre de cet essai clinique, ERYTECH utilise un test de diagnostic développé par le NIH dont la Société est titulaire sous licence pour l'assister dans l'identification des cellules cancéreuses susceptibles de répondre au traitement à la L-asparaginase GRASPA[®] et, en fonction des résultats de ces tests, ERYTECH stratifie la population de patients. Le critère principal d'évaluation de cet essai clinique est la survie sans progression de la maladie à 4 mois après le début du traitement des patients dont les tumeurs sont déficientes en ASNS.

Le DSMB a réalisé des analyses de sécurité du produit chez les trois premiers patients traités avec les deux combinaisons (Gemcitabine ou FOLFOX), et une troisième analyse plus large du produit chez les 24 premiers patients a été effectuée par ce DSMB. Dans chacune de ces analyses, aucun problème de sécurité n'a été identifié par le DSMB. ERYTECH envisage de publier les premiers résultats relatifs à cette étude en 2016. En fonction des résultats des essais, ERYTECH déterminera les prochaines étapes de cette étude clinique.

6.11 Autres projets de développement ERYCAPS

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 pour lesquelles une activité thérapeutique de longue durée ou un ciblage rapide ou précis est souhaité.

TEDAC/ ERY-MET/ERY-ADI

En plus de son pipeline de produits centrés sur le traitement à base de L-asparaginase, ERYTECH utilise sa technologie ERYCAPS pour identifier d'autres enzymes pouvant affamer les tumeurs. ERYTECH a reçu des subventions de BPI France pour le financement de son programme de recherche, TEDAC, qui a pour objectif d'identifier d'autres agents capables d'affamer les tumeurs ainsi que des tests de diagnostic compagnons. Dans le cadre d'études pré-cliniques réalisées au sein du programme TEDAC, ERYTECH a identifié deux autres acides aminés et leurs enzymes respectives, la méthionine- γ -lyase (MGL) et l'arginine deiminase (ADI), qui selon la Société pourraient se révéler être des traitements prometteurs une fois encapsulés dans des globules rouges. ERYTECH envisage de commencer une étude clinique de phase I en 2016 pour son produit candidat ERY-MET, qui est composé de MGL encapsulée dans des globules rouge, et une étude clinique ultérieure pour son produit-candidat ERY-ADI, qui est composé de ADI encapsulée dans des globules rouges dès 2017.

Traitements de Substitution Enzymatique ou TSE

ERYTECH estime que sa plateforme offre aussi d'autres opportunités de développement attractives, en dehors du domaine de l'oncologie, dans les traitements de substitution enzymatique ou TSE. ERYTECH a réalisé des recherches pré-cliniques sur des enzymes comme la phenylalanine hydroxylase (PAH) dans le traitement de la phénylcétonurie

(PKU) en collaboration avec la société Genzyme, et étudie d'autres opportunités de collaboration pour d'autres applications possibles des TSE.

Vaccin'ERY System[®]

En complément de l'utilisation de la plateforme ERYCAPS pour l'encapsulation d'enzymes afin d'augmenter leur effet et réduire leur toxicité, ERYTECH estime qu'elle est en mesure d'étendre l'utilisation de sa plateforme ERYCAPS pour développer des vaccins contre le cancer. Il s'agit du développement d'un nouveau vaccin anti-tumoral grâce à la technologie Vaccin'ERY System[®] ou ERY-VAX 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.

En chargeant des globules rouges avec des antigènes spécifiques puis en modifiant la membrane des cellules afin de les diriger spécifiquement vers les cellules présentant un antigène du foie ou de la rate, ERYTECH estime avoir une recherche clinique prometteuse dans des applications de la vaccination contre le cancer. 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.

Dans le cadre d'études précliniques sur trois différents antigènes chargés dans des globules rouges, ERYTECH a observé des données prometteuses de preuve du concept pour trois modèles de tumeurs différentes. Dans ces études, ERYTECH a observé une augmentation significative des réponses des Lymphocytes T spécifiques aux antigènes et des ralentissements dans le développement des tumeurs, quand des antigènes encapsulés et modifiés pour cibler le foie ou la rate ont été injectés dans des tumeurs de souris, en comparaison avec des injections d'antigènes sous forme libre.

La Société envisage de continuer à développer cette plateforme dans le but de valider les premières données précliniques et de déterminer une stratégie de développement pour ses programmes en phase préliminaire. Parmi les possibilités, la Société pourra envisager la création d'une société spin-off pour cette technologie si elle estime que cela peut optimiser sa valeur.

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.

Cependant et par souci de priorisation, la Société a décidé de mettre ce programme de recherche en suspens, jusqu'à une date non encore déterminée.

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.

Cependant et par souci de priorisation, la Société a décidé de mettre ce programme de recherche en suspens, jusqu'à une date non encore déterminée.

6.12 Politique en matière de responsabilité environnementale, sociale et sociétale

Voir en Annexe 2 du Document de Référence 2014.

6.13 Règlements applicables au Groupe

Règlements gouvernementaux

Les autorités gouvernementales des États-Unis, au niveau fédéral, étatique et local, ainsi que les autorités des autres pays régulent très largement, entre autres choses, la recherche, le développement, les procédures d'évaluation, la fabrication, le contrôle qualité, l'autorisation, l'étiquetage, le conditionnement, le stockage, la traçabilité, la promotion, la publicité, la distribution, le suivi et la notification post-autorisation, la commercialisation et l'exportation/importation des produits médicamenteux et biologiques, ou des agents biologiques, tels que les produits candidats de la Société. En règle générale, avant qu'un nouveau médicament ou agent biologique puisse être commercialisé, une somme considérable de données doit être réunie pour en démontrer la qualité, la sécurité d'emploi et l'efficacité, ces données devant être présentées selon un format spécifique à chaque autorité réglementaire et soumises à l'examen et à l'autorisation des autorités réglementaires en question.

Développement des produits biologiques aux États-Unis

Aux États-Unis, les agents biologiques sont réglementés par la FDA dans le cadre de la loi fédérale sur les produits alimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques (FDCA, Food, Drug, and Cosmetic Act) et de la loi sur le service de santé publique (PHSA, Public Health Service Act) et des règlements d'application correspondants. Les agents biologiques sont également soumis à d'autres législations et réglementations fédérales, étatiques et locales. Le processus d'obtention des autorisations réglementaires et l'observance consécutive des législations et réglementations applicables au niveau fédéral, étatique, local et en dehors des États-Unis nécessite un investissement considérable en termes de temps et de ressources financières.

Le non-respect des exigences en vigueur aux États-Unis à tout moment du processus de développement ou d'autorisation d'un produit, ou après son autorisation, peut exposer le demandeur à des sanctions administratives ou judiciaires. Ces sanctions peuvent comprendre notamment le refus de la FDA d'accorder des autorisations en attente, le retrait d'une autorisation, la suspension de l'évaluation clinique, des lettres d'information (dites « non titrées ») ou d'avertissement, le rappel de produits ou leur retrait du marché, la saisie de produits, des injonctions de suspension totale ou partielle de la production ou de la distribution, des amendes, des refus de contrats avec le gouvernement, la restitution, le remboursement, une atteinte à la réputation ou des sanctions civiles ou pénales. Toute mesure coercitive de la part des agences réglementaires ou des autorités judiciaires est susceptible de nuire matériellement à la Société.

Pour pouvoir être légalement commercialisés aux États-Unis, les produits candidats doivent au préalable être autorisés par la FDA par le biais d'une demande d'enregistrement de produit biologique (BLA, Biologics License Application). Le processus exigé par la FDA avant commercialisation d'un produit biologique aux États-Unis comporte généralement les étapes suivantes :

- réalisation d'un vaste programme d'évaluations non cliniques, également appelées précliniques, en laboratoire, d'études précliniques chez l'animal et d'études de formulation conformément aux réglementations en vigueur, notamment les bonnes pratiques de laboratoire (BPL ou en anglais GLP, Good Laboratory Practice) de la FDA ;
- soumission à la FDA d'un nouveau médicament expérimental (IND, Investigative New Drug), devant entrer en effet avant le début des essais cliniques chez l'être humain ;
- réalisation d'essais cliniques adéquats et correctement contrôlés chez l'être humain, conformément aux réglementations en vigueur sur les IND et autres réglementations en rapport avec les essais cliniques, parfois appelées bonnes pratiques cliniques (BPC ou en anglais GCP, Good Clinical Practices), afin d'établir la sécurité et l'efficacité du produit candidat dans l'indication proposée ;
- soumission d'une BLA auprès de la FDA ;

- réalisation satisfaisante d'une inspection pré-autorisation par la FDA des unités de fabrication dans lesquelles se déroule la production du produit afin de contrôler l'application des bonnes pratiques de fabrication actuelles (BPFa ou en anglais cGMP, current Good Manufacturing Practice) de la FDA, et de s'assurer que les locaux, les méthodes et les procédures de contrôle conviennent pour préserver la nature, le dosage, la qualité, la pureté et la puissance du produit ;
- réalisation éventuelle par la FDA d'un audit des centres d'études précliniques et/ou cliniques ayant généré les données fournies à l'appui de la BLA ; et
- examen et validation de la BLA par la FDA avant toute commercialisation ou vente du produit aux États-Unis.

Les données à fournir à l'appui d'une BLA sont générées dans le cadre de deux phases de développement distinctes : la phase préclinique et la phase clinique. La phase de développement préclinique est généralement composée d'évaluations en laboratoire de la chimie du médicament, de sa formulation et de sa stabilité, ainsi que d'études visant à en évaluer la toxicité chez l'animal, afin d'appuyer la réalisation consécutive d'évaluations cliniques. Les études précliniques doivent être menées en conformité avec les réglementations fédérales, y compris les BPL. Dans le cadre du dossier d'IND, le promoteur doit soumettre à la FDA les résultats des études précliniques, ainsi que les informations relatives à la fabrication, les données analytiques, les éventuelles données cliniques ou publications disponibles et une proposition de protocole clinique. Le dossier d'IND vise à obtenir de la part de la FDA l'autorisation d'administrer un médicament expérimental chez des êtres humains. La soumission d'un IND se concentre essentiellement sur le plan général d'expérimentation et le(s) protocole(s) des essais cliniques. L'IND prend effet automatiquement 30 jours après réception par la FDA, sauf si la FDA fait état de préoccupations ou de questions concernant les essais cliniques proposés et suspend l'évaluation clinique de l'IND au cours de cette période de 30 jours. Dans ce cas, le promoteur de l'IND et la FDA doivent résoudre tout problème en suspens avant que les essais cliniques ne débutent. La FDA peut également imposer la suspension de l'évaluation clinique d'un produit candidat à tout moment avant ou pendant les essais cliniques en raison de problèmes de sécurité ou de non-conformité. Par conséquent, la Société ne peut avoir la certitude que la soumission d'un IND aboutira à l'autorisation par la FDA de débiter les essais cliniques, ni que, une fois ceux-ci débutés, il ne surviendra pas de problèmes pouvant entraîner l'arrêt provisoire ou définitif des essais.

La phase de développement clinique implique l'administration du produit candidat à des volontaires sains ou des patients sous la supervision d'investigateurs qualifiés (généralement des médecins qui ne sont ni employés par le promoteur de l'essai ni sous son contrôle), conformément aux BPC, lesquelles exigent notamment l'obtention auprès de tous les patients de recherche d'un consentement éclairé pour leur participation à un essai clinique. Les essais cliniques sont menés selon les termes de protocoles qui établissent en détail, entre autres choses, les objectifs de l'essai clinique, les procédures d'administration, les critères de sélection et d'exclusion des patients, et les paramètres à utiliser pour surveiller la sécurité des patients et évaluer l'efficacité du produit. Chaque protocole, ainsi que tout amendement ultérieur du protocole, doit être soumis à la FDA dans le cadre du dépôt de l'IND. En outre, chaque étude clinique doit être examinée et approuvée par un comité d'éthique indépendant (IRB, Institutional Review Board), au sein ou au service de chaque établissement dans lequel l'essai clinique sera mené. L'IRB est chargé de protéger le bien-être et les droits des participants aux études cliniques et s'applique par exemple à déterminer si les risques pour les personnes participant aux études cliniques sont limités au minimum et sont raisonnables au regard des bénéfices attendus. L'IRB est également chargé d'approuver le formulaire de consentement éclairé, qui doit impérativement être fourni à chaque sujet d'essai clinique ou à son représentant légal, et de surveiller l'essai clinique jusqu'à sa conclusion.

Des réglementations régissent également la production des rapports d'études cliniques en cours de réalisation et la publication des résultats finaux de l'étude clinique dans les registres publics. Les promoteurs d'essais cliniques sur des produits réglementés par la FDA, y compris les agents biologiques, ont l'obligation d'enregistrer et de divulguer certaines informations sur les essais cliniques, qui sont mises à la disposition de tous sur le site www.clinicaltrials.gov. Des informations concernant le produit, la population de patients, la phase d'évaluation, les centres d'étude et les investigateurs, ainsi que d'autres aspects de l'étude clinique sont alors rendus publiques dans le cadre de cet enregistrement. Les promoteurs ont également l'obligation de discuter des résultats de leurs essais cliniques après la conclusion de ces derniers. La divulgation des résultats de ces essais peut être différée jusqu'à ce que le nouveau produit ou la nouvelle indication à l'étude aient été approuvés.

Les études cliniques sont généralement menées en trois phases consécutives, pouvant se chevaucher, connues sous le nom d'études cliniques de phase I, de phase II et de phase III. Les essais cliniques de phase I portent généralement sur

un petit nombre de volontaires sains qui sont d'abord exposés à une dose unique, puis à des doses multiples du produit candidat. Ces études cliniques ont pour principal objectif d'évaluer le métabolisme, l'action pharmacologique, la tolérabilité des effets indésirables et la sécurité d'emploi du produit candidat et, dans la mesure du possible, de recueillir des preuves préliminaires de son efficacité. Les essais cliniques de phase II consistent habituellement à mener des études chez les patients atteints de la maladie afin de déterminer la dose nécessaire pour obtenir les bénéfices souhaités. Dans le même temps, des données de sécurité et des informations supplémentaires sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du produit sont recueillies, en parallèle de l'identification des effets indésirables éventuels et des risques en termes de sécurité, ainsi que de l'évaluation préliminaire de l'efficacité. Les études cliniques de phase III portent généralement sur des nombres importants de patients, dans de multiples centres, dans de multiples pays (le nombre pouvant aller de plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients), et sont conçus pour fournir les données nécessaires afin d'établir l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit dans le cadre de l'utilisation prévue et pour définir le rapport bénéfices/risques global du produit et poser les bases adéquates pour l'autorisation du produit. Dans les essais cliniques de phase III, le produit peut être comparé à un placebo et/ou à d'autres traitements (comparateurs actifs). La durée du traitement est souvent prolongée en vue d'imiter l'utilisation réelle d'un produit dans le cadre de sa commercialisation. En règle générale, deux études cliniques de phase III adéquates et correctement contrôlées sont requises par la FDA pour la validation d'une BLA.

Des études post-AMM (autorisation de mise sur le marché), parfois appelées études cliniques de phase IV, peuvent être réalisées après l'obtention de l'autorisation initiale de mise sur le marché. Ces essais sont utilisés pour recueillir des données supplémentaires concernant l'expérience du traitement chez les patients dans le cadre de l'indication thérapeutique prévue. Dans certains cas, la FDA peut poser comme condition pour la validation de la BLA l'engagement du promoteur à mener des essais cliniques supplémentaires afin de compléter l'évaluation de la sécurité d'emploi et de l'efficacité du produit biologique après la validation de la BLA.

