

DOCUMENT DE
RÉFÉRENCE 2015



erytech



Société anonyme au capital de 792 461,10 euros

Siège Social : Bâtiment Adénine

60 Avenue Rockefeller

69008 LYON

479 560 013 RCS LYON

DOCUMENT DE REFERENCE 2015

CONTENANT LE

RAPPORT FINANCIER ANNUEL

ET LE RAPPORT DE GESTION



AUTORITÉ
DES MARCHÉS FINANCIERS

En application de son règlement général, notamment de l'article 212-13, l'Autorité des marchés financiers a enregistré le présent document de référence le 29 avril 2016 sous le numéro R.16-039. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF.

Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

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

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

TABLE DES MATIERES

TABLE DE CONCORDANCE	9
1 PERSONNES RESPONSABLES	12
1.1 Responsable du document de référence	13
1.2 Attestation de la personne responsable	13
1.3 Responsables de l'information financière	13
2 CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	14
2.1 Commissaires aux comptes titulaires	15
2.2 Commissaires aux comptes suppléants	15
2.3 Attestation des honoraires versés aux contrôleurs légaux	16
3 INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	17
4 FACTEURS DE RISQUES	19
4.1 Risques opérationnels	21
4.1.1 Risques liés au développement des produits	21
4.1.2 Risques liés à la nature particulière des produits	22
4.1.3 Risque lié au circuit de production	23
4.1.4 Risque lié aux capacités de production	23
4.1.5 Risque d'échec commercial	23
4.1.6 Risques liés aux ressources de vente, de marketing et de moyens de distribution	24
4.1.7 <i>Risques liés à sa capacité de pénétration des marchés étrangers</i>	25
4.1.8 Risque de dépendance vis-à-vis de ses distributeurs exclusifs du GRASPA®	26
4.1.9 Risque de dépendance vis-à-vis de son produit le plus avancé : ERY-ASP/GRASPA® ...	27
4.1.10 Risque d'échec du développement de sa plateforme ERYCAPS	27
4.1.11 Risques de dépendance à l'égard des collaborations scientifiques clef	27
4.1.12 Risques de conflit d'intérêts	28
4.1.13 Risques de dépendance vis-à-vis de sous-traitants et de fournisseurs de matières premières-clef	28
4.1.14 Risques liés à l'hygiène, la sécurité et à l'environnement	29
4.2 Risques stratégiques	30
4.2.1 Risque lié au personnel-clef	30
4.2.2 Risques liés à la non-atteinte d'objectifs clefs	30
4.2.3 Risques liés à la gestion de la croissance interne	31
4.2.4 Risques liés à la concurrence	31
4.2.5 Risques liés à la confidentialité des informations de la Société et de son savoir-faire	32
4.2.6 Risques liés à l'utilisation des systèmes d'information	32
4.2.7 Risques d'espionnage industriel	32
4.2.8 Risques spécifiques liés à l'utilisation de technologies appartenant à des tiers	33
4.2.9 Risques liés à la propriété intellectuelle	33

4.3	Risques juridiques	35
4.4	Risques réglementaires	36
4.4.1	Risques liés à l’environnement réglementaire.....	36
4.4.2	Risques liés à la réglementation sur la collecte d’échantillons humains	38
4.4.3	Risques liés à l’évolution des politiques de remboursement des soins de santé	38
4.4.4	Risques liés aux statuts réglementaires de la Société	39
4.5	Risques financiers	39
4.5.1	Risques liés aux pertes historiques et prévisionnelles	39
4.5.2	Risques liés aux financements complémentaires incertains	39
4.5.3	Risque de crise financière majeure	40
4.5.4	Risque de dilution.....	40
4.6	Risques sociaux et fiscaux	41
4.6.1	Risques liés au dispositif fiscal CIR.....	41
4.6.2	Risques liés à la fluctuation des taxes sur les médicaments	41
4.6.3	Risques liés aux modifications de la législation fiscale ou sociale	41
4.7	Risques de marché	43
4.7.1	Risque de liquidité.....	43
4.7.2	Risque de taux de change	43
4.7.3	Risque de taux d’intérêt.....	44
4.8	Risque de volatilité.....	44
4.9	Assurance et couverture des risques	45
4.10	Faits exceptionnels et litiges	48
5	INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE	49
5.1	Histoire et évolution de la Société	50
5.1.1	Raison sociale, nom commercial et siège social de la Société	50
5.1.2	Lieu et numéro d’enregistrement de la Société	50
5.1.3	Date de constitution, durée et transformation de la Société	50
5.1.4	Forme juridique de la Société et législation applicable	50
5.1.5	Exercice social.....	50
5.1.6	Historique	50
5.2	Investissements	56
5.2.1	Principaux investissements réalisés depuis 2014	56
5.2.2	Principaux investissements en cours de réalisation	56
5.2.3	Principaux investissements envisagés	56
6	APERÇU DES ACTIVITES	57
6.1	Présentation générale	58
6.2	Stratégie du Groupe	59
6.3	Avantages et atouts du Groupe	61
6.4	La technologie d’encapsulation d’ERYTECH.....	66