Des rapports d'avancement détaillant les résultats des essais cliniques doivent être soumis au moins annuellement à la FDA et des rapports de sécurité écrits concernant l'IND doivent être soumis à la FDA et aux investigateurs afin de signaler les événements indésirables graves et inattendus suspectés ou tout résultat de tests chez les animaux de laboratoire suggérant l'existence d'un risque significatif pour les patients humains. Les essais cliniques de phase I, de phase II et de phase III peuvent ne pas être menés à terme avec succès dans les délais définis, voire ne jamais l'être. La FDA, l'IRB ou le promoteur peuvent décider d'interrompre provisoirement ou définitivement un essai clinique à tout moment pour diverses raisons, notamment s'il apparaît que les patients de recherche ou les patients sont exposés à un risque inacceptable pour leur santé. De même, l'IRB peut interrompre provisoirement ou définitivement un essai clinique dans l'établissement concerné s'il s'avère que l'essai clinique n'est pas mené conformément aux exigences de l'IRB ou si le médicament a été associé à des effets délétères graves inattendus chez les patients. Par ailleurs, certains essais cliniques sont supervisés par un groupe indépendant d'experts qualifiés mis en place par le promoteur de l'essai clinique, appelé Comité de surveillance et de suivi des données (DSMB, Data Safety Monitoring Board). Ce comité est chargé d'accorder ou non, à intervalles définis, l'autorisation de poursuivre l'essai en s'appuyant sur la consultation de certaines données de l'essai. La Société peut également être amenée à interrompre provisoirement ou définitivement un essai clinique en fonction de l'évolution des objectifs commerciaux et/ ou de l'environnement concurrentiel. En parallèle des essais cliniques, les entreprises mènent habituellement des études supplémentaires chez l'animal et doivent également rassembler des informations supplémentaires sur les caractéristiques chimiques et physiques du produit candidat, tout en finalisant le processus de fabrication du produit en quantités commerciales conformément aux exigences des BPFa (ou cGMP). Le processus de fabrication doit assurer une production cohérente de lots de qualité du produit candidat et doit, entre autres choses, comporter des méthodes permettant de tester la nature, le dosage, la qualité et la pureté du produit final. De plus, un conditionnement approprié doit être sélectionné et testé, et des études de stabilité doivent être réalisées afin de démontrer que le produit candidat ne fait pas l'objet d'une détérioration inacceptable pendant sa durée de conservation.

Processus d'examen de la BLA par la FDA

Une fois les études terminées, les données des essais sont analysées afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du produit. Les résultats des études précliniques et des essais cliniques sont ensuite soumis à la FDA dans le cadre d'une BLA, accompagnés de l'étiquetage proposé pour le produit et des informations concernant le processus et les unités de fabrication qui seront utilisés pour garantir la qualité du produit, des résultats des tests analytiques sur la chimie du produit candidat, et d'autres informations pertinentes. La BLA est une demande d'autorisation pour la commercialisation d'un produit biologique dans une ou plusieurs indication(s) définie(s) et doit apporter la preuve de la sécurité, la pureté, la puissance et l'efficacité du produit sur la base de vastes évaluations précliniques et cliniques. La demande doit mentionner les résultats négatifs ou ambigus des études précliniques et essais cliniques, aussi bien

que les résultats positifs. Les données peuvent provenir d'essais cliniques dont l'entreprise est le promoteur et visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité d'un produit, ou d'un certain nombre d'autres sources, notamment des études lancées à l'initiative des investigateurs. Les données soumises à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché doivent être suffisantes, en termes de qualité et de quantité, pour établir la sécurité et l'efficacité du produit expérimental de façon satisfaisante pour la FDA. La BLA doit être validée par la FDA pour qu'un produit biologique puisse ensuite être proposé à la vente aux États-Unis.

En vertu de la loi sur les frais d'utilisation des médicaments sur ordonnance (PDUFA, Prescription Drug User Fee Act), dans sa version amendée, chaque BLA doit être accompagnée de l'acquittement d'une taxe d'utilisation significative, qui est ajustée annuellement. La loi PDUFA impose également une taxe annuelle sur le produit pour les médicaments à usage humain et une taxe annuelle d'établissement sur les unités de fabrication des médicaments obtenus sur ordonnance. Des exonérations ou réductions de taxe sont possibles dans certains cas, notamment une exonération de taxe pour la première demande déposée par une petite entreprise.

Une fois l'enregistrement de la BLA accepté, c'est-à-dire, le cas échéant, soixante jours après la soumission de la BLA, la FDA se fixe pour objectif d'examiner les BLA dans un délai de dix mois après la date d'enregistrement en cas d'examen standard ou dans un délai de six mois en cas d'examen prioritaire, c'est-à-dire si la demande porte sur un produit destiné au traitement d'une maladie ou affection grave ou engageant le pronostic vital et si le produit, dans le cas où il serait autorisé, est susceptible d'apporter une amélioration significative en termes de sécurité ou d'efficacité. Le processus d'examen est souvent prolongé de façon significative en raison des demandes d'informations supplémentaires ou de clarification de la part de la FDA.

Une fois que l'enregistrement de la BLA a été accepté, la FDA examine la BLA afin de déterminer, entre autres choses, si le produit candidat proposé est sûr et efficace dans le cadre de l'utilisation prévue et s'il est fabriqué conformément aux BPFa (ou cGMP) de façon à en garantir et à en préserver la nature, le dosage, la qualité, la pureté et la puissance. Lorsque le produit candidat est un nouveau médicament ou un médicament posant des problèmes complexes de sécurité ou d'efficacité, la FDA peut adresser les demandes à un comité consultatif (habituellement un panel de cliniciens et autres experts) afin qu'il les examine, les évalue et émette une recommandation quant à savoir si la demande doit être approuvée ou non et sous quelles conditions. Les recommandations des comités consultatifs n'ont pas de caractère contraignant pour la FDA, mais la FDA les prend en compte avec attention au moment de prendre ses décisions. La FDA souhaitera probablement ré-analyser les données des essais cliniques, ce qui peut donner lieu à de longues discussions entre la FDA et la Société au cours du processus d'examen. L'examen et l'évaluation d'une BLA par la FDA est une procédure lourde, qui prend beaucoup de temps, parfois plus que prévu initialement, et la Société pourrait ne pas obtenir l'autorisation dans les délais attendus, voire ne pas l'obtenir du tout.

Avant d'approuver une BLA, la FDA réalisera une inspection préautorisation des unités de fabrication du nouveau produit afin de déterminer si elles sont conformes aux BPFa (ou cGMP). La FDA n'autorisera pas le produit tant qu'elle n'aura pas établi que les processus et les unités de fabrication sont bien conformes aux exigences des BPFa (ou cGMP) et permettent de garantir une production cohérente du produit selon les spécifications requises. En outre, avant d'approuver une BLA, la FDA peut également effectuer un audit des données issues des essais cliniques afin de s'assurer qu'elles sont conformes aux exigences des BPC (ou GCP). Une fois que la FDA a évalué la demande, le processus de fabrication et les unités de fabrication, elle peut émettre une lettre d'approbation ou une lettre de réponse complète (CRL, Complete Response Letter). Une lettre d'approbation autorise la commercialisation du produit avec une fiche d'information thérapeutique spécifique dans des indications spécifiques. Une lettre de réponse complète indique que le cycle d'examen de la demande est terminé et que la demande n'est pas prête pour être autorisée. La lettre de réponse complète décrit habituellement toutes les lacunes spécifiques identifiées par la FDA dans la BLA. Cette lettre peut solliciter des données cliniques supplémentaires et/ou un ou plusieurs essai(s) clinique(s) pivot(s) de phase III supplémentaire(s), et/ou d'autres demandes lourdes et chronophages en lien avec les essais cliniques, les études précliniques ou la fabrication. Lorsqu'il reçoit une lettre de réponse complète, le demandeur peut soit soumettre à nouveau la BLA, en apportant des réponses concernant toutes les lacunes identifiées dans la lettre, soit retirer sa demande. Même si ces données et informations sont soumises, la FDA peut finalement décider que la BLA ne satisfait pas les critères requis pour une autorisation. Les données issues des essais cliniques ne sont pas toujours concluantes et la FDA peut interpréter les données différemment de la Société.

Il n'y a aucune garantie que la FDA finisse à terme par autoriser la commercialisation d'un produit aux États-Unis et il est possible que la Société soit confrontée à des difficultés ou des coûts importants au cours du processus d'examen. En cas d'autorisation de mise sur le marché d'un produit, l'autorisation peut être significativement limitée en étant restreinte à certaines populations spécifiques ou à certains niveaux de sévérité des allergies, et les dosages ou les

indications peuvent également faire l'objet d'autres restrictions, ce qui pourrait amoindrir la valeur commerciale du produit. Par ailleurs, la FDA peut exiger que des contre-indications, des avertissements ou des précautions spécifiques soient mentionnés dans l'étiquetage du produit ou poser des conditions pour la validation de la BLA telles que l'application d'autres modifications dans l'étiquetage proposé, le développement de contrôles et de spécifications adéquats ou l'engagement à conduire des évaluations ou des essais cliniques post-autorisation et un suivi visant à surveiller les effets des produits approuvés. Par exemple, la FDA peut demander des évaluations de phase IV prenant la forme d'essais cliniques conçus pour évaluer plus avant la sécurité d'emploi et l'efficacité du produit et peut exiger des programmes de tests et de suivi pour surveiller la sécurité d'emploi de produits approuvés qui ont été commercialisés. La FDA peut également poser d'autres conditions pour les autorisations, notamment exiger la mise en place d'une stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques (REMS, Risk Evaluation and Mitigation Strategy), afin de garantir l'utilisation sûre du produit. Si la FDA conclut qu'une REMS est nécessaire, le promoteur à l'origine de la BLA doit soumettre une proposition de REMS. La FDA ne validera pas la demande d'autorisation du nouveau médicament (NDA, New Drug Application) en l'absence d'une REMS approuvée, si celle-ci a été demandée. Une REMS peut comprendre des guides de traitement, des plans de communication avec les médecins ou des éléments visant à garantir une utilisation sûre du produit, tels que des méthodes de restriction de la distribution, des registres de patients et d'autres outils de minimisation des risques. Toutes ces restrictions appliquées à l'autorisation ou à la commercialisation du produit peuvent limiter la promotion commerciale, la distribution, la prescription ou la délivrance des produits. L'autorisation d'un produit peut être retirée pour cause de non-respect des normes réglementaires ou en cas de survenue de problèmes après la mise sur le marché initiale.

Autres questions réglementaires U.S.

La production, les ventes, la promotion et d'autres activités consécutives à l'approbation du produit sont également sujettes aux réglementations édictées par de nombreuses autorités réglementaires, outre la FDA, notamment, aux États-Unis, les centres de services Medicare et Medicaid (CMS), d'autres divisions du ministère de la Santé des services sociaux (United States Department of Health and Human Services), la Drug Enforcement Administration, la Consumer Product Safety Commission, la Federal Trade Commission, l'Occupational Safety & Health Administration, l'Environmental Protection Agency, ainsi que les gouvernements d'État et locaux. Aux États-Unis, les ventes, les actions marketing et les programmes scientifiques ou pédagogiques doivent être conformes aux lois étatiques et fédérales relatives à la fraude et aux abus, à la confidentialité et à la sécurité des données, ainsi qu'à la transparence, et aux exigences en matière de tarification et de remboursement en lien avec les programmes de tiers payant gouvernementaux, entre autres. La manipulation de toute substance contrôlée doit être conforme à l'US Controlled Substances Act (loi américaine sur les substances contrôlées) et au Controlled Substances Import and Export Act (loi sur l'importation et l'exportation des substances contrôlées). Les produits doivent satisfaire aux exigences applicables en matière d'emballage résistant aux enfants, conformément à l'US Poison Prevention Packaging Act (loi américaine sur les emballages et la prévention des intoxications). La production, les ventes, la promotion et d'autres activités sont également potentiellement soumises aux lois fédérales et étatiques en matière de protection des consommateurs et de concurrence déloyale.

La distribution des médicaments est soumise à des exigences et réglementations supplémentaires, notamment des exigences relatives à la consignment totale des données, l'octroi de licence, le stockage et la sécurité, visant à en prévenir la vente non autorisée.

Le non-respect des exigences réglementaires expose les entités à de possibles poursuites judiciaires ou mesures réglementaires. Selon les circonstances, le non-respect des exigences réglementaires en vigueur peut entraîner des poursuites pénales, des amendes ou d'autres pénalités, des injonctions, le rappel ou la saisie des produits, la suspension totale ou partielle de la production, le refus ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché des produits et l'interdiction pour l'entité de conclure des contrats d'approvisionnement, y compris des marchés publics. Par ailleurs, même si une entité respecte les exigences de la FDA et autres exigences réglementaires, de nouvelles informations concernant la sécurité ou l'efficacité d'un produit pourraient pousser cette administration à modifier ou à retirer l'autorisation de mise sur le marché du produit. Des interdictions ou restrictions concernant les ventes ou le retrait de futurs produits que la Société commercialise pourraient nuire à ses activités.

Des modifications réglementaires, législatives ou de l'interprétation des réglementations existantes pourraient avoir des répercussions sur les activités de la Société à l'avenir, en nécessitant, par exemple : (i) des modifications de ses accords de production et/ou de son exploitation commerciale ; (ii) des ajouts ou des modifications de l'étiquetage de ses produits ; (iii) le rappel ou l'arrêt de ses produits ; (iv) des exigences de consignment des données et/ou de

documentation supplémentaires. Si de telles modifications devaient être imposées à la société, elles risqueraient de nuire à ses activités.

Rétablissement de la durée d'un brevet et exclusivité commerciale aux États-Unis

En fonction du calendrier, de la durée et des dispositions particulières de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) accordée aux produits candidats de ERYTECH par la FDA, certains de ses brevets américains pourraient être éligibles à une extension limitée de leur durée en vertu du Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act (loi américaine sur la concurrence fondée sur le prix des médicaments et le rétablissement de la durée d'un brevet) de 1984, loi également baptisée « Hatch-Waxman Amendments ». Elle autorise le rétablissement de la durée d'un brevet pendant un maximum de cinq ans pour compenser le temps perdu pendant le développement du produit et le processus d'examen réglementaire de la FDA. Toutefois, le rétablissement de la durée d'un brevet ne peut excéder la durée restante dudit brevet au-delà de 14 ans à compter de la date de l'AMM. La période de rétablissement de la durée d'un brevet est généralement équivalente à la moitié du temps écoulé entre la date de demande d'investigation d'un nouveau médicament (IND) et la date de soumission d'une demande de licence biologique (BLA), auquel s'ajoute le temps écoulé entre la date de soumission d'une BLA et son approbation. Seul un brevet applicable à un médicament approuvé est éligible pour l'extension. Par ailleurs, la demande d'extension doit être soumise avant l'expiration du brevet. L'US Patent and Trademark Office (PTO), en consultation avec la FDA, examine et approuve la demande d'extension ou de rétablissement de la durée d'un brevet. À l'avenir, la Société pourra demander le rétablissement de la durée des brevets sous licence ou qu'elle détient actuellement afin de prolonger leur cycle de vie au-delà de leurs dates d'expiration actuelles, en fonction de la longueur prévue des essais cliniques et d'autres facteurs impliqués dans le dépôt de la BLA pertinente.

Une voie d'approbation abrégée pour les produits biologiques, dont il a été démontré qu'ils sont similaires à, ou interchangeables avec un produit biologique de référence approuvé par la FDA, a été créée par le Biologics Price Competition and Innovation Act (loi américaine sur la concurrence et l'innovation des prix des produits biologiques) de 2009, qui faisait partie de la loi Affordable Care Act (ACA ou « Obamacare », loi sur les soins abordables). Cet amendement au Public Health Service Act (PHSA, loi sur le service de santé publique) tente de limiter les tests doublons. La bio-similarité, qui exige que le produit biologique soit hautement similaire au produit de référence, en dépit de différences mineures dans les composants cliniquement inactifs, et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative entre le produit et le produit de référence en termes de sécurité, de pureté et de puissance, peut être mise en évidence à l'aide d'études analytiques, d'études animales et d'un ou de plusieurs essais cliniques. L'interchangeabilité requiert qu'un produit biologique soit bio-similaire au produit de référence et qu'il puisse être attendu du produit qu'il donne les mêmes résultats cliniques que le produit de référence et, pour les produits administrés à plusieurs reprises, que le produit et le produit de référence puissent être échangés après que l'un d'entre eux ait été administré antérieurement sans majorer ni les risques pour la sécurité ni les risques de réduction de l'efficacité relatifs à l'utilisation exclusive du produit biologique de référence. Toutefois, la complexité associée à la structure plus vaste, et souvent plus complexe, des produits biologiques, ainsi que leur processus de production, pose des obstacles considérables à la mise en œuvre, que la FDA travaille encore à lever.

Une période d'exclusivité de douze ans est accordée à un produit biologique de référence à compter de la date du premier octroi de licence pour ce produit. Le premier produit biologique soumis en vertu de la voie d'approbation abrégée, déterminé comme étant interchangeable avec le produit de référence, bénéficie de l'exclusivité par rapport aux autres produits biologiques pour lesquels une demande est déposée en vertu de la voie d'approbation abrégée pour la plus courte période entre (1) un an après la première mise sur le marché, (2) 18 mois après l'approbation en l'absence de contestation judiciaire, (3) 18 mois après la résolution, en faveur de la partie requérante, d'un procès mettant en cause les brevets biologiques si une demande a été soumise ou (4) 42 mois après l'approbation de la demande si un procès est en cours dans les 42 mois.

L'exclusivité pédiatrique est un autre type d'exclusivité commerciale réglementaire aux États-Unis. Si elle est accordée, elle prolonge de six mois les périodes d'exclusivité existantes et la durée du brevet. Cette exclusivité de six mois, qui court à compter de la fin d'une autre protection exclusive ou de la durée du brevet, peut être accordée en fonction de la conduite volontaire d'un essai pédiatrique, conformément à une « demande écrite » délivrée par la FDA pour l'essai clinique en question.

Développement de médicaments dans l'Union européenne

Dans l'Union européenne, les produits candidats peuvent également être soumis à des exigences réglementaires strictes. Comme aux États-Unis, les médicaments ne peuvent être commercialisés qu'à condition qu'une autorisation de mise sur le marché ait été délivrée par les autorités réglementaires compétentes.

Comme aux États-Unis également, les différentes phases de recherche préclinique et clinique dans l'Union européenne sont soumises à d'importants contrôles réglementaires. Même si la directive n° 2001/20/CE relative à la conduite d'essais cliniques a cherché à harmoniser le cadre réglementaire des essais cliniques dans l'Union européenne, en définissant des règles communes pour le contrôle et l'autorisation des essais cliniques dans l'UE, les États membres ont transposé et appliqué différemment les dispositions de cette directive, ce qui est à l'origine d'importantes variations dans les régimes des différents États membres. Pour améliorer le système actuel, une nouvelle réglementation, le règlement n°536/2014/UE relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, a été adopté le 16 avril 2014 et publié au Journal Officiel européen le 27 mai 2014. Ce règlement sur les essais cliniques vise à harmoniser et à rationaliser le processus d'autorisation des essais cliniques, en simplifiant les procédures de déclaration des événements indésirables, en améliorant la supervision des essais cliniques et en renforçant la transparence de ces derniers. Il est entré en vigueur le 16 juin 2014, mais ne s'appliquera pas avant le 28 mai 2016. Jusqu'à cette date, la directive 2001/20/CE relative à la conduite d'essais cliniques demeure en vigueur. En outre, les dispositions transitoires de ce nouveau règlement donnent aux promoteurs la possibilité de choisir entre les exigences de la directive et celles du règlement pendant un an à compter de l'entrée en vigueur de ce dernier.

Sous le régime actuel, avant qu'un essai clinique puisse être lancé, il doit être approuvé par deux organismes distincts, à savoir les autorités nationales compétentes (ANC) et au moins un comité d'éthique (CE), dans chacun des États membres dans lesquels l'essai sera mené. Toutes les réactions indésirables graves inattendues suspectées (SUSAR, pour suspected unexpected serious adverse reactions), dues au médicament expérimental et survenant pendant l'essai clinique, doivent être déclarées aux ANC et CE de l'État membre dans lequel elles se sont produites.

Processus d'examen et d'approbation des médicaments dans l'Union européenne

Dans l'Espace économique européen (EEE), composé des 28 États membres de l'Union européenne, ainsi que de la Norvège, de l'Islande et du Liechtenstein, les médicaments ne peuvent être commercialisés qu'à condition d'avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM). Les autorisations de mise sur le marché peuvent être délivrées par le biais d'une procédure centralisée soit d'une procédure nationale :

- l'AMM communautaire, délivrée par la Commission européenne par le biais de la procédure centralisée, en fonction de l'avis émis par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP), de l'Agence européenne du médicament (EMA) et valide sur l'ensemble du territoire de l'EEE. La procédure centralisée est obligatoire pour certains types de produits, notamment les médicaments biotechnologiques, médicaments pour maladies orphelines, et médicaments contenant un nouveau principe actif indiqué pour le traitement du sida, du cancer, des troubles neuro-dégénératifs, du diabète et des maladies auto-immunes et virales. Elle est facultative pour les produits contenant un nouveau principe actif n'ayant pas encore été autorisé dans l'EEE, ou pour les produits constituant une importante innovation thérapeutique, scientifique ou technique ou présentant un intérêt pour la santé publique dans l'Union européenne ;
- les AMM nationales, délivrées au niveau national par les autorités compétentes des États membres de l'EEE et couvrant uniquement leur territoire respectif, sont disponibles pour les produits qui ne sont pas concernés par le champ d'application obligatoire de la procédure centralisée. Lorsque la mise sur le marché d'un produit a déjà été autorisée dans un État membre de l'EEE, cette AMM nationale peut être reconnue dans d'autres États membres à l'aide de la procédure de reconnaissance mutuelle. Si le produit n'a reçu d'AMM nationale dans aucun État membre au moment de la demande, il peut être autorisé simultanément dans plusieurs États membres grâce à la procédure décentralisée. Dans le cadre de cette dernière, un dossier identique est soumis aux autorités compétentes de chacun des États membres dans lesquels l'AMM est recherchée, dont l'un est sélectionné par le demandeur pour agir en tant qu'État membre de référence (EMR). Les autorités compétentes de l'EMR préparent un rapport d'évaluation, un résumé des caractéristiques du produit (RCP), une notice et un étiquetage préliminaires, qui sont envoyés aux autres États membres (appelés « États membres concernés ou EMC ») pour approbation. Si les EMC ne soulèvent aucune objection, fondée sur l'éventualité d'un risque grave pour la santé publique, concernant l'évaluation, le RCP, l'étiquetage ou le conditionnement proposés par l'EMR, une AMM nationale est octroyée pour le produit dans tous les États membres (c'est-à-dire l'EMR et les EMC).

En vertu des procédures décrites ci-dessus, avant l'octroi de l'AMM, l'EMA ou les autorités compétentes des États membres de l'EEE évaluent la balance bénéfice/risque du produit sur la base de critères scientifiques relatifs à sa qualité, sa sécurité et son efficacité.

Médicaments pour maladies orphelines

Dans l'Union Européenne, le Règlement (CE) n° 141/2000, tel que modifié, prévoit qu'un médicament est désigné comme médicament orphelin si le sponsor peut établir :

- que ce médicament est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie grave entraînant une invalidité chronique affectant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans l'Union Européenne au moment de la demande de désignation, ou qu'il est destiné au traitement, le diagnostic ou la prévention d'une maladie grave, sérieusement invalidante ou d'une condition sérieuse ou chronique dans l'Union Européenne et qu'il est peu probable qu'en l'absence de mesures d'incitation la commercialisation de ce médicament génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire ; et
- qu'il n'existe pas d'autre méthode satisfaisante de traitement, de diagnostic ou de prévention de la condition en cause autorisée dans l'Union Européenne ou, que si une telle méthode existe, le médicament présenterait d'importants avantages aux patients atteints de cette condition.

Le Règlement (CE) n° 847/2000 prévoit d'autres conditions pour l'appréciation des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin. Une demande de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin doit être soumise à n'importe quel stage de développement du médicament avant de soumettre un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.

Si une autorisation de mise sur le marché pour un médicament orphelin a été délivrée sur le territoire européen en application du Règlement (CE) n°726/2004, les autorités réglementaires ne pourront pas, pendant une période de 10 ans, accepter une demande d'autorisation de mise sur le marché, délivrer une telle autorisation, ou accepter une demande d'extension d'une autorisation de mise sur le marché existante, pour une même désignation thérapeutique, en rapport avec un médicament similaire. Cette période peut néanmoins être réduite à 6 années si, à la fin de la 5^{ème} année, il est établi en rapport au médicament concerné, que les critères de désignation de médicament orphelin ne sont plus remplis, en d'autres mots, quand il est démontré sur la base de preuves disponibles que le produit est assez rentable pour ne plus justifier le maintien de l'exclusivité de commercialisation.

Nonobstant ce qui précède, une autorisation de mise sur le marché peut être délivrée pour la même désignation thérapeutique à un médicament similaire si :

- le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin initial a donné son accord au second demandeur ;
- le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché du médicament orphelin initial n'est pas en mesure de fournir des quantités suffisantes du médicament ;
- le second demandeur peut établir dans sa demande que le second médicament, même s'il est similaire au médicament initial déjà autorisé, est plus sûr, plus efficace ou de toute autre manière supérieur sur le plan clinique.

Le Règlement (CE) n°847/2000 définit les concepts de « médicament similaire » et de « supériorité clinique ». D'autres mesures d'incitation sont applicables aux médicaments orphelins dans l'Union Européenne, des incitations financières telles que des réductions de frais ou des exonérations de frais, et des protocoles d'assistance. La désignation de médicament orphelin ne réduit pas la durée des procédures de revue réglementaire et d'autorisation.

Autres questions réglementaires européenne

Cadre réglementaire français

Dans l'Union européenne, les réglementations régissant les essais cliniques sont actuellement fondées sur la directive n° 2001/20/CE du 4 avril 2001, relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Chaque Etat membre a dû transposer cette directive en droit national, en l'adaptant finalement à son propre cadre réglementaire.

En France, par exemple, la directive n°2001/20/CE a été transposée par la loi n°2004-806 du 9 août 2004, relative à la politique de santé publique, et du décret n°2004-477 du 26 avril 2006, modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales. La loi n°2004-806 remplace la procédure de notification dérivée de la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988. L'article L.1121-4 du code de la santé publique, tel que modifié par la loi du 9 août 2004, établit désormais un système d'autorisation préalable. Cette autorisation est délivrée par l'ANSM sur avis favorable du Comité de protection des personnes (CPP) compétent. Sur la base de l'article L.1123-7 du même code, le CPP doit rendre son avis sur les conditions de validité de la recherche, tout particulièrement en ce qui concerne la protection des participants, les informations qui leur sont communiquées et la procédure suivie pour obtenir leur consentement informé, ainsi que la pertinence globale du projet, la nature satisfaisante de l'évaluation des bénéfices et des risques et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens déployés à ces fins, le ou les investigateurs ont les qualifications nécessaires, que le montant et les conditions de rémunération des patients sont conformes et que la méthode de recrutement des patients est adaptée. Après soumission du fichier complet contenant non seulement des informations sur le protocole clinique, mais également des données spécifiques au produit et à son contrôle qualité, ainsi que les résultats des études précliniques, l'ANSM peut informer le promoteur qu'elle s'oppose à la mise en œuvre de la recherche. Celui-ci peut alors modifier le contenu de son projet de recherche et soumettre sa demande modifiée ou complétée à l'ANSM ; procédure qui ne peut toutefois pas être suivie plus d'une fois. Si le promoteur ne modifie pas le contenu de sa demande, elle est considérée comme rejetée. En application de l'article R.1123-32 du code de la santé publique, la limite temporelle pour l'examen d'une demande d'AMM ne peut excéder 60 jours après réception du fichier complet. Enfin, conformément à l'article L.1123-11, en cas de risque pour la santé publique ou si l'ANSM considère que les conditions dans lesquelles la recherche est menée ne correspond plus à celles indiquées dans la demande d'autorisation ou n'est pas conforme aux dispositions du code de la santé publique, elle peut, à tout moment, exiger la modification des procédures suivies pour la réalisation de la recherche et la suspendre ou l'interdire. La décision du 24 novembre 2006 fixe les règles de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain prévues à l'article L.1121-3 du code de la santé publique. L'objectif des bonnes pratiques cliniques (BPC) consiste à garantir la fiabilité des données issues des essais cliniques et la protection des participants à ces essais. Les BPC doivent s'appliquer à tous les essais cliniques, notamment les études pharmacocinétiques, de biodisponibilité et de bioéquivalence menées chez des volontaires sains et les essais cliniques de phase II à IV.

Les données personnelles recueillies pendant les essais cliniques doivent être déclarées sous une forme simplifiée à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Les patients disposent alors d'un droit d'accès et de rectification de ces données, conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978, telle qu'amendée.

Principaux textes réglementaires français relatifs à la conduite d'essais cliniques :

- loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique ;
- décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques ;
- décision du 13 janvier 2011 relative aux bonnes pratiques de fabrication ;
- loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 telle qu'amendée et ses décrets d'application relatifs à la protection des données ;
- loi n° 2002-3003 du 4 mars 2002 et ses décrets d'application relatifs aux droits des malades et à la qualité du système de santé ;
- décision du 5 janvier 2006 portant homologation d'une méthodologie standardisée pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre d'essais cliniques (méthodologie standardisée MR-001) ;
- loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ; et
- loi n° 3000-230 du 13 mars 2000 relative à la signature électronique, telle qu'amendée, le décret n° 2001-272 du 30 mars 2001 et le décret n°2002-535 du 18 avril 2002 relatifs à la signature électronique.