6.4.1	L’approche novatrice de l’encapsulation d’enzymes thérapeutiques	66
6.4.2	Procédé d’encapsulation industrialisé, automatisé et robuste	67
6.4.3	Production organisée aux Etats-Unis pour les essais cliniques à venir	68
6.5	Les leucémies aiguës : un besoin médical insatisfait important.....	68
6.5.1	Un cancer des cellules de la moelle osseuse.....	68
6.5.2	Un nombre croissant de patients dans le monde	70
6.5.3	Un taux de survie à 5 ans faible pour les adultes et les seniors	71
6.6	La L-asparaginase : un médicament décisif dans le traitement des leucémies aiguës	72
6.6.1	La prise en charge actuelle des patients atteints de leucémies aiguës	72
6.6.2	Le rôle essentiel de la L-asparaginase dans la rémission des patients.....	72
6.6.3	Les limites de l’administration directe de L-asparaginase	77
6.6.4	Le marché actuel de la L-asparaginase	78
6.7	ERY-ASP/GRASPA® : Un traitement innovant aux portes de la commercialisation dans la LAL.....	80
6.7.1	Une L-asparaginase encapsulée pour une efficacité et une sécurité d’emploi améliorées	80
6.7.2	Résultats cliniques obtenus et programmes cliniques en cours dans la leucémie aiguë....	82
6.7.3	Obtention du statut de médicament orphelin et ses avantages	87
6.7.4	Mise sur le marché de GRASPA®	88
6.7.5	Positionnement de GRASPA® sur le marché	88
6.8	Commercialisation de GRASPA® en Europe et en Israël	88
6.9	Développement d’ERY-ASP dans les leucémies aux Etats-Unis	90
6.10	Nouvelles indications potentielles d’ERY-ASP : Les tumeurs solides.....	91
6.11	Autres projets de développement ERYCAPS	93
6.12	Réglementations applicables au Groupe	94
7	ORGANIGRAMME	106
8	PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT	107
8.1	Propriétés mobilières et immobilières.....	108
8.2	Contraintes environnementales pouvant influencer l’utilisation des immobilisations.....	109
9	EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE	110
9.1	Présentation générale	111
9.2	Comparaison des deux derniers exercices.....	111
9.2.1	Formation du résultat opérationnel.....	111
9.3	Dépenses non déductibles fiscalement.....	114
9.4	Analyse du bilan.....	115
9.4.1	Actif	115
9.4.2	Passif	116
10	TRESORERIE ET CAPITAUX	118
10.1	Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement de la Société.....	119
10.2	Flux de trésorerie	120

10.3	Informations sur les conditions d’emprunt et la structure de financement	121
10.4	Restriction à l’utilisation des capitaux	122
10.5	Sources de financement nécessaires à l’avenir	122
11	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	123
11.1	L’activité de recherche et développement.....	124
11.2	Propriété intellectuelle	124
11.2.1	Brevets.....	124
11.2.2	Marques	129
11.2.3	Noms de domaine	135
12	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES.....	136
12.1	Principales tendances depuis la fin du dernier exercice.....	136
12.2	Tendance connue, incertitude, demande d’engagement ou événement raisonnable susceptible d’influer sur les perspectives de la Société	136
13	PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE.....	137
14	ORGANES D’ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	138
14.1	Dirigeants et Administrateurs	139
14.1.1	Composition du Conseil d’administration :.....	139
14.1.2	Composition de la Direction Générale :	141
14.1.3	Autres mandats sociaux.....	141
14.1.4	Expérience des organes d’administration et de direction	142
14.2	Conflits d’intérêts potentiels et accords	144
15	REMUNERATIONS ET AVANTAGES	145
15.1	Rémunérations et avantages en nature attribués pour le dernier exercice clos aux mandataires sociaux de la Société	146
15.2	Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraite ou d’autres avantages	154
15.3	Bons de souscription d’actions, bons de souscription de part de créateurs d’entreprises ou autres titres donnant accès au capital attribués aux administrateurs et dirigeants.	154
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	154
16	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D’ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....	156
16.1	Echéance du mandat des administrateurs.....	157
16.2	Contrats de service liant les membres du Conseil d’administration et de la Direction Générale à la Société.....	157
16.3	Gouvernement d’entreprise, Contrôle Interne et Gestion des risques.....	157
16.3.1	Certification ISO	159
16.3.2	Rapport du Président sur le contrôle Interne	160
16.4	Éléments susceptibles d’avoir une incidence en cas d’offre publique	170