Statut des laboratoires pharmaceutiques français

La Société a le statut d'établissement pharmaceutique de fabrication et celui d'établissement pharmaceutique d'exploitation l'autorisant à fabriquer et commercialiser les produits candidats qu'elle développe. Pour obtenir une

licence d'établissement pharmaceutique d'exploitation (distribution) ou de fabrication, il convient de soumettre un dossier de demande auprès de l'ANSM. Ce dossier de demande diffère selon le type de demande (licence de distribution ou licence de fabrication). L'ANSM accorde cette autorisation après avoir vérifié que le laboratoire dispose de locaux adéquats, du personnel nécessaire et des procédures satisfaisantes pour réaliser les activités pharmaceutiques envisagées.

Remboursement

D'importantes incertitudes existent quant au statut de couverture et au remboursement des produits candidats qui obtiendront les autorisations de mise sur le marché. Pour GRASPA[®], des accords de distribution ont été conclus avec Orphan Europe et Teva pour sa commercialisation en Europe et en Israël respectivement. Ces distributeurs seront en charge de l'obtention de la couverture et du remboursement de GRASPA[®] sur ces territoires respectifs si l'autorisation de mise sur le marché est délivrée. La vente des produits dépendra, en partie, de la mesure dans laquelle, une fois approuvés, ils seront couverts et remboursés par des tiers payeurs, tels que les programmes de santé gouvernementaux, les assurances commerciales et les organismes de gestion intégrée des soins de santé. Ces tiers payeurs réduisent de plus en plus les taux de remboursement des médicaments et services médicaux. Le processus consistant à déterminer si un tiers payeur assurera la couverture d'un médicament est généralement indépendant du processus de détermination de son prix ou d'établissement du taux de remboursement qu'un tiers payeur versera pour ce médicament une fois la couverture approuvée. Les tiers payeurs peuvent limiter la couverture à des médicaments spécifiques, inclus sur une liste approuvée, également appelée « formulaire », qui peut ne pas inclure tous les médicaments approuvés pour une indication donnée.

Afin d'assurer la couverture et le remboursement de tout produit candidat dont la mise sur le marché est susceptible d'être approuvée, il est possible que la Société doive mener des études pharmaco-économiques coûteuses pour démontrer le besoin médical et la rentabilité du produit candidat, outre les coûts requis pour obtenir l'approbation de la FDA et les autres approbations réglementaires comparables. Que la Société mène ou non ces études, ses produits candidats pourraient ne pas être considérés comme étant des médicaments nécessaires ou rentables. La décision d'un tiers payeur d'assurer la couverture d'un médicament ne signifie pas qu'un taux de remboursement adéquat sera approuvé. Par ailleurs, la détermination d'un tiers payeur à assurer la couverture d'un produit ne garantit nullement la prise d'une décision identique et un remboursement adéquat du médicament par d'autres tiers payeurs. Le tiers payant peut ne pas être suffisant pour permettre à la Société de maintenir des prix assez élevés en vue d'un retour sur investissement satisfaisant en ce qui concerne le développement du produit.

La maîtrise des coûts des soins de santé est devenue l'une des priorités des gouvernements étatiques et fédéraux et le prix des médicaments a concentré les efforts en la matière. Le gouvernement américain, les assemblées législatives des États et les gouvernements d'autres pays ont fait preuve d'un grand intérêt envers la mise en œuvre de programmes de maîtrise des coûts, notamment le contrôle des prix, les restrictions en matière de remboursement, la gestion de leur utilisation et les exigences de substitution générique. L'adoption de mesures de contrôle des prix et de maîtrise des coûts, ainsi que l'adoption de politiques plus restrictives dans des juridictions dans lesquelles des contrôles et mesures existent déjà, pourrait limiter les revenus nets et les résultats de la Société. La diminution du remboursement par des tiers payeurs d'un produit candidat ou une décision par un tiers payeur de ne pas le couvrir pourrait réduire le recours à ce produit par les médecins et pourrait avoir un effet négatif considérable sur les ventes, le résultat d'exploitation et la situation financière de la Société.

Par exemple, l'ACA (Patient Protection and Affordable Care Act), promulguée en mars 2010 aux États-Unis, devrait avoir d'importantes répercussions sur l'industrie de la santé. Elle étend la couverture pour les personnes non assurées, tout en plafonnant les dépenses de santé globales. En ce qui concerne les produits pharmaceutiques, entre autres, cette loi étend et accroît les réductions accordées par l'industrie pour les médicaments couverts par les programmes Medicaid et elle modifie les exigences de couverture en vertu du programme Medicare partie D. La Société ne peut pas anticiper les répercussions de l'ACA sur les laboratoires pharmaceutiques, car la plupart des réformes prévues par la loi requièrent la promulgation de réglementations détaillées mettant en œuvre des dispositions législatives, ce qui n'a pas encore eu lieu.

En outre, d'autres modifications législatives ont été proposées et adoptées aux États-Unis depuis l'adoption de l'ACA. Par exemple, le 2 août 2011, le Budget Control Act (loi de contrôle budgétaire) de la même année, entre autres, a créé des mesures de réduction des dépenses par le Congrès. Notamment, le « Super-comité » de réduction des déficits aux États-Unis (Joint Select Committee on Deficit Reduction), chargé de recommander une réduction des déficits cible d'au moins 1 200 milliards de dollars entre 2012 et 2021, n'est pas parvenu à atteindre les objectifs fixés, ce qui a

déclenché, en vertu de la loi, la mise en œuvre automatique de réductions des dépenses liées à différents programmes gouvernementaux. Il s'agit notamment de réductions globales des versements Medicare aux prestataires d'un maximum de 2 % par exercice fiscal, à compter d'avril 2013 et qui resteront en vigueur jusqu'en 2024 à moins que des mesures additionnelles soient prises par le Congrès. En outre, le 2 janvier 2013, Barack Obama a promulgué l'American Taxpayer Relief Act (ATRA, loi d'allègement fiscal) de 2012, qui retardait de deux mois supplémentaires les coupes budgétaires mandatées par les dispositions de « séquestration » du Budget Control Act de 2011. L'ATRA, entre autres, a également réduit les paiements Medicare versés à différents prestataires, notamment les hôpitaux, les centres d'imagerie et les centres anticancéreux, et étendu le délai de prescription du recouvrement par le gouvernement des paiements excédentaires versés aux prestataires de trois à cinq ans. Il est prévisible que d'autres mesures réformatrices du système de santé fédéral seront adoptées à l'avenir, qui pourraient limiter les sommes que les gouvernements étatiques et fédéraux verseront pour les médicaments et services médicaux et, à leur tour, réduire considérablement la valeur projetée de certains projets de développement et la rentabilité de la Société.

Par ailleurs, dans certains pays, le prix proposé pour un médicament doit être approuvé avant sa mise sur le marché en toute légalité. Les exigences régissant la tarification des médicaments varient considérablement d'un pays à l'autre. Par exemple, l'Union européenne propose différentes options permettant à ses États membres de restreindre l'éventail de médicaments remboursés par leur système d'assurance-maladie national et de contrôler les prix des médicaments à usage humain. Un État membre peut approuver un prix spécifique pour le médicament ou adopter un système de contrôles directs ou indirects sur la rentabilité du laboratoire mettant le médicament sur le marché. En France, par exemple, l'accès effectif au marché s'appuiera sur des accords avec les hôpitaux et le remboursement des produits par la Sécurité sociale. Le prix des médicaments est négocié avec le Comité économique des produits de santé (CEPS). Il n'existe aucune garantie que tout pays ayant mis en œuvre des contrôles des prix ou des plafonds de remboursement pour les médicaments de la Société autorisera des accords de tarification et de remboursement favorables pour l'un de ses produits candidats, quel qu'il soit. Historiquement, les produits lancés dans l'Union européenne ne suivent pas les structures tarifaires américaines et les prix tendent généralement à être nettement inférieurs.

Autres lois relatives aux soins de santé et exigences de conformité

Les activités de la Société aux États-Unis et ses accords avec les investigateurs cliniques, les prestataires de soins, les consultants, les tiers payeurs et les patients peuvent l'exposer à des lois fédérales et étatiques en matière de fraude et d'abus largement applicables et à d'autres lois relatives aux soins de santé. Ces lois peuvent affecter, entre autres, la recherche, les propositions de vente, les actions marketing et les programmes pédagogiques autour de ses produits candidats obtenant une AMM. Les lois susceptibles d'influer sur la capacité de la Société à mener ses opérations incluent, entre autres :

- l'Anti-Kickback Statute (loi fédérale anticorruption) aux États-Unis qui interdit notamment aux personnes de solliciter, de recevoir, d'offrir ou de verser une rémunération (dont tout pot-de-vin, tout dessous-de-table ou toute réduction), en toute connaissance de cause et de plein gré, directement ou indirectement, en espèces ou en nature, pour induire, récompenser ou en retour de la recommandation d'une personne, ou l'achat, la location, la commande ou la recommandation d'un article, d'un bien, d'une installation ou d'un service remboursable en vertu d'un programme fédéral de soins de santé, tel que les programmes Medicare et Medicaid ;
- les lois fédérales civiles et pénales relatives aux fausses allégations et les lois civiles relatives aux sanctions pécuniaires, qui imposent des pénalités et déclenchent des mesures de dénonciation civile à l'encontre de personnes et d'organisations pour, entre autres, présenter, en toute connaissance de cause, ou entraîner la présentation d'allégations de paiement de la part de Medicare, de Medicaid ou d'autres tiers payeurs, qui sont fausses ou frauduleuses, ou faire une fausse déclaration ou un faux enregistrement pour le paiement d'une fausse allégation ou éviter, diminuer ou dissimuler une obligation de verser de l'argent au gouvernement fédéral, notamment, fournir des factures ou des informations de codage inexactes aux clients ou promouvoir un médicament hors AMM ;
- le Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA, loi fédérale sur la transférabilité et la redevabilité des régimes d'assurance-maladie) de 1996, qui a créé de nouvelles lois pénales fédérales interdisant l'exécution d'un plan visant à frauder tout régime d'assurance-maladie ou à détourner, en toute connaissance de cause et de plein gré, des fonds des programmes de soins, à entraver, en toute connaissance de cause et de plein gré, une enquête criminelle relative d'une infraction en matière de soins, à falsifier, dissimuler ou couvrir, en toute connaissance de cause et de plein gré, un fait important ou produire de fausses déclarations ou des déclarations frauduleuses concernant le l'octoi ou le paiement de prestations de santé ;

- le Physician Payments Sunshine Act (loi fédérale assurant la transparence des rémunérations perçues par les médecins), promulgué dans le cadre de l'ACA, qui requiert que les fabricants de médicaments, dispositifs, produits biologiques et fournitures médicales suivent et déclarent, tous les ans, les rémunérations versées aux CMS et d'autres transferts de valeur en faveur de médecins ou de CHU et certains intérêts en matière de propriété ou d'investissements détenus par des médecins ou les membres de leur famille proche ;
- l'HIPAA, tel qu'amendé par le Health Information Technology and Clinical Health Act (HITECH, loi sur l'informatique de la santé au service de la santé économique et clinique) et ses règlements d'application, qui imposent certaines obligations aux organisations couvertes et à leurs associés en matière de confidentialité, de sécurité et de transmission des informations de santé personnellement identifiables ; et
- les lois étatiques ou étrangères équivalant à chacune des lois et réglementations fédérales énumérées ci-dessus, notamment les lois étatiques anticorruption et relatives aux fausses allégations, qui peuvent s'appliquer à des articles ou services remboursés par tout tiers payeur, notamment des assureurs commerciaux ; les lois étatiques relatives à la transparence ou à la mise sur le marché applicables aux fabricants, dont le champ d'application peut s'avérer plus vaste que les exigences fédérales ; les lois étatiques ou étrangères qui exigent que les entreprises biopharmaceutiques se conforment aux recommandations de conformité facultatives du secteur biopharmaceutique et aux recommandations de conformité pertinentes promulguées par le gouvernement fédéral, ainsi que les lois étatiques régissant la confidentialité et la sécurité des informations de santé dans certaines circonstances. La plupart de ces lois diffèrent les unes des autres de manière significative et peuvent ne pas avoir le même effet que l'HIPAA, ce qui rend les efforts de conformité plus complexes.

L'ACA a élargi le champ d'application des lois fédérales relatives à la fraude et aux abus, entre autres, en modifiant l'exigence d'intention de l'Anti-Kickback Statute fédéral et les lois pénales fédérales relatives à la fraude au système de santé applicables. Conformément à cet amendement législatif, il est désormais inutile qu'une personne ou une organisation ait connaissance de cette loi ou fasse preuve d'une intention spécifique de l'enfreindre pour la violer. Par ailleurs, l'ACA stipule que le gouvernement peut faire valoir qu'une déclaration comprenant des articles ou services obtenus à la suite d'une violation de l'Anti-Kickback Statute fédéral constitue une allégation fautive ou frauduleuse pour l'application du False Claims Act (loi civile fédérale relative aux fausses allégations) ou de la loi civile sur les sanctions pécuniaires.

Les efforts à déployer pour garantir la conformité des accords commerciaux que la Société a conclus avec des tiers aux lois relatives aux soins de santé applicables impliqueront des frais considérables. Il est possible que les autorités gouvernementales concluent que ses pratiques commerciales peuvent ne pas être conformes aux lois, aux réglementations ou à la jurisprudence actuelles ou futures, notamment les lois relatives à la fraude et aux abus et d'autres lois relatives aux soins de santé. S'il était déterminé que les activités de la Société enfreignaient l'une de ces lois, quelle qu'elle soit, ou tout autre réglementation gouvernementale pouvant s'appliquer à sa situation, elle pourrait s'exposer à d'importantes pénalités administratives, civiles ou pénales, à des dommages, à des amendes, à un reversement des bénéfices réalisés, à des incarcérations individuelles, à l'exclusion des régimes d'assurance-maladie à financement public, notamment des programmes Medicare et Medicaid, et à la restriction ou à la restructuration de ses activités. S'il était découvert que les médecins, d'autres prestataires de soins ou organisations avec lesquels la Société prévoit de collaborer ne respectaient pas les lois en vigueur, ils pourraient s'exposer à des sanctions administratives, civiles ou pénales, notamment l'exclusion des régimes d'assurance-maladie à financement public.

7 ORGANIGRAMME

A la date du présent document, la Société 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'appareils ;
- 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 Eric Soyer (Trésorier et Secrétaire).

Son capital est de 1\$.

La Société ne détient pas de succursale ni d'établissement secondaire.

Le périmètre de consolidation du Groupe est présenté dans les comptes consolidés en normes IFRS au chapitre 20.1 paragraphe 5.5 du Document de Référence 2014.

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)	01/07/2015	30/06/2024 avec faculté de résiliation anticipée pour la Société en juin 2019 ou juin 2021	396 292 € HT de loyer annuel et charges locatives Refacturation de Quote- part de Taxe Foncière

Le Groupe prévoit de louer d'autres locaux aux Etats-Unis afin de permettre l'expansion de ses essais cliniques et la préparation de son développement commercial.

9 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

9.1.1 Brevets

9.1.1.1 En nom propre

Au 31 octobre 2015, le portefeuille de brevets d'ERYTECH Pharma se compose de 12 familles de brevets détenues en nom propre.

Technologie/produits	Famille	Titre	Date de dépôt	Première année d'expiration pour chaque famille de brevet*	Statut
Procédé de fabrication	2	Lysis/resealing process and device for incorporating an active ingredient in erythrocytes	05/08/2004	2024/2030	Délivré au Japon Délivré en Europe Délivré en Australie Délivré en Chine Délivré aux Etats-Unis Délivré en Corée Délivré en Inde Délivré au Canada
		Procédé de stabilisation de suspensions d'érythrocytes encapsulant un principe actif, suspensions obtenues	07/05/2013	2033/2034	Délivré en France Phases nationales/régionales en cours d'engagement
ERY-ASP/GRASPA®	3	Medicament for the treatment of the cancer of the pancreas	24/12/2007	2027/2029	Délivré en Europe Délivré aux Etats-Unis Délivré en Israël Délivré en Australie Délivré à Singapour Phases nationales/régionales pour les autres territoires
		Test for predicting neutralization of asparaginase activity	07/11/2008	2032/2033	Délivré en Europe Délivré aux Etats-Unis Délivré en Australie Délivré à Singapour Phases nationales/régionales pour les autres territoires
		Medicament for the treatment of acute myeloid leukemia	21/03/2012	2028/2029	Phases nationales/régionales engagées
TEDAC	2	Erythrocytes containing Arginine deiminase	25/04/2005	2026	Délivré en Europe, au Japon, en Chine, au Canada, en Corée, en Australie et aux Etats-Unis

Technologie/produits	Famille	Titre	Date de dépôt	Première année d'expiration pour chaque famille de brevet*	Statut
		Composition pharmaceutique comprenant des érythrocytes encapsulant une enzyme	12/02/2014	2034/2035	PCT déposé Demandes nationales déposées
Plateforme d'immuno-modulation	2	Composition to induce specific Immune Tolerance	27/10/2009	2030	Délivré en Australie Délivré à Singapour Accordé au Canada Phases nationales/régionales pour les autres territoires
		Composition and therapeutic anti-tumor vaccine	08/08/2007	2027/2028	Délivré en France Délivré en Chine Délivré en Australie Délivré à Singapour Délivré en Israël Phases nationales/régionales pour les autres territoires
Autres produits	3	Formulation and method for the prevention and treatment of skeletal manifestation of Gaucher's disease	13/02/2008	2028	Délivré en Europe Délivré en Israël Autres phases nationales/régionales
		Formulation and method for the prevention and treatment of bone metastases and other bone diseases	10/03/2008	2028/2029	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	2033/2034	PCT déposé

* Ne prend pas en compte les certificats complémentaires de protection qui pourraient être obtenus sur les brevet de la Société aux Etats-Unis, en Europe ou dans d'autres pays. Les dates d'expiration pour les brevets américains qui n'ont pas encore été délivrés sont susceptibles d'être ajustées.

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 principal 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 clefs 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 de cinq années supplémentaires, ce qui implique une protection aux Etats-Unis jusqu'en avril 2030. 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.

Au Canada, le brevet a également été délivré pour les revendications couvrant le procédé.

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 16 de l'Actualisation*) 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 clôturé la procédure d'opposition et maintenu le brevet en vigueur sans modifications des revendications (*Voir également paragraphe 5.2.9 de l'Actualisation*). Cette décision a été notifiée à ERYTECH en date du 7 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, au Canada, en Corée 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 restreintes 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 février 2014 et a été étendu à l'international par la voie PCT et a aussi fait l'objet de quelques dépôts nationaux directs.

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

Ce brevet couvre l'utilisation d'ERY-ASP en vue du traitement du cancer du pancréas. Il a été délivré en Europe, aux Etats-Unis, en Israël, en Australie, à Singapour et est en cours d'examen dans d'autres territoires (Japon 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 aigue myéloïde. Il a fait l'objet d'une demande prioritaire déposée aux Etats-Unis et il a été étendu par la voie PCT, et a aussi fait l'objet de 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 16 de l'Actualisation*) 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. Ce brevet a été délivré en Australie et à Singapour, la demande est en phases nationales/régionales pour les autres territoires.

- **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, en Chine 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, 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 12 familles différentes de brevet. Sur ces 12 familles de brevet, huit 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 du Groupe et qui permettraient d'identifier de nouvelles opportunités ;
- l'émergence et l'évolution des technologies complémentaires ou concurrentes du Groupe.

9.1.1.2 En licence

Le NIH (National Institutes of Health) a concédé une licence exclusive à ERYTECH portant sur 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 2014*). Cette propriété intellectuelle basée sur des développements du National Cancer Institute comprend deux brevets américains délivrés (US 7,985,548 et US 9,181,552).

9.1.2 **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	947 762	26 novembre 2007
		Bosnie-Herzégovine		
		Chine		
		Croatie		
		Ex-République yougoslave de Macédoine		
		Liechtenstein		
		Monaco		

	MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE	
		Serbie			
		Suisse			
		Australie			
		Etats-Unis			
		Islande			
		Japon			
		Turquie			
		Singapour			14 mai 2008
		Bélarus			18 décembre 2013
		Algérie			
		Egypte			
		Géorgie			
		Russie			
		Ukraine			
		Monténégro			
		Norvège			
		Iran			
		République de Corée			
		Maroc			
Israël	226 992 226 993 226 994	3 février 2010			
Canada	1 387 023	12 mars 2008			
Kosovo	KS/M/2013/ 1211	17 décembre 2013			
2		France	1239 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	
		Algérie			

	MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE
		Albanie	947 759	26 novembre 2007
		Bosnie-Herzégovine		
		Chine		
		Croatie		
		Ex-République yougoslave de Macédoine		
		Liechtenstein		
		Monaco		
		Serbie		
		Suisse		
		Australie		
		Communauté européenne		
		Islande		
		Japon		
		République de Corée		
		Turquie		
		Etats-Unis		N°. 77 751 705 04 juin 2009
		Singapour		14 mai 2008
		Russie		20 juin 2012
		Monténégro		26 octobre 2012
		Norvège		18 décembre 2013
		Belarus		
		Egypte		
		Géorgie		
		Maroc		
		Ukraine		
		Israël	226985	
		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	947760	26 novembre 2007
		Suisse		
		Etats-Unis		
6	Oxygen'ERY System	France	06 3 402 941	12 janvier 2006
		Communauté européenne	947 760	26 novembre 2007
		Suisse		
		Etats-Unis		
7	Vaccin'ERY System	France	07 3 533 090	22 octobre 2007

	MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE
		Communauté européenne	967450	14 mai 2008
		Suisse		
		US		
8	ERYCAPS	France	07 3 546 157	21 décembre 2007
		Communauté européenne	972 047	8 juillet 2008
		Suisse		
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	1 110 463	10 février 2012
		Etats-Unis		
		Chine		
		Suisse		
		Australie		
		Islande		
		Japon		
		République de Corée		
		Turquie		
		Israël		
		Singapour		
		Russie		
		Monaco		
13	KYTASPAR	France	14 4 103 802	08 juillet 2014
14	ASPACELL	France	14 4 103 800	08 juillet 2014
		Union Européenne	013 466 123	17 novembre 2014
		International :	1 235 383	03 décembre 2014
		- Albanie		
- Arménie				
- Azerbaïdjan				
- Biélorussie				
- Bosnie-Herzégovine				
- Islande				
- Kazakhstan				
- Kirghizistan				
- Liechtenstein				
- Macédoine				
- Moldavie				
- Monténégro				
- Norvège				
- Ouzbékistan				
- Russie				
- Serbie				

MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE
	<ul style="list-style-type: none"> - Suisse - Tadjikistan - Turkménistan - Turquie - Ukraine 		
	Kosovo	KS/M/2014 109	19 novembre 2014

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 16 « Contrats importants » de l'Actualisation).

La Société a mis en place une surveillance mondiale de ses principales marques, à savoir ERYTECH Pharma[®] et GRASPA[®].

La Société est particulièrement vigilante concernant la défense des droits de marques et fait ainsi régulièrement opposition aux dépôts de marques susceptibles de porter atteinte à ses marques et, dans la mesure du possible, un accord de coexistence de marque est conclu avec des tiers et/ou il est procédé à une limitation des produits et services désignés.

9.1.3 Noms de domaine

La Société a déposé les noms de domaine suivants :

Nom de domaine	Expiration
erytech.com	20 juillet 2017
erytech.fr	5 mai 2017
erytech.eu	30 septembre 2017
graspa.fr	23 septembre 2016
graspa.bio	23 septembre 2016
graspa.biz	23 septembre 2016
graspa.eu	23 septembre 2016
graspa.de	23 septembre 2016
graspa.uk	23 septembre 2016
graspa.info	23 septembre 2016

10 ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

10.1 Dirigeants et Administrateurs

10.1.1 Composition du Conseil d'administration

Les administrateurs de la Société sont les suivants :

Nom, prénom, âge	Durée du mandat	Fonction
Gil Beyen 53 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
Yann Godfrin 43 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
Galenos SPRL , représenté par Sven Andréasson, 62 ans 25 rue Jean-Baptiste Meunier, B 1050 Ixelles, Belgique Administrateur indépendant ⁽¹⁾	1 ^{ère} nomination : cooptation lors du Conseil d'administration du 2 avril 2013 ratifiée par l'Assemblée générale du 17 juin 2014 (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
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
Martine Ortin George 66 ans 9 Southern Hills Drive 08558 Skillman NJ Etats-Unis d'Amérique Administrateur indépendant ⁽¹⁾	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale du 17 juin 2014. Echéance du mandat : Assemblée générale statuant en 2017 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016.	Administrateur
Hilde Windels 49 ans Rollebaan 85 9860 MOORTSELE Belgique Administrateur indépendant ⁽¹⁾	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale du 17 juin 2014. Echéance du mandat : Assemblée générale statuant en 2017 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016.	Administrateur
Luc Dochez 40 ans 8 Klein Vilvoordestraat	1 ^{ère} Nomination : cooptation lors du Conseil d'administration du 26 mars 2015 ratifiée par l'Assemblée Générale du 23 juin 2015.	Administrateur

Nom, prénom, âge	Durée du mandat	Fonction
3078 MEERBEEK Belgique Administrateur indépendant ⁽¹⁾	Echéance du mandat : Assemblée Générale statutant en 2016 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.	

(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, et le Directeur Général Délégué, 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 cinq dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associée en sa qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;
- n'a 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 ;
- 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 2014, sont intervenues les modifications suivantes concernant le Conseil d'administration :

- Monsieur Sven Andreasson a démissionné de ses fonctions d'administrateur le 22 janvier 2014 ;
- La société GALENOS sprl a été nommée administrateur par cooptation en remplacement de Monsieur Sven Andreasson. Cette nomination a été ratifiée par l'Assemblée Générale Mixte du 17 juin 2014 ;
- Madame Martine Ortin George a été nommée administrateur par les actionnaires lors de l'Assemblée Générale Mixte du 17 juin 2014 pour une durée de trois ans. Son mandat prendra fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires à tenir dans l'année 2017 pour statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016 ;
- Madame Hilde Windels a été nommée administrateur par les actionnaires lors de l'Assemblée Générale Mixte du 17 juin 2014 pour une durée de trois ans. Son mandat prendra fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires à tenir dans l'année 2017 pour statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016 ;
- La société KURMA Life Science Partners, dont Mme Vanessa MALIER était le représentant permanent en remplacement d'Alain Munoz depuis le Conseil d'administration du 22 janvier 2014, a démissionné de ses fonctions de membre du Conseil d'administration le 17 juillet 2014 (démission constatée par le Conseil d'Administration en date du 29 août 2014).

Depuis la clôture de l'exercice le 31 décembre 2014, sont intervenues les modifications suivantes concernant le Conseil d'administration :

- Monsieur Pierre-Olivier Goineau a démissionné de ses mandats de Vice-Président, Directeur Général Délégué et d'administrateur de la Société ;
- Monsieur Luc Dochez a été nommé administrateur de la Société par cooptation en remplacement de Monsieur Pierre-Olivier Goineau démissionnaire. Cette nomination a été ratifiée par l'Assemblée Générale du 23 juin 2015. Le mandat de Monsieur Luc Dochez prendra fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires à tenir dans l'année 2016 pour statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

10.1.2 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 Beyen exerce les fonctions de Directeur Général de la Société depuis mai 2013 et de Président du Conseil d'administration de la Société depuis août 2013. Avant sa nomination au poste de Directeur Général, Gil Beyen a

assisté la Société depuis 2012 en tant que consultant et a aussi occupé le poste de Président de notre Conseil de Surveillance d'août 2012 à mai 2013. Gil Beyen 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, société internationale de conseil en gestion, 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.).

– **Yann Godfrin, Directeur Général délégué et administrateur :**

Depuis la co-fondation de la Société, Yann Godfrin exerce les fonctions de Directeur Scientifique et de membre du Conseil d'administration de la Société. Il a aussi occupé la fonction de Directeur Général de la Société de 2004 à 2010. Avant de co-fonder la société, Yann Godfrin était le directeur de R&D d'Hemoxymed Europe. Il a également été consultant en développement industriel pour BioAlliance Pharma et Hemosystem. Yann Godfrin est Docteur en 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 :**

Jérôme Bailly occupe la fonction de Pharmacien Responsable au sein de la Société depuis 2011 et la fonction de Directeur des Opérations Pharmaceutiques depuis 2007. Avant de rejoindre la société en 2007, Jérôme Bailly était Responsable AQ / Production au sein de Skyepharm et du Laboratoire Aguetant. Jérôme Bailly est Docteur en Pharmacie et titulaire d'un diplôme d'Ingénieur Chimique option Génie Biopharmaceutique et Production Cellulaire de l'École Polytechnique de Montréal.

– **Galenos, représentée par Sven Andréasson, administrateur :**

Sven Andréasson est directeur des affaires commerciales chez Novavax (Etats-Unis) et ancien Président Directeur Général d'Isconova AB (Uppsala, Suède, 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 Andréasson est titulaire d'un Bachelor en sciences et administration des entreprises et en Finance de « Stockholm School of Economics and Business Administration ».

– **Philippe Archinard, administrateur :**

Philippe Archinard 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 Archinard 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.

– **Martine Ortin George, administrateur :**

Docteur en médecine, Martine George possède une large expérience aux Etats-Unis dans la recherche clinique, les affaires médicales et les questions réglementaires, acquise au sein de sociétés, petites et grandes, spécialisées en oncologie. Jusqu'à une date récente, le Dr. George était Vice-Présidente en charge des Affaires médicales mondiales pour l'oncologie chez Pfizer à New York. Auparavant, elle a exercé les fonctions de Directrice médicale chez GPC Biotech à Princeton et de Responsable du département d'oncologie chez Johnson & Johnson au New Jersey. Martine George est gynécologue et médecin-oncologue diplômée, formée en France et à Montréal. Elle a commencé sa carrière en qualité de Chef de service à l'Institut Gustave Roussy en France et en tant que professeur invité au Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York.

– **Hilde Windels, administrateur :**

Hilde Windels a plus de 20 ans d'expérience dans le financement des entreprises, les marchés de capitaux et les initiatives stratégiques. Elle est Directeur Général et administrateur de Biocartis, une société de solutions de diagnostic moléculaire et d'immuno-diagnostic, basée en Belgique et en Suisse. Hilde Windels était auparavant la Directrice financière de Devgen (Euronext : DEVG) de 1999 à la fin de 2008 et membre du Conseil d'administration de Devgen de 2001 à la fin de 2008. Entre le début de l'année 2009 et le milieu de 2011, elle a travaillé en qualité de Directrice financière indépendante pour quelques sociétés privées spécialisées dans les biotechnologies et a siégé au Conseil d'administration de MDX Health (Euronext : MDXH) de juin 2010 à la fin août 2011. Auparavant, elle était responsable chez ING des services bancaires aux entreprises pour une région de Belgique. Elle est diplômée d'économie de l'Université de Louvain (Belgique).