17	SALARIES.....	173
17.1	Effectifs.....	174
17.1.1	Organigramme fonctionnel.....	174
17.1.2	Expérience et fonctions des principaux managers.....	174
17.1.3	Répartition des effectifs.....	174
17.1.4	Gestion des ressources humaines	176
17.1.5	Organisation du temps de travail.....	177
17.2	Participation des mandataires sociaux	177
17.3	Participation des salariés de la société non mandataires sociaux.....	178
17.4	Contrat d'intéressement	179
18	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	180
18.1	Répartition du capital et des droits de vote	181
18.2	Actionnaires significatifs non représentés au Conseil d'Administration	183
18.3	Droits de vote des actionnaires	183
18.4	Contrôle de la Société	183
19	OPERATIONS AVEC DES APPARENTES.....	185
19.1	Opérations intra-groupe	186
19.1.1	Convention de trésorerie.....	186
19.1.2	Convention inter-compagnie	186
19.2	Opérations avec les apparentés	186
19.2.1	Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées – Exercice clos le 31 décembre 2015	186
19.2.2	Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées – Exercice clos le 31 décembre 2014	195
20	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE.....	200
20.1	Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015.....	201
20.2	Comptes sociaux établis (normes françaises) pour l'exercice clos le 31 décembre 2015.....	236
20.3	Rapport des commissaires aux comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015	265
20.4	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis pour l'exercice clos le 31 décembre 2015	267
20.5	Date des dernières informations financières	268
20.6	Tableau des résultats des cinq derniers exercices (société Erytech Pharma S.A., comptes sociaux selon les normes comptables françaises).....	269
20.7	Politique de distribution des dividendes	269
20.7.1	Dividendes versés au cours des trois derniers exercices	269
20.7.2	Politique de distribution des dividendes.....	269
20.8	Procédures judiciaires et d'arbitrage.....	269
20.9	Changement significatif de la situation financière ou commerciale	270
20.10	Exposé sur les résultats économiques et financiers (comptes sociaux selon les normes comptables françaises)	270

20.11	Affectation du résultat Il sera proposé à l'Assemblée Générale de bien vouloir approuver les comptes annuels (bilan, compte de résultat et annexe) tels qu'ils vous sont présentés et d'affecter la perte de -11 797 253 euros au compte « report à nouveau».....	270
20.12	Dépenses somptuaires et charges non déductibles fiscalement.....	270
20.13	Information sur les délais de paiement.....	271
21	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	272
21.1	Capital social.....	273
21.1.1	Montant du capital souscrit	273
21.1.2	Actions non représentatives du capital	273
21.1.3	Acquisition par la Société de ses propres actions.....	273
21.1.4	Autres titres donnant accès au capital	275
21.1.5	Capital autorisé non émis	276
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	280
21.1.7	Evolution du capital social	280
21.1.8	Evolution du titre.....	284
21.2	Principales dispositions statutaires.....	284
21.2.1	Objet social (article 3 des statuts).....	284
21.2.2	Administration et direction générale (article 17 à 24 des statuts)	284
21.2.3	Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions (article 9 à 16 des statuts).....	288
21.2.4	Actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires.....	290
21.2.5	Assemblées générales (articles 26 à 30 des statuts)	290
21.2.6	Clauses statutaires susceptibles d'avoir une incidence sur la survenance d'un changement de contrôle	292
21.2.7	Franchissement de seuil statutaire	292
21.2.8	Stipulations particulières régissant les modifications du capital social.....	292
22	CONTRATS IMPORTANTS	293
22.1	Contrats de partenariat et collaboratifs	294
22.1.1	Contrats financés	294
22.1.2	Accords de partenariat.....	296
22.1.3	Contrat de licence	298
22.1.4	Erytech / National Institutes Of Health (Nih).....	298
22.2	Contrat d'approvisionnement.....	298
22.2.1	Erytech / Etablissement Français Du Sang (EFS)	298
22.2.2	Erytech / American Red Cross (Arc).....	298
22.2.3	Erytech/ medac	298
22.2.4	Autres contrats d'approvisionnement.....	299
22.3	Contrats de sous-traitance	299
22.3.1	Erytech / American Red Cross (Arc).....	299

22.3.2	Autres contrats de sous-traitance.....	299
23	INFORMATIONS PROVENANT DES TIERS, DECLARATIONS D’EXPERTS ET DE DECLARATIONS D’INTERETS	300
24	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	301
25	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS.....	302
26	GLOSSAIRE	303
	ANNEXE 1 – Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du Président.....	305
	ANNEXE 2 – POLITIQUE EN MATIERE DE RESPONSABILITE ENVIRONNEMENTALE, SOCIALE ET SOCIETALE	307