– **Luc Dochez, administrateur :**

Luc Dochez était Chief Business Officer et Senior Vice-Président du Business Development chez le Néerlandais Prosensa (NASDAQ : RNA) jusqu'à son acquisition récemment par Biomarin. À ce poste, il a joué un rôle décisif dans la signature d'un partenariat de plus de 500 M€ signé avec GSK, il a également été activement impliqué dans l'introduction en bourse réussie de la société au Nasdaq et a géré l'acquisition de la société par Biomarin pour un montant de 860 M\$. Avant Prosensa, Luc a été Vice-Président Business Development chez TiGenix (Euronext : TIG), Director Business Development chez Methexis Genomics et consultant chez Arthur D. Little.

11 REMUNERATIONS ET AVANTAGES

11.1 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

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014, les dirigeants et personnes mentionnées à l'article L.621-18-2 du Code monétaire et financier ont réalisé les opérations ci-après sur les titres de la Société :

- le 24 mars 2014, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a exercé 2000 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE2012) au prix unitaire de 7,362 euros ;
- le 27 mars 2014, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé 149 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 13,7 euros ;
- le 28 mars 2014, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé :
 - 150 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 13,40 euros ;
 - 100 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 13,45 euros ;
- le 2 avril 2014, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé 350 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 15,67 euros ;
- le 14 mai 2014, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé 250 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 15,04 euros ;
- Le 5 septembre, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé 300 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 15,04 euros ;
- le 17 septembre 2014, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé 125 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 16,88 euros ;
- le 26 septembre 2014, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé 250 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 23,02 euros ;
- le 30 septembre 2014, M. Jérôme BAILLY, directeur général délégué, a exercé 500 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE2012) au prix unitaire de 73,62 euros ;
- le 1^{er} octobre 2014, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé 300 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 34,78 euros ;
- le 2 octobre 2014, M. Philippe ARCHINARD, administrateur, a exercé 1 337 bons de souscription d'actions (BSA2012) au prix unitaire de 73,62 euros ;
- le 13 octobre 2014, la société GALENOS sprl, administrateur, a exercé 500 bons de souscription d'actions (BSA2012) au prix unitaire de 73,62 euros ;
- le 15 octobre 2014, M. Gil BEYEN, Président Directeur Général et administrateur, a exercé 3 400 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE2012) au prix unitaire de 73,62 euros ;
- le 17 octobre 2014, M. Jérôme BAILLY, directeur général délégué, a cédé 940 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 25,30 euros ;
- le 2 décembre 2014,
 - M. Philippe ARCHINARD, administrateur, a cédé 1 370 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 28 euros ;
 - M. Jérôme BAILLY, directeur général délégué, a cédé 550 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 28 euros.

Depuis le 31 décembre 2014, les dirigeants et personnes mentionnées à l'article L.621-18-2 du Code monétaire et financier ont réalisés les opérations ci-après sur les titres de la Société :

- le 13 janvier 2015, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé 400 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 30,50 euros ;
- le 14 janvier 2015, M. Yann GODFRIN, directeur général délégué, a cédé 111 687 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 29,7951 euros ;
- le 15 janvier 2015,
 - M. Gil BEYEN, président directeur général, a cédé :
 - 8 684 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 29,0293 euros ; et
 - 25 316 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 29,7951 euros ;
 - M. Yann GODFRIN, directeur général délégué, a cédé :
 - 38 313 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 29,0293 euros ;

- le 20 février 2015, Monsieur Jérôme BAILLY, directeur général délégué, a cédé 300 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 27,60 euros ;
- le 27 février 2015, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a exercé 160 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE₂₀₁₂) au prix unitaire de 73,62 euros ;
- le 9 avril 2015, Monsieur Jérôme BAILLY, directeur général délégué, a cédé :
 - 300 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 26,08 euros ; et
 - 200 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 27,50 euros ;
- le 4 mai 2015, Monsieur Jérôme BAILLY, directeur général délégué, a cédé 1 000 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 32,50 euros ;
- le 22 mai 2015, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé 596 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 34,11 euros ;
- le 25 mai 2015, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé 404 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 34,5 euros ;
- le 27 mai 2015, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé 1 000 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 35 euros ;
- le 16 juillet 2015, Madame Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé 200 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 35,00 euros ;
- le 21 juillet 2015, Monsieur Jérôme BAILLY, directeur général délégué, a cédé 500 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 35,00 euros ;
- le 24 juillet 2015, Monsieur Jérôme BAILLY, directeur général délégué, a cédé 500 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 35,50 euros ; et
- le 7 août 2015, Madame Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a exercé 90 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE₂₀₁₂) au prix unitaire de 73,62 euros.

12 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

12.1 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 Middlenext, les Conseil d'Administration du 23 mai 2014 et du 31 août 2015, ont fixé les termes d'indemnités de départ et en cas de changement de contrôle consenties aux dirigeants mandataires sociaux (à savoir Messieurs Gil Beyen, Jérôme Bailly et Yann Godfrin).

Ces engagements prévoient :

- qu'en cas de départ de Monsieur Gil Beyen et/ou Monsieur Yann Godfrin 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),
 l'intéressé pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçues au cours des 12 mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat.
- qu'en cas de licenciement de Monsieur Jérôme Bailly pour quelque motif que soit, sauf faute grave ou lourde, l'intéressé pourra prétendre à une indemnité de licenciement égale à 6 mois de salaire fixe, augmentée de trois mois de salaire fixe supplémentaire par année de présence dans l'entreprise, dans la limite de 12 mois de salaire fixe, et sous réserve de dispositions conventionnelles plus favorables.

En outre, ces engagements prévoient que si dans les 12 mois suivant le changement de contrôle de la Société (caractérisé par l'acquisition de plus de 50 % des droits de vote) :

- Monsieur Gil Beyen et/ou Monsieur Yann Godfrin :
 - est révoqué, (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde telle que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation),
 - démissionne, à condition que cette démission résulte d'un refus de sa part d'une proposition par la Société, par son acquéreur ou par l'une de ses filiales d'une fonction avec moins de responsabilités et/ou moins de rémunération par rapport à la fonction exercée avant le changement de contrôle ; ou
- Monsieur Jérôme Bailly :
 - est licencié, sous réserve d'une faute grave ou lourde,
 - bénéficie d'une rupture conventionnelle homologuée de son contrat de travail que l'initiative soit celle de la société ou du salarié ;
 - démissionne, à condition que cette démission résulte d'une rétrogradation par la Société, par son acquéreur ou par l'une de ses filiales ou d'un refus de sa part d'une proposition d'emploi avec moins de responsabilités et/ou moins de rémunération par rapport à l'emploi exercé avant le changement de contrôle ;

le dit intéressé pourra prétendre à une indemnité forfaitaire égale à 12 fois sa rémunération mensuelle moyenne calculée sur la base des rémunérations perçues (rémunération variable comprise) pendant les 12 mois précédents son départ.

Les décisions du Conseil d'Administration du 31 août 2015 prises dans le cadre de la procédure des conventions et engagements réglementés prévue par la loi « TEPA » ont été publiées dans leur intégralité sur le site Internet de la Société. Les engagements seront approuvés par l'Assemblée Générale des actionnaires 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 et des indemnités en cas de changement de contrôle était 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 :

- 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.

13 SALARIES

13.1 Effectifs

13.1.1 Expérience et fonctions des principaux managers

- **Eric Soyer, Directeur Financier et Directeur des Opérations :**

Eric Soyer compte plus de 20 années d'expérience à des postes de direction dans les fonctions financières et opérationnelles de sociétés publiques et privées, nouvelles comme établies. Au cours des huit dernières années, il a été Directeur financier de la société EDAP-TMS, cotée au NASDAQ et basée à Lyon, spécialisée dans les ultrasons thérapeutiques, où il était en charge des fonctions administratives et financières, des relations avec les investisseurs, des affaires juridiques et des ressources humaines. Durant ses trois dernières années chez EDAP-TMS, il a également été Directeur général de la filiale française du groupe, responsable de la R&D, de la production et de la distribution pour la France, l'Amérique du Sud et l'EMEA. Auparavant, il a occupé les fonctions de Directeur financier et de Directeur des systèmes d'information d'un leader français des maisons de retraite et des établissements de soins de suite, et de Directeur financier et Directeur juridique d'une grande société d'assurances française. Il a débuté sa carrière en qualité de contrôleur financier au sein le Groupe Michelin. M. Soyer a obtenu un Executive M.B.A. à HEC Paris, un M.B.A. de l'Université du Kansas aux Etats-Unis et est diplômé de l'ESC Clermont en France.

- **Iman El Hariry, Directeur Médical :**

Iman El-Hariry, M.D., Ph.D., est oncologue et compte plus de 15 années d'expérience en développement de produits dans l'industrie biopharmaceutique. Elle a notamment exercé les fonctions de VP Clinical Research chez Syntha Pharmaceuticals (Boston), Global Head Oncology chez Astellas APGD (Chicago) et Group Director Clinical Oncology chez GSK (Londres). Elle a mené avec succès le développement et l'obtention des autorisations réglementaires de différents produits en Europe et aux Etats-Unis.

L'expérience et les fonctions des autres principaux managers sont décrites à la section 10.1.2 ci-dessus.

13.1.2 Répartition des effectifs

L'effectif de la Société compte 45 personnes ETP (équivalent temps plein) au 30 juin 2015.

- 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%
2014	38	+ 5%

Source : liasses fiscales, tableau 2058-C « renseignements divers »

– Répartition par pôle d'activité

Au 30 juin 2015, l'effectif de la société (incluant les dirigeants) était réparti selon les pôles suivants :

Départements	Effectif
Business & Competitive Intelligence	3
Affaires cliniques	4
Finance	2
Juridique	3
Administratif	2
Relations Publiques / Investisseurs	1
Production	12
Assurance Qualité	3
Préclinique	13
Réglementaire	2
Total général	45

– Répartition par statut

Au 30 juin 2015, l'effectif de la société (incluant les dirigeants) était réparti selon les statuts suivants :

Statut	Nombre
Cadres	24
Non cadres	21
Total général	45

13.2 Participation des mandataires sociaux

Sur la base de la composition du capital et des éléments dilutifs existants à la date de la présente actualisation, les participations détenues par les mandataires et les dirigeants mandataires sociaux peuvent être résumées comme suit :

	Nombre d'actions	% capital **	% droits de vote	Nature des bons	Date de création et nombre de bons	Nombre de bons attribués	Nombre de bons exercés	Nombre de bons restant à exercer	Prix d'exercice en € par action nouvelle souscrite***	Date maximale d'exercice	Nombre max d'actions lié au nombre de bons restant à exercer	Stocks options
Gil Beyen*	-	-	-	BSPCE ₂₀₁₂	21/05/12 création de 11263 bons	11263	3400	7863	7,362	20/05/20	78 630	N/A
				BSPCE ₂₀₁₄	22/01/14 création de 6000 bons	6000	0	6000	12,25	22/01/24	60 000	N/A
Yann Godfrin *	142 990	2,07%	3,29%	BSPCE ₂₀₁₂	21/05/12 création de 7508 bons	7508	0	7508	7,362	20/05/20	75 080	N/A
				BSPCE ₂₀₁₄	22/01/14 création de 3000 bons	3000	0	3000	12,25	22/01/24	30 000	N/A
Philippe Archinard *	8 000	0,12%	0,09%	BSA ₂₀₁₂	21/05/12 création de 11263 bons	2554	1837	717	7,362	20/05/20	7170	N/A
GALENOS *	4 500	0,07%	0,05%			1288 ⁽¹⁾ 1717	1288 ⁽¹⁾ 500	0 ⁽¹⁾ 1217			0 ⁽¹⁾ 12170	
Martine Ortin George*	-	-	-			1217	0	1217			12170	
Hilde Windels*	-	-	-			1217	0	1217			12170	
Luc Dochez	-	-	-			867	0	867			8670	
Jérôme Bailly*	1 000	0,01%	0,01%			BSPCE ₂₀₁₂	21/05/12	1458			600	
				BSPCE ₂₀₁₄	22/01/14	800	0	800	12,25	22/01/24	8 000	N/A

* cf. détails des fonctions exercées à ce jour dans le Chapitre 10 - Organes d'administration et de direction

** Actions tenues au nominatif

**** Sur délégation de l'Assemblée Générale

***** un bon donne droit à 10 actions nouvelles

⁽¹⁾ Attribués à Sven Andréasson, représentant de GALENOS au Conseil d'administration de la Société

14 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

14.1 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. A la connaissance de la Société, il n'existe aucun autre actionnaire détenant directement ou indirectement, seul ou de concert, plus de 5% du capital ou des droits de vote.

L'actionnariat de la Société au 31 décembre 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	14,79%	21,46%	1 018 212	
RECORDATI ORPHAN DRUGS	6,26%	5,20%	431 034	
GODFRIN YANN	4,26%	7,07%	292 990	
GOINEAU PIERRE-OLIVIER	3,83%	6,36%	263 490	
HOLDING ENTREPRISE ET PATRIMOINE ¹	0,75%	1,24%	51 530	
Autres actionnaires au nominatif dont la détention du capital est inférieure ou égale à 0,5%	1,66%	1,85%	114 513	
TITRES AU PORTEUR	Détention par la Société dans le cadre du programme de rachat ²	0,07%	0,00%	4 500
	AUTRES TITRES AU PORTEUR	68,38%	56,77%	4 706 492
TOTAL	100,00%	100,00%	6 882 761	

¹Fonds gérés par IDINVEST PARTNERS

² cf. Section 3.8.9 du Rapport Financier Annuel

L'actionnariat de la Société au 31 octobre 2015 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	16,62% ¹	24,94%	1 147 522	
RECORDATI ORPHAN DRUGS	6,24%	9,93%	431 034	
GODFRIN Yann	2,07%	3,29%	142 990	
GOINEAU Pierre-Olivier	1,45%	2,30% ⁻	100 000	
IDINVEST Partners	4,82% ²	4,42%	332 366	
Actionnaires au nominatif dont la détention du capital est inférieure ou égale à 0,5%	1,21%	1,38%	82 543	
TITRES AU PORTEUR	Détention par la Société dans le cadre du programme de rachat	0,03%	0,00%	2 500
	Autres actionnaires au porteur ³	67,56%	53,71%	4 664 086
TOTAL	100,00%	100,00%	6 903 041	

¹Dont, sur la base des dernières informations reçues dans le cadre des déclarations de franchissement de seuils, 1,87% au porteur.