TABLE DE CONCORDANCE

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

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

Rapport financier annuel	Document de Référence
1. Attestation de la personne responsable	Voir section 1.2
2. Comptes annuels sociaux – normes françaises	Voir section 20.2
3. Comptes annuels consolidés – normes IFRS	Voir section 20.1
4. Rapport de gestion	Voir index ci-dessous
5. Rapport du Président sur le contrôle interne	Voir chapitre 16
7. Communiqué relatif aux honoraires des commissaires aux comptes	Voir section 2.3
8. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels aux normes françaises et normes IFRS	Voir section 20.3 et 20.4
9. Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du Président	Voir annexe 1
Rapport de gestion annuel	Document de Référence
1. Situation de la Société et activité au cours de l'exercice écoulé	Voir chapitres 6
2. Examen des comptes et résultats – Affectation des résultats – Rappel des dividendes distribués – Dépenses non déductibles fiscalement	Voir chapitre 20
3. Informations sur les délais de paiement des fournisseurs	Voir chapitre 20
4. Progrès réalisés ou difficultés rencontrées	Voir chapitre 6
5. Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée – Utilisation des instruments financiers par la Société	Voir chapitre 4
6. Activité en matière de recherche et développement	Voir chapitres 6 et 11
7. Evolution prévisible et perspectives d'avenir	Voir chapitres 6 et 12
8. Evénements importants survenus depuis la clôture de l'exercice social	Voir chapitre 20
9. Participation des salariés au capital	Voir chapitre 17

10. Direction générale de la Société	Voir chapitres 14, 15 et 16
11. Informations concernant les mandataires sociaux	Voir chapitres 14, 15 et 16
12. Prises de participations significatives dans des sociétés ayant leur siège en France, ou prises de contrôle de telles sociétés ; cessions de telles participations	Voir chapitres 7 et 25
13. Activités des filiales et des sociétés contrôlées	Voir chapitres 7 et 25
14. Renseignements relatifs à la répartition du capital et à l'autocontrôle – Programme de rachat d'actions	Voir section 18.1 et 21.2
15. Modifications intervenues au cours de l'exercice dans la composition du capital	Voir section 18.1 et 21.1.7
16. Evolution du titre – Risque de variation de cours	Voir section 4.7 et 21.1.8
17. Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé	Voir section 15.4
18. Informations requises par l'article L. 225-100-3 du Code de commerce	Voir section 16.3.2
19. Informations sociales et environnementales	Voir section 6.12 et chapitre 17
20. Tableau des résultats des cinq derniers exercices	Voir section 20.6
21. Délégations en matière d'augmentation de capital	Voir section 21.1.5

NOTE

Dans le présent document de référence (le « Document de Référence »), les termes « ERYTECH » ou la « Société » ou « Société-Mère » désignent la société ERYTECH Pharma, société anonyme dont le siège social est situé 60 Avenue Rockefeller, Bâtiment Adénine, 69008 Lyon, France, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Lyon sous le numéro 479 560 013. Le terme « Groupe » désigne la Société et la société ERYTECH Pharma, Inc. dont le siège social est situé Riverfront Office Park, One Main Street, Cambridge MA 02142, Etats-Unis d'Amérique, filiale de la Société.

Le Document de Référence présente notamment les comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables applicables en France pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 ainsi qu'un jeu de comptes consolidés pour la même année selon les normes comptables IFRS adoptées par l'Union Européenne. En application de l'article 28 du règlement (CE) n°809/2004 de la Commission, sont inclus par référence dans le présent Document de Référence :

- au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014, les comptes consolidés, les comptes sociaux ainsi que les rapports des commissaires aux comptes y afférents, figurant à la Section 20 du Document de Référence 2014 enregistré le 4 juin 2015 par l'AMF sous le n°R.15-0048 ;
- au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2013, les comptes consolidés, les comptes sociaux ainsi que les rapports des commissaires aux comptes y afférents, figurant à la Section 20 du Document de Référence 2013 enregistré le 4 juin 2014 par l'AMF sous le n°R.14-0038 ;
- les informations financières clefs et l'examen de la situation financière et du résultat de la Société figurant aux Sections 3, 9 et 10 du Document de Référence 2014 enregistré le 4 juin 2015 par l'AMF sous le n°R.15-0048.

Les Documents de référence 2013 et 2014 sont consultables sur les sites Internet d'ERYTECH Pharma (www.erytech.com) et de l'AMF (www.amf-france.org).

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

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

AVERTISSEMENT

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

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

Les investisseurs sont invités à prendre attentivement en considération les facteurs de risques décrits au chapitre 4 « Facteurs de risques » du présent Document de Référence avant de prendre leur décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet négatif sur les activités, la situation, les résultats financiers du Groupe ou la réalisation de ses objectifs. Par ailleurs, d'autres risques non encore actuellement identifiés ou considérés comme significatifs par le Groupe pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient perdre tout ou partie de leur investissement.

1 PERSONNES RESPONSABLES

1.1	Responsable du document de référence	13
1.2	Attestation de la personne responsable	13
1.3	Responsables de l’information financière	13

1.1 Responsable du document de référence

M. Gil Beyen

Président Directeur Général

1.2 Attestation de la personne responsable

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

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

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

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

Le 29 avril 2016

M. Gil Beyen



1.3 Responsables de l'information financière

M. Gil Beyen

Président Directeur Général

et

M. Eric Soyer

Directeur Administratif et Directeur des Opérations

Tel : +33 4 78 74 44 38

Fax : +33 4 78 75 56 29

e-mail : investors@erytech.com

2 CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 Commissaires aux comptes titulaires	15
2.2 Commissaires aux comptes suppléants	15
2.3 Attestation des honoraires versés aux contrôleurs légaux.....	16

2.1 Commissaires aux comptes titulaires

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

Date de première nomination : 11 juin 2010.

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

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

RSM Rhône Alpes, RCS LYON 398 384 198, 2 bis, rue Tête d'Or, Lyon 6

Date de première nomination : 17 juin 2014

Date d'expiration du mandat : Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

2.2 Commissaires aux comptes suppléants

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

Date de première nomination : 11 juin 2010.

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

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

Monsieur Pierre-Michel MONNERET, 2 bis, rue Tête d'Or, 69006 LYON

Date de première nomination : 17 juin 2014

Date d'expiration du mandat : Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

2.3 Attestation des honoraires versés aux contrôleurs légaux

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

Exercices couverts : 01/01/2015 - 31/12/2015

en euros	KPMG Rhône-Alpes Auvergne				RSM Rhône-Alpes			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014
Audit								
<input type="checkbox"/> Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés •Émetteur •Filiales intégrées globalement	336 067	47 550	93%	82%	59 375	35 450	80%	77%
<input type="checkbox"/> Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes •Émetteur •Filiales intégrées globalement	25 000	10 200	7%	18%	15 000	10 650	20%	23%
<i>Sous-total</i>	361 067	57 750	100%	100%	74 375	46 100	100%	100%
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement								
<input type="checkbox"/> Juridique, fiscal, social <input type="checkbox"/> Autres (à préciser si > 10 % des honoraires d'audit)	Néant	Néant			Néant	Néant		Néant
<i>Sous-total</i>	0	0	0%	0%	0	0	0%	0%
TOTAL	361 067	57 750	100%	100 %	74 375	46 100	100%	100%

Les autres diligences et prestations directement liées à la mission des commissaires aux comptes comprennent :

- des honoraires correspondants à l'établissement d'attestations de Commissaire Aux Comptes relatives aux dépenses engagées dans le cadre de différents projets de R&D ;
- des honoraires portant sur la certification des comptes aux normes IFRS IASB et selon les normes d'audit du PCAOB ; et
- des honoraires relatifs à la note d'opération de novembre 2015 sur l'augmentation de capital de décembre 2015.

Les honoraires de KPMG Rhône Alpes Auvergne sont en forte augmentation principalement du fait de leurs diligences dans le cadre du projet d'introduction en bourse de la Société sur le NASDAQ.

3 INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Les principales informations financières présentées ci-dessous sont extraites des comptes consolidés du Groupe ERYTECH Pharma en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015 figurant à la section 20.1 du présent Document de Référence.

Les états financiers historiques légaux de la Société-Mère établis en normes françaises sont inclus au chapitre 20.

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

- **Bilan simplifié**

au 31.12 en k€	2 015	2 014
ACTIFS NON COURANTS	1 076	1 080
dont Immobilisations incorporelles	61	31
dont Immobilisations corporelles	918	967
dont Actifs financiers non courants	97	82
dont Impôt différé actif	-	-
ACTIFS COURANTS	51 929	39 526
dont trésorerie et équivalents de trésorerie	45 634	36 988
TOTAL ACTIF	53 004	40 607
CAPITAUX PROPRES	47 132	35 824
PASSIFS NON COURANTS	251	525
PASSIFS COURANTS	5 621	4 258
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES	53 004	40 607

- **Compte de résultat simplifié**

au 31.12 en k€	2 015	2 014
Total des produits d'activités	2 929	2 026
dont Chiffre d'Affaires	-	-
Résultat opérationnel	(15 583)	(8 948)
Résultat financier	567	68
Résultat net	(15 013)	(8 860)

- **Tableau de flux de trésorerie simplifié**

au 31.12 en k€	2 015	2 014
Flux net de trésorerie généré par l'activité avant variation du BFR	(11 962)	(7 325)
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	(2 616)	79
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(14 578)	(7 246)
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	(284)	(420)
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement	23 524	29 542
dont augmentation de capital en numéraire, nette de frais	23 544	29 173
Effet de la variation des taux de change sur le trésorerie détenue	(16)	
Variation de la trésorerie nette	8 646	21 876