² Dont, sur la base des dernières informations reçues dans le cadre des déclarations de franchissement de seuils, 4,07% au porteur

³ Dont Baker Bros, qui détient sur la base des dernières informations reçues dans le cadre des déclarations de franchissement de seuils, 674.027 actions au porteur représentant un pourcentage en capital et en droits de vote de 9,76% et 7,76% respectivement.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014, la Société a reçu les franchissements de seuil suivants :

- le 13 février 2014, par suite d'une cession d'actions :
 - le seuil de 5% du capital et des droits de vote à la baisse de Ardian France (FCPR Axa Venture Funds IV). A cette date Ardian France ne détenait plus aucune action de la Société ;
 - Le seuil de 20% du capital et des droits de vote à la baisse de Idinvest Partners. A cette date Idinvest Partners détenait 989 543 actions représentant 17,80% du capital et des droits de vote ;
- le 28 février 2014 par suite d'une diminution du nombre total de droits de vote de la Société,
 - le seuil de 25% des droits de vote en hausse de Auriga Partners (FCPR Auriga Ventures III). A cette date Auriga Partners détenait 1 147 522 actions représentant 20,64% du capital et 27,12% des droits de vote ;
 - le seuil de 15% des droits de vote à la baisse de Idinvest Partners. A cette date Idinvest Partners détenait 989 543 actions représentant 17,80% du capital et 14,80% des droits de vote ;
- le 2 octobre 2014 par suite d'une cession d'actions sur le marché, le seuil de 15% du capital à la baisse de Idinvest Partners. A cette date Idinvest Partners détenait 813 400 actions représentant 14,61% du capital et 12,30% des droits de vote ;
- par suite d'une augmentation de capital de la Société (Prospectus au visa de l'AMF n° 14-566 du 23 octobre 2014) :
 - le 23 octobre 2014 :
 - le seuil de 10% des droits de vote à la baisse de Idinvest Partners. A cette date Idinvest Partners détenait 704 599 actions représentant 10,24% du capital et 9,09% des droits de vote ;
 - le seuil de 5% des droits de vote et du capital à la hausse de Baker Bros Advisors. A cette date Baker Bros détenait 674 027 actions représentant 9,79% du capital et 8,10% des droits de vote ;
 - le seuil de 5% du capital à la baisse de M. Yann Godfrin . A cette date M. Yann Godfrin détenait 292 990 actions représentant 4,26% du capital et 7,05% des droits de vote.
 - le 28 octobre 2014 :
 - le seuil de 25% des droits de vote à la baisse et de 20% du capital à la baisse de Auriga Partners (FCPR Auriga Ventures III). A cette date Auriga Partners détenait 1 147 522 actions représentant 16,67% du capital et 22,95% des droits de vote ;
- Le seuil de 10% du capital à la baisse de Idinvest Partners le 27 octobre 2014 par suite d'une cession d'actions. A cette date Idinvest Partners détenait 687 687 actions représentant 9,99% du capital et 8,89% des droits de vote ;

Depuis le 31 décembre 2014, la Société a reçu les déclarations de franchissement de seuils suivantes :

- Le seuil de 5% des droits de vote à la baisse de M. Yann Godfrin le 14 janvier 2015 par suite de cession d'actions ERYTECH Pharma sur le marché. A cette date, M. Yann Godfrin détenait 142.990 actions représentant 2,08% du capital et 3,45% des droits de vote ;
- Le seuil de 5% des droits de vote à la baisse de M. Pierre-Olivier GOINEAU le 6 mai 2015 par suite d'une augmentation du nombre total de droits de vote de la Société. A cette date, M. Pierre-Olivier GOINEAU détenait 212 000 actions représentant 3,08% du capital et 4,28% des droits de vote ;
- Le seuil de 5% des droits de vote à la baisse de Idinvest Partners le 19 mai 2015 par suite d'une augmentation du nombre total de droits de vote de la Société. A cette date, Idinvest Partners détenait 377.582 actions représentant 5,48% des actions et 4,91% des droits de vote.
- Le seuil de 5% des droits de vote à la baisse de Idinvest Partners le 28 mai 2015 par suite d'une cession d'actions du nombre total de droits de vote de la Société. A cette date, Idinvest Partners détenait 334.473 actions représentant 4,86% des actions et 4,2% des droits de vote.

14.2 Actionnaires significatifs non représentés au Conseil d'Administration

A la date de l'Actualisation, trois actionnaires significatifs, à savoir Auriga Ventures III, Recordati Orphan Drugs, Baker Bros et M. Pierre-Olivier GOINEAU ne sont pas représentés au Conseil d'Administration.

14.3 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 vote double.

Un droit de vote double est toutefois attribué dans les conditions légales à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il est justifié 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.

15 INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

15.1 Capital social

15.1.1 Montant du capital souscrit

A la date de la présente actualisation, le capital social, entièrement libéré, s'élève à 690.953,10 euros, divisé en 6.909.531 actions ordinaires de 0,10 euro de valeur nominale chacune, toutes de même catégorie.

15.1.2 Acquisition par la Société de ses propres actions

L'Assemblée générale mixte des actionnaires de la Société réunie le 23 juin 2015 a modifié comme suit l'autorisation donnée au Conseil d'administration par l'Assemblée générale mixte du 17 juin 2014 de 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'AMF.

Nombre maximum d'actions pouvant être rachetées : 5 % du nombre d'actions composant le capital social de la Société à la date de réalisation de ces achats tel que calculé conformément aux dispositions législatives et réglementaires applicables, étant toutefois précisé que le nombre maximal d'actions détenues après ces achats 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'AMF 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'AMF, 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 huitième 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'AMF.

Prix d'achat maximum : quatre-vingt-dix (90) euros (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 2014, 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.

	1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2014	1^{er} janvier 2015 au 31 octobre 2015
Titres achetés	167 345	52 181
Valeur nominale de l'action	0,10 euros	
Cours moyen de l'action	19,487 euros	28,239 euros
Montant total versés pour l'acquisition des titres	3 261 099,75 euros	1 473 538,94 euros
Titres vendus	215 780	54 181
Valeur nominale de l'action	0,10 euros	
Cours moyen de l'action	18,129 euros	28,378 euros
Montant total perçus pour la cession des titres	3 911 775,10 euros	1 537 537,31

Le montant des frais de négociation s'élève pour l'exercice 2014 à 7 223,09 euros et à 3 011,23 euros depuis le 1^{er} janvier 2015.

Au 31 décembre 2014, la Société détenait 4 500 actions ERYTECH, évaluées à 125 100 euros (0,07% du capital social), réduit à 2 500 actions au 31 octobre 2015 (0,03% du capital social).

15.1.3 Autres titres donnant accès au capital

L'ensemble des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en circulation à la date du 31 octobre 2015, est décrit dans le tableau ci-après.

		BSPCE₂₀₁₂	BSA₂₀₁₂	BSPCE₂₀₁₄	BSA₂₀₁₄
Date d'assemblée		21 mai 2012		02 avril 2013	02 avril 2013
Nombre total de bons de souscription que la société est autorisée à émettre		45.050		19.500	3.000
Nombre total de bons de souscription attribués		44.547		14.500	3000
Nombre de bons exercés		13.720		140	0
Nombre de bons non encore exercés		30.828		14.360	3.000
Nombre maximal d'actions restant à émettre		308.280		143.600	30.000
<i>Dont le nombre maximal d'actions pouvant être attribués à :</i>	<i>Y. GODFRIN</i>	75.080		30.000	0
	<i>P.O GOINEAU</i>	75.080		10.000	0
	<i>G. BEYEN</i>	78.630		60.000	0
Nombre d'actions émises		137.200		1400	0
Point de départ d'exercice des bons de souscription		21-mai-12		1-avril-2015	1-avril-2015
Date d'expiration des bons de souscription		20 mai 2020		22 janvier 2024	22 janvier 2024
Prix de souscription des bons		0,00 euros		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	BSA ₂₀₁₄
Nombre de bons que la société est autorisée à émettre	45.050		19.500	3.000
Nombre maximal de bons non encore exercés	30.827		14.360	3.000
Nombre de bons attribués	33.787	10.760	14.500	3.000
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) 		<p>Les BSPCE₂₀₁₄ et BSA₂₀₁₄ 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) bons <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>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 bons feront l'objet de demandes périodiques d'admission aux négociations sur le marché réglementé NYSE Euronext.</p>	

	<p>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.</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 au 31 octobre 2015	137.200	1400	0
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être émises*	308.270	143.600	30.000
Dilution maximale en actions et % issue de l'exercice des bons	536.900 actions soit une dilution maximale d'environ 7,80 %*		

* Sur la base de l'exercice de tous les instruments dilutifs, (à savoir les BSA et BSPCE) et du nombre d'actions en circulation au 31/10/2015, soit 6.903.041

A la date de l'Actualisation, il n'existait 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.

15.1.4 Capital autorisé non émis

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 Conseil d'administration a utilisé cette délégation :

- lors de sa réunion du 17 juillet 2014 et a procédé à l'attribution de 1 000 BSA₂₀₁₂ et de 13 176 BSPCE₂₀₁₂ aux principaux cadres et mandataires sociaux de la Société ;

- lors de sa réunion du 29 avril 2015 et a procédé à l'attribution de 2 150 BSA₂₀₁₂ aux membres indépendants du Conseil d'administration de la Société.

L'assemblée générale mixte de la Société en date du 2 avril 2013 a, dans sa vingt-cinquième résolution, délégué sa compétence au Conseil d'administration à l'effet d'émettre des actions et des valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme à des actions ordinaires de la Société existantes ou à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription par offre visée au II de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier.

Le Conseil d'administration a utilisé cette délégation :

- lors de sa réunion du 22 janvier 2014 et a procédé à l'émission de 22 500 BSPCE₂₀₁₄ au bénéfice des principaux cadres et mandataires sociaux de la Société ;
- lors de sa réunion du 4 décembre 2014 pour procéder à la transformation de 3 000 BSPCE₂₀₁₄ en 3 000 BSA₂₀₁₄ au bénéfice du directeur médical de sa filiale ERYTECH Pharma Inc. ;
- lors de sa réunion du 23 juin 2015 et a attribué 3 000 BSA₂₀₁₄ au directeur médical de sa filiale ERYTECH Pharma Inc. et 2.500 BSPCE₂₀₁₄ aux salariés de la Société ;
- lors de sa réunion du 31 août 2015 et a attribué 3585 BSA₂₀₁₂ aux membres du Conseil d'administration.

Au 31 octobre 2015, il restait 5.503 bons à attribuer et 48.187 bons attribués non exercés soit un total de 53.690 bons à exercer.

L'assemblée générale des actionnaires en date du 23 juin 2015 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.

Date de l'Assemblée Générale	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	Durée	Utilisation	Montant maximal nominal restant
23/06/2015	Augmentation de capital en vue de rémunérer des apports en nature, consentis en dehors d'une offre publique d'échange (9 ^{ème} résolution)	68 827,61 €		26 mois 23/08/2017	Néant	68 827,61 €
23/06/2015	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières de donnant accès à des actions ordinaires avec maintien du droit préférentiel de souscription (10 ^{ème} résolution)	1 000 000 € 80 000 000 € (titres de créance)		26 mois 23/08/2017	Néant	1 000 000 € 80 000 000 € (titres de créance)
23/06/2015	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 de bénéficiaires* (11 ^{ème} résolution)	500 000 € 80 000 000 € (titres de créance)		18 mois 23/12/2016	Néant	500 000 € 80 000 000 € (titres de créance)
23/06/2015	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 de bénéficiaires* (12 ^{ème} résolution)	100 000 € 80 000 000 € (titres de créance)		18 mois 23/12/2016	Néant	100 000 € 80 000 000 € (titres de créance)
23/06/2015	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 de bénéficiaires** (13 ^{ème} résolution)	5% du capital social de la Société		18 mois 23/12/2016	Néant	5% du capital social de la Société

23/06/2015	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 voie d'offre au public (14 ^{ème} résolution)	500 000 € dans la limite de 1 000 000 €*** 80 000 000 € (titres de créance)		26 mois 23/08/2017	Néant	500 000 €
23/06/2015	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 (15 ^{ème} résolution)	20% du capital social (par période de 12 mois) dans la limite de 1 000 000 € *** 80 000 000 € (titres de créance)	1 000 000 €	26 mois 23/08/2017	Néant	20% du capital social
23/06/2015	Augmentation du nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans suppression du droit préférentiel de souscription (17 ^{ème} résolution)	Limitée à 15 % de l'émission initiale en application des 11 ^{ème} , 12 ^{ème} et 13 ^{ème} résolutions de l'assemblée générale du 23 juin 2015		18 mois 23/12/2016	Néant	
23/06/2015		Limitée à 15 % de l'émission initiale en application des 10 ^{ème} , 14 ^{ème} et 15 ^{ème} résolutions de l'assemblée générale du 23 juin 2015		26 mois 23/08/2017	Néant	
23/06/2015	Augmentation du nombre de titres par émission d'actions ordinaires et de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires en cas d'offre publique d'échange initiée par la Société (18 ^{ème} résolution)	1 000 000 € (s'imputant sur le plafond fixé à la 14 ^{ème} et 15 ^{ème} Résolution de l'Assemblée Générale en date du 23/06/2015)		26 mois 23/08/2017	Néant	1 000 000 €
23/06/2015	Augmentation de capital social par incorporation de réserves, bénéfices ou primes (20 ^{ème} résolution)	1 000 000 €		26 mois 23/08/2017	Néant	1 000 000 €
23/06/2015	Autorisation à l'effet de consentir des options de souscription et/ou d'achat d'actions en faveur des membres du personnel et/ou des mandataires sociaux de la Société et des sociétés du groupe ERYTECH PHARMA (21 ^{ème} résolution)	5% du capital social		38 mois 23/08/2018	Néant	5% du capital social

23/06/2015	Autorisation à l'effet de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre (22 ^{ème} résolution)	5% du capital social	38 mois 23/08/2018	Néant	5% du capital social
------------	--	----------------------	-----------------------	-------	----------------------

* Personne(s) physique(s) ou morale(s) de droit français ou de droit étranger investissant de manière habituelle dans des valeurs propres aux domaines de la santé.

**Mandataires sociaux et salariés de la Société ainsi que les personnes liées par un contrat de service ou de consultant à la Société.

*** Dans la limite d'un plafond nominal global de 1 000 000 € s'agissant du montant nominal maximum des augmentations de capital et de 80 000 000 € s'agissant du montant nominale maximum des titres de créances.

15.1.5 Évolution du titre

L'évolution du titre de la Société au 30 octobre 2015 et depuis la première cotation des actions de la Société sur la marché réglementé de NYSE Euronext à Paris peut être résumé dans le tableau ci-dessous :

Depuis la cotation

cours le plus haut	mercredi 4 août 2015	40,20 €	soit pour	6.896.791	titres	une valorisation de	277,2 m€
cours au	vendredi 30 octobre 2015	29,52€	soit pour	6.903.041	titres	une valorisation de	203,8 m€
cours le plus bas	lundi 16 décembre 2013	8,58 €	soit pour	5 548 112	titres	une valorisation de	47,6 m€
			nombre de titres échangés :	20 804 073			

2013

cours le plus haut	mardi 7 mai 2013	12,07 €	soit pour	5 539 952	titres	une valorisation de	66,9 m€
cours le plus bas	lundi 16 décembre 2013	8,58 €	soit pour	5 548 112	titres	une valorisation de	47,6 m€
			nombre de titres échangés :	864 643			

2014

cours le plus haut	mercredi 1 octobre 2014	34,97 €	soit pour	5 584 272	titres	une valorisation de	195,3 m€
cours le plus bas	jeudi 2 janvier 2014	10,16 €	soit pour	5 558 952	titres	une valorisation de	56,5 m€
			nombre de titres échangés :	10 114 646			

2015

cours le plus haut	mardi 4 août 2015	40,20 €	soit pour	6.896.791	titres	une valorisation de	277,2 m€
cours le plus bas	mardi 3 février 2015	25,20 €	soit pour	6 882 761	titres	une valorisation de	173,4 m€
			nombre de titres échangés :	9 824 784			

16 CONTRATS IMPORTANTS

16.1.1 Accords de partenariat

16.1.1.1 ERYTECH / Groupe Teva

Le 28 mars 2011, ERYTECH a signé un accord de commercialisation et de licence exclusive 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 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, ERYTECH a accordé au Groupe Teva une licence exclusive pour soumettre la demande d'autorisation du candidat-médicament en Israël et en assurer la commercialisation et la distribution à long terme dans ce pays. ERYTECH est responsable de la fabrication et du transport du produit directement auprès du consommateur. Le Groupe Teva est responsable de toutes les démarches réglementaires et de commercialisation et a convenu de rembourser à ERYTECH une partie de ses dépenses de transport. ERYTECH ne s'attend pas à ce que le Groupe Teva recherche l'approbation réglementaire en Israël tant que l'autorisation de commercialisation n'a pas été délivrée pour GRASPA[®] dans l'Union Européenne.