4 FACTEURS DE RISQUES

4.1	Risques opérationnels	21
4.1.1	Risques liés au développement des produits	21
4.1.2	Risques liés à la nature particulière des produits	22
4.1.3	Risque lié au circuit de production	23
4.1.4	Risque lié aux capacités de production	23
4.1.5	Risque d'échec commercial	23
4.1.6	Risques liés aux ressources de vente, de marketing et de moyens de distribution	24
4.1.7	Risques liés à sa capacité de pénétration des marchés étrangers	25
4.1.8	Risque de dépendance vis-à-vis de ses distributeurs exclusifs du GRASPA®	26
4.1.8.1	Groupe Teva	26
4.1.8.2	Orphan Europe (Groupe Recordati)	26
4.1.9	Risque de dépendance vis-à-vis de son produit le plus avancé : ERY-ASP/GRASPA®	27
4.1.10	Risque d'échec du développement de sa plateforme ERYCAPS	27
4.1.11	Risques de dépendance à l'égard des collaborations scientifiques clef	27
4.1.12	Risques de conflit d'intérêts	28
4.1.13	Risques de dépendance vis-à-vis de sous-traitants et de fournisseurs de matières premières-clef	28
4.1.14	Risques liés à l'hygiène, la sécurité et à l'environnement	29
4.2	Risques stratégiques	30
4.2.1	Risque lié au personnel-clef	30
4.2.2	Risques liés à la non-atteinte d'objectifs clefs	30
4.2.3	Risques liés à la gestion de la croissance interne	31
4.2.4	Risques liés à la concurrence	31
4.2.5	Risques liés à la confidentialité des informations de la Société et de son savoir-faire	32
4.2.6	Risques liés à l'utilisation des systèmes d'information	32
4.2.7	Risques d'espionnage industriel	32
4.2.8	Risques spécifiques liés à l'utilisation de technologies appartenant à des tiers	33
4.2.9	Risques liés à la propriété intellectuelle	33
4.3	Risques juridiques	35
4.4	Risques réglementaires	36
4.4.1	Risques liés à l'environnement réglementaire	36
4.4.2	Risques liés à la réglementation sur la collecte d'échantillons humains	38
4.4.3	Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des soins de santé	38
4.4.4	Risques liés aux statuts réglementaires de la Société	39

4.5	Risques financiers	39
4.5.1	Risques liés aux pertes historiques et prévisionnelles	39
4.5.2	Risques liés aux financements complémentaires incertains.....	39
4.5.3	Risque de crise financière majeure.....	40
4.5.4	Risque de dilution.....	40
4.6	Risques sociaux et fiscaux.....	41
4.6.1	Risques liés au dispositif fiscal CIR.....	41
4.6.2	Risques liés à la fluctuation des taxes sur les médicaments.....	41
4.6.3	Risques liés aux modifications de la législation fiscale ou sociale.....	41
4.7	Risques de marché	43
4.7.1	Risque de liquidité.....	43
4.7.2	Risque de taux de change.....	43
4.7.3	Risque de taux d'intérêt.....	44
4.8	Risque de volatilité.....	44
4.9	Assurance et couverture des risques	45
4.10	Faits exceptionnels et litiges	48

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

4.1 Risques opérationnels

4.1.1 Risques liés au développement des produits

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

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 préjugent 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.

4.1.2 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 du présent Document de Référence :

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

De plus, les banques de sang suivent un processus de préparation de globules 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 natures 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.

4.1.3 Risque lié au circuit de production

Les coûts de production pourraient être plus élevés que prévus.

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

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

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

4.1.4 Risque lié aux capacités de production

Les capacités de production de la Société pourraient être insuffisantes.

La capacité de production de la Société pourrait s'avérer insuffisante dans le futur pour accompagner le développement de son activité. Si la Société est 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.

4.1.5 Risque d'échec commercial

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

A ce jour, aucun produit développé par la Société n'a obtenu d'AMM. Pour le développement et la commercialisation de produits basés sur 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 4.4 : Risques réglementaires du présent Document de Référence](#)) ;
- Les futurs produits de la Société perdent leur avantage concurrentiel, et soient rendus obsolètes par le développement par des tiers d'autres produits autant ou plus innovants ([voir également la section 4.2 Risques Stratégiques du présent Document de Référence](#)) ; 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 4.2 Risques Stratégiques du Document de Référence](#)).

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

- De la perception du bénéfice thérapeutique du produit par les prescripteurs ;
- De la survenance 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.

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

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

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

Pour la commercialisation du premier produit, 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 4.1.8 et le Chapitre 22 du présent Document de Référence](#)).

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 4.2.4 sur les risques liés à la concurrence du présent Document de Référence*).

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

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

4.1.7 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.

4.1.8 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.

4.1.8.1 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 22 du présent Document de Référence*](#)).

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.

4.1.8.2 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 22 du présent Document de Référence*](#)).

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 étapes : 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.

4.1.9 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.

4.1.10 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.

4.1.11 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.

4.1.12 Risques de conflit d'intérêts

Un administrateur ou membre du conseil scientifique et médical pourrait être en conflit d'intérêts et porter préjudice à la Société.

Les administrateurs ([voir également les sections 14.1 et 16.3.2 du présent Document de Référence](#)) sont soumis à un cadre réglementaire et légal traitant notamment des conflits d'intérêts. Cependant, aucune disposition ne peut remplacer la conduite éthique d'un administrateur. Aussi, en cas de conflit d'intérêts, 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 conseil scientifique et médical ([voir également la section 16.3.2 du présent Document de Référence](#)) déclarent contractuellement leur(s) intérêt(s). La Société apprécie les risques en conséquence mais ne vérifie pas la véracité de ces déclarations. En cas d'omission ou de fausse déclaration, un membre risque de perdre son indépendance intellectuelle ou son objectivité. La réalisation de ce risque pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats, la réputation ou le développement de la Société.

4.1.13 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 :

- Asparaginase ([voir également le chapitre 22 du présent Document de Référence](#)).
- Concentrés de Globules Rouges (CGR).

ERYTECH est sous contrat d'approvisionnement auprès de l'EFS (Etablissement Français du Sang) et de l'ARC (American Red Cross) 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, et aux Etats-Unis par l'ARC, opérateurs uniques sur leurs territoires respectifs de la transfusion sanguine chargés de satisfaire les besoins nationaux en produits sanguins, qu'ils doivent 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 (medac) 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 présent Document de Référence) ;
- la gestion de ses essais cliniques à des entreprises spécialisées (Contract Research Organizations ou « CROs ») ;
- la réalisation de certaines études de recherche et développement ;
- le transport de ses produits.

En cas de défaillance, de faillite ou d'arrêt d'exploitation de ses sous-traitants et/ou fournisseurs-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.

4.1.14 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 donneurs, mais également de patients (*Voir également la section 4.1.2 Risques lié à la nature particulière des produits issus de la technologie du présent Document de Référence*), des solvants et autres produits chimiques susceptibles d'être génotoxiques.

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

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

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

4.2 Risques stratégiques

4.2.1 Risque lié au personnel-clef

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

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

Par ailleurs, la perte ou l'invalidité d'un ou plusieurs membres de la Direction de la Société serait susceptible d'entraîner des effets défavorables significatifs sur les activités, la situation financière, les résultats et le développement global de la Société. Bien que la Société bénéficie d'une police d'assurance « Hommes-clef », (décrite en section 4.9 du Document de Référence 2014), pour Monsieur Gil Beyen, celle-ci pourrait s'avérer insuffisante pour compenser les préjudices subis.

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

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

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

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

Notamment, depuis la création de la Société, en octobre 2004, jusqu'au 31 décembre 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 31 décembre 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.

4.2.3 Risques liés à la gestion de la croissance interne

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

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

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

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

4.2.4 Risques liés à la concurrence

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

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

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

- atteindront les marchés visés plus rapidement que ceux de ses concurrents ;
- seront concurrentiels face à d'autres produits développés ou en cours de développement qui s'avèreraient plus sûrs, plus efficaces ou moins onéreux ;
- s'adapteront assez rapidement à l'apparition et au développement de nouvelles technologies et aux avancées scientifiques ;
- seront acceptés par les centres médicaux, les médecins ou les patients 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 6.4.7 *Le marché actuel de la L-asparaginase du présent Document de Référence*).

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

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

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

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

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

ERYTECH pourrait être la cible d'attaques informatiques.

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

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

4.2.7 Risques d'espionnage industriel

ERYTECH pourrait être victime d'espionnage industriel.

Compte tenu de son activité hautement technologique et innovante, de ses projets de recherche et développement avancés et 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 affecterait l'activité de cette dernière.

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

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

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

La Société a conclu des contrats avec des chercheurs travaillant pour des entités publiques et/ou privées ([voir le chapitre 22 du présent Document de Référence](#)). 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 présent Document de Référence](#)), la Société s'oblige à respecter certaines conditions afin de maintenir ses droits sur le brevet. En outre, la Société est dépendante de la protection et de l'application du brevet.

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

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

4.2.9 Risques liés à la propriété intellectuelle

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

Le succès de la Société dépend de sa capacité à obtenir, à conserver et à protéger ses brevets et ses autres droits de propriété intellectuelle. Si un ou plusieurs marques ou brevets couvrant une technologie, le procédé de fabrication ou un produit 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 formulent 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.

4.3 Risques juridiques

La responsabilité de la Société et/ou de sa filiale peut être engagée en cas de dommage généré par un de ses produits

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

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

et, à un stade ultérieur, la commercialisation des produits de la Société et avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats, la réputation ou le développement de la Société.

4.4 Risques réglementaires

4.4.1 Risques liés à l'environnement réglementaire

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

A ce jour, aucun des produits de la Société, y compris son produit le plus avancé 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.