Aux termes de cet accord, ERYTECH a reçu une avance de paiement de 40 000€ à la signature du contrat et pourra recevoir jusqu'à 45 000€ en paiements d'étapes en cas de réalisation d'étapes réglementaires spécifiques ainsi qu'une partie des bénéfices du Groupe Teva si ce dernier étend ses droits de distributions à d'autres indications. ERYTECH recevra la moitié du produit du total des ventes de GRASPA[®] en Israël, calculé selon les termes prévus dans l'accord. L'accord est prévu pour une durée initiale de dix ans et sera automatiquement renouvelé pour cinq années successives à moins que les parties ne fassent parvenir, dans un délai de six mois, un préavis de non-renouvellement. La résiliation anticipée de l'accord pourra être demandée par une partie dans l'hypothèse d'une cession de contrôle de l'autre partie.

16.1.1.2 ERYTECH/ Orphan Europe (Groupe Recordati)

Le 23 novembre 2012, ERYTECH a signé un accord de commercialisation et de licence exclusive 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.

Aux termes de cet accord, ERYTECH est responsable de l'obtention de l'approbation réglementaire de GRASPA[®] pour le traitement de la LAL au sein de l'Union Européenne et Orphan Europe est responsable des démarches réglementaires pour les 11 pays qui ne sont pas des Etats Membres de l'Union Européenne. De plus, Orphan Europe demandera l'autorisation de mise sur le marché de GRASPA[®] pour le traitement de LAM dans les 38 pays d'Europe. Si GRASPA[®] obtient cette autorisation de mise sur le marché, Orphan Europe sera responsable avec l'aide de la Société de l'obtention des approbations réglementaires en matière de prix et de remboursement. Orphan Europe a accepté, à ses frais, de déployer des efforts commerciaux raisonnables pour commercialiser et promouvoir GRASPA[®] après qu'il ait été approuvé. ERYTECH a convenu de déployer des efforts commerciaux raisonnables pour fabriquer

et livrer GRASPA® dans les quantités demandées par Orphan Europe, sur la base des prévisions qu'Orphan Europe transmettra à ERYTECH. ERYTECH est responsable de la livraison de GRASPA® directement aux consommateurs.

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 réalisées par Orphan Europe avec GRASPA®, pour un total jusqu'à 45% du prix de vente.

La Société a accordé à Orphan Europe un droit de première négociation pour la commercialisation de GRASPA® dans des indications supplémentaires, en plus de la LAL et de la LAM en Europe, et pour la commercialisation de GRASPA® pour toutes les indications dans d'autres territoires tels que la Turquie, la Russie, des Etats spécifiques du Moyen-Orient et dans toute l'Afrique. Orphan Europe a accepté de ne pas être impliquée dans le développement et la commercialisation de tout produit concurrent contenant de L-asparaginase pour le traitement de la LAL et de la LAM.

La durée de l'accord varie selon les pays. Pour les Etats-Membres de l'Union Européenne, la durée est de dix ans à partir de la date d'autorisation de mise sur le marché de GRASPA® pour le traitement de la LAL, et sera automatiquement prolongée de 10 ans à partir de la date de l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la LAM si elle intervient avant fin 2019. Pour les pays qui ne font pas partie de l'Union Européenne, la durée est de 10 ans à partir de la date de l'autorisation de mise sur le marché de GRASPA® pour le traitement soit de la LAL ou de la LAM, sans qu'elle ne puisse s'étendre à plus de trois ans après l'expiration du terme pour les Etats-Membres de l'Union Européenne. A l'échéance du contrat, Orphan Europe est en droit de demander un renouvellement additionnel de 10 ans tant qu'il est en conformité avec les termes de l'accord. Si la Société refuse de renouveler l'accord dans des circonstances spécifiques la Société pourrait être soumise à des pénalités financières telles que prévues dans l'accord. De plus, l'accord prévoit qu'Orphan Europe peut automatiquement résilier le contrat, exiger le remboursement de certaines dépenses et réduire les paiements d'étapes dans l'hypothèse où la propriété intellectuelle pour laquelle la Société lui a accordé une licence est réputée invalide.

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'introduction en bourse sur le marché réglementé d'Euronext Paris (*voir également la Section 18.1 du Document de Référence 2014*).

16.1.2 ERYTECH/ medac

ERYTECH et medac, société allemande, ont conclu deux contrats d'approvisionnement exclusif en asparaginase destinée à la fabrication d'ERY-ASP/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 ERY-ASP/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 de l'Actualisation). 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 amenée à s'abstenir de toute forme de promotion d'ERY-ASP/GRASPA® si celui-ci était fabriqué à partir d'une nouvelle formulation d'asparaginase, enregistrée et commercialisée avant ERY-ASP/GRASPA® en première intention. Il est précisé que l'éventuelle restriction en matière de commercialisation 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'ERY-ASP par un médecin et sa vente par ERYTECH

Il est rappelé que ERY-ASP/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

commercialisation. La Société pourrait envisager de fabriquer ERY-ASP/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 candidats-médicaments d'ERYTECH.

17 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires de l'Actualisation et du Document de Référence 2014 sont disponibles sans frais au siège social de la Société, Bâtiment Adénine, 60 avenue Rockefeller, 69008 Lyon, France. L'Actualisation et le Document de référence 2014 peuvent également être consultés 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).

18 TABLE DE CONCORDANCE DE L'ACTUALISATION DU DOCUMENT DE REFERENCE

(Annexe 1 du Règlement européen 809/2004 du 29 avril 2004)

INFORMATIONS	Document de Référence 2014 Pages	Actualisation Pages
1. PERSONNES RESPONSABLES		
1.1 Responsable du document de référence	11	6
1.2 Attestation de la personne responsable	11	6
1.3 Responsables de l'information financière	11	
2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES		
2.1 Commissaires aux comptes titulaires	12	
2.2 Commissaires aux comptes suppléants	12	
2.3 Attestation des honoraires versés aux contrôleurs légaux	13	
3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	14-15	7-8
4. FACTEURS DE RISQUES	16-37	
4.1 Risques opérationnels	16-22	54-62
4.2 Risques stratégiques	23-26	62-67
4.3 Risques juridiques	27	
4.4 Risques réglementaires	27-29	67-70
4.5 Risques financiers	29-30	70-71
4.6 Risques sociaux et fiscaux	31	
4.7 Risques de marché	32-34	
4.8 Risque de volatilité	34	
4.9 Assurance et couverture des risques	34-37	
4.10 Faits exceptionnels et litiges	37	

5. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE		
5.1 Histoire et évolution de la société	38-43	
5.1.1 Raison sociale, nom commercial et siège social de la Société	38	
5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de la Société	38	
5.1.3 Date de constitution, durée et transformation de la Société	38	
5.1.4 Forme juridique de la Société et législation applicable	38	
5.1.5 Exercice social	38	
5.1.6 Historique	38-43	
5.2 Investissements	44	
5.2.1 Principaux investissements réalisés depuis 2013	44	
5.2.2 Principaux investissements en cours de réalisation	44	
5.2.3 Principaux investissements envisagés	44	
6. APERCU DES ACTIVITES	45-81	72-117
7. ORGANIGRAMME	81	118
8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS		
8.1. Propriété immobilière	81-82	119
8.2. Contraintes environnementales pouvant influencer l'utilisation des immobilisations	82	
9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE		11-14
9.1. Présentation générale	83	
9.2. Comparaison des deux derniers exercices	83-86	
9.3 Dépenses non déductibles fiscalement	86	
9.4 Analyse du bilan	87	

10. TRESORERIE ET CAPITAUX		11-14
10.1. Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement de la Société	89-90	
10.2. Flux de trésorerie	90-91	
10.3. Informations sur les conditions d'emprunt et la structure de financement	91	
10.4. Restriction à l'utilisation des capitaux	92	
10.5. Sources de financement nécessaires à l'avenir	92	
11. RECHERCHES ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES		
11.1 L'activité de recherche et développement	93	
11.2 Propriété intellectuelle	93	
11.2.1 Brevets	93-97	120-124
11.2.2 Marques	97-101	124-128
11.2.3 Noms de domaine	101	128
12. INFORMATION SUR LES TENDANCES		
12.1. Principales tendances depuis la fin du dernier exercice	102	
12.2. Tendances connues, incertitudes, demandes d'engagement ou événements raisonnables susceptibles d'influer sur les perspectives de la Société	102	
13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DE BENEFICES	102	
14. ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION		
14.1. Dirigeants et Administrateurs	103-107	
14.1.4 Composition du Conseil d'administration	108	129-130
14.1.2 Composition de la Direction Générale		
14.1.3 Autres Mandats sociaux		
14.1.4 Expérience des organes d'administration et de direction		130-132
14.2. Conflits d'intérêts potentiels et accords		

15. REMUNERATION ET AVANTAGES		
15.1. Rémunérations et avantages en nature attribués pour le dernier exercice clos aux mandataires sociaux de la Société	109-116	
15.2. Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraite ou d'autres avantages	117	
15.3 Bons de souscription d'actions, bons de souscriptions de part de créateurs d'entreprises ou autres titres donnant accès au capital attribués aux administrateurs et dirigeants	117	
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	117-118	133-134

16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION		
16.1. Echéance du mandat des administrateurs	119	
16.2. Contrats de service liant les membres du Conseil d'administration et de la Direction Générale de la Société	119	
16.3. Gouvernement d'entreprise, Contrôle Interne, Gestion des risques	119-131	
16.4. Eléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique		
16.4.1. Structure du capital de la société	131	
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	131	
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	131-132	
16.4.4. Liste des détenteurs de tous titres comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci	132	
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	132	
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	132	
16.4.7. Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil d'administration ainsi qu'à la modification des statuts	132	
16.4.8. Pouvoirs du conseil d'administration, en particulier l'émission ou le rachat d'actions	132	
16.4.9. Accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société	132	
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 raison d'une offre publique	132-133	135-136

17. SALARIES		
17.1. Effectifs		
17.1.1. Organigramme fonctionnel	134	
17.1.2. Expérience et fonctions des principaux managers	134	137
17.1.3. Répartition des effectifs	134	137-138
17.1.4. Gestion des ressources humaines	135	
17.1.5. Organisation du temps de travail	136	
17.2. Participations des mandataires sociaux	136	139
17.3. Participation des salariés de la société non mandataires sociaux	136	
17.4 Contrat d'intéressement	137	
18. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES		
18.1. Répartition du capital et droits de vote	137-139	140-141
18.2. Actionnaires significatifs non représentés au Conseil d'Administration	139	142
18.3. Droit de vote des actionnaires	139	142
18.4. Contrôle de la Société	140	
18.5 Pacte d'actionnaires	140	
18.6 Concerts	140	
18.7 Accords susceptibles d'entraîner un changement de contrôle	140	
19. OPERATION AVEC DES APPARENTES		
19.1 Opérations intra-groupe	141	
19.2 Opérations avec les apparentés	142-151	

20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE		
20.1. Comptes établis en normes IFRS pour l' exercice clos le 31 décembre 2014	152-183	
20.2. Comptes sociaux établis (normes françaises) pour les exercices clos le 31 décembre 2013 et 2014	184-214	
20.3. Rapport des commissaires aux comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2014	215-216	
20.4. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis pour l'exercice clos le 31 décembre 2014	217-218	
20.5. Dates des dernières informations financières	218	
20.6. Tableau des résultats des cinq derniers exercices (société ERYTECH PHARMA S.A., comptes sociaux selon les normes comptables française)	219	
20.7. Politique de distribution des dividendes	220	
20.8. Procédures judiciaires et d'arbitrage	220	
20.9. Changement significatif de la situation financière ou commerciale	220	
20.10 Exposé sur les résultats économiques et financiers (comptes sociaux selon les normes comptables françaises)	220-221	
20.11 Exposé sur les résultats économiques et financiers (comptes consolidés en normes IFRS)	221-222	
20.12 Affectation du résultat	222	
20.13 Dépenses somptuaires et charges non déductibles fiscalement	222	
20.14 Informations sur les délais de paiement	222	
20.15 Conventions réglementées	223	

21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES		
21.1. Capital social	224-232	
21.1.1. Montant du capital souscrit	224	143
21.1.2. Actions non représentatives du capital	224	
21.1.3. Acquisition par la Société de ses propres actions	224	143-144
21.1.4. Autres titres donnant accès au capital	225-227	145-147
21.1.5. Capital non autorisé émis	227-230	147-151
21.1.6. Capital de la société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option	231-232	
21.1.7. Evolution du capital	228-232	
21.1.8 Evolution du titre	232	151
21.2. Principales dispositions statutaires	233-240	
21.2.1. Objet social (article 3 des statuts)	233	
21.2.2. Administration et direction générale (article 17 à 24 des statuts)	233-236	
21.2.3. Droits, privilèges et restrictions attachées aux actions (article 9 à 16 des statuts)	236-238	
21.2.4. Actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires	238	
21.2.5. Assemblées générales (articles 26 à 30 des statuts)	238-240	
21.2.6. Clauses statutaires susceptibles d'avoir une incidence sur la survenance d'un changement de contrôle	240	
21.2.7. Franchissement de seuil statutaire	240	
21.2.8. Stipulations particulières régissant les modifications du capital social	240	

22. CONTRATS IMPORTANTS		
22.1 Contrats de partenariat et collaboratifs	241-244	
22.1.1 Contrats financés	241-243	
22.1.2 Accords de partenariat	243-244	152-153
22.2 Contrat de licence	245	
22.2.1 Erytech/National Institutes of Health (Nih)	245	
22.3 Contrat d’approvisionnement	245-246	
22.3.1 Erytech/Etablissement Français du Sang (EFS)	245	
22.3.2 Erytech/American Red Cross (Arc)	245	
22.3.3 Erytech/Medac	245	153-154
22.3.4 Autres contrats d’approvisionnement	246	
22.4 Contrats de sous-traitance	246	
22.4.1 Erytech/ American Red Cross (Arc)	246	
22.4.2 Autres contrats de sous-traitance	246	
23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D’EXPERTS ET DECLARATIONS D’INTERETS	247	
24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	248	155
25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	249	