La Société pourrait ne pas bénéficier du régime d'exclusivité des données pour GRASPA®

La Société considère que GRASPA® contient une nouvelle substance active qui n'a pas encore fait l'objet d'une AMM dans l'Union Européenne. Si cela s'avère être le cas, la Société bénéficiera d'une exclusivité des données pendant une période de 8 années suivant l'obtention de l'AMM ainsi que d'une période additionnelle d'exclusivité de commercialisation de deux années. L'exclusivité des données fait référence à la période durant laquelle une autre société ne peut utiliser les données que la Société a présentées en support à sa demande d'AMM. Cette exclusivité empêche certains types de produits pharmaceutiques, tels que les médicaments génériques, hybrides ou bio-similaires, d'obtenir une AMM de l'EMA pendant cette période d'exclusivité des données. La période additionnelle d'exclusivité de commercialisation fait référence à la période durant laquelle des médicaments génériques, hybrides ou bio-similaires ne peuvent être mis en vente, même si ces produits ont obtenu une AMM. Dans le cas où, l'EMA considérerait que la substance active de GRASPA® n'est pas une nouvelle substance active, tout requérant d'une AMM pour un médicament générique ou produit biologique similaire pourra déposer un dossier de demande d'AMM se basant sur les données de la Société. Cela aurait ainsi pour conséquence de remettre en cause la protection octroyée par le régime d'exclusivité des données de GRASPA®, ainsi que l'exclusivité de commercialisation. Cependant, si la Société conserve le statut de médicament orphelin pour GRASPA® au moment de l'obtention de l'AMM, la Société bénéficiera toujours d'une exclusivité de commercialisation pour une période de 10 ans.

la Société pourrait ne pas bénéficier de l'exclusivité de commercialisation liée au statut de médicament orphelin pour GRASPA®, ERY-ASP, ou ses autres candidats médicaments ou dans d'autres indications.

La Société a obtenu le statut de médicament orphelin pour GRASPA® dans le traitement de la LAL, de la LAM et du cancer du pancréas auprès de l'EMA en Europe ainsi que pour ERY-ASP pour les mêmes indications auprès de la FDA aux Etats-Unis. Par ailleurs, la Société pourrait demander le statut de médicament orphelin pour certains de ses autres produits ou pour d'autres indications.

De façon générale, tout médicament désigné comme orphelin qui obtient une AMM en Europe ou aux Etats-Unis bénéficie d'une exclusivité commerciale dans l'indication orpheline concernée de, selon le cas, dix ans dans l'Union Européenne et de sept ans aux Etats-Unis. Durant cette période, les autorités réglementaires en Europe ou aux Etats-Unis devront s'abstenir de délivrer une AMM à un médicament similaire. Aucun autre médicament directement concurrent ne peut donc être mis sur le marché durant cette période. Néanmoins, même après l'octroi du statut de médicament orphelin, les autorités réglementaires concernées peuvent retirer ce statut si elles considèrent qu'il ne remplit plus les critères de désignation. La période d'exclusivité en Europe pourra être réduite à 6 ans dans certaines conditions ou être perdue dans certains cas, tels que l'incapacité du fabricant à assurer des quantités suffisantes du médicament pour répondre aux besoins des patients. A ce titre, dans le cadre de la revue du dossier de demande d'AMM en Europe, l'EMA va vérifier notamment si GRASPA® respecte encore les critères de désignation applicables au sein de l'Union Européenne. Si l'EMA considère que GRASPA® ne remplit plus ces critères, notamment parce qu'il n'offrirait plus un avantage significatif par rapport aux traitements existants, elle pourra lui retirer le statut de médicament orphelin avant l'octroi de l'AMM.

Les autorités réglementaires concernées peuvent aussi octroyer une AMM à un produit directement concurrent dans la même indication si elles considèrent que ce nouveau médicament est cliniquement supérieur en termes de sécurité, d'efficacité ou s'il apporte une contribution majeure pour le soin des patients.

Par ailleurs, si des concurrents de la Société arrivent à obtenir une exclusivité de marché pour leurs médicaments orphelins dans les mêmes indications que celles visées par les candidats médicaments de la Société, cela pourrait l'empêcher d'obtenir une AMM pendant une période de temps significative.

La survenance 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.

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.

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

La collecte d'échantillons humains est strictement encadrée.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4.4 Risques liés aux statuts réglementaires de la Société

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

A ce jour, le 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.

4.5 Risques financiers

4.5.1 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 2015, les pertes cumulées s'élevaient à 59 millions d'euros en normes comptables IFRS. Ces pertes d'exploitation résultent principalement d'investissements dans des frais de recherche et dans des coûts de développement pour la réalisation des études précliniques et des essais cliniques. 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 du présent Document de Référence, 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 à la section 20 du présent Document de Référence.

4.5.2 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 du

présent Document de Référence) ainsi que les dépenses à engager dans les programmes de recherche aidés par BPI France (se référer à la section 20.1 du présent Document de Référence). 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 du présent Document de Référence, 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 24 prochains mois compte tenu de la trésorerie ainsi que des équivalents de trésorerie dont il disposait au 31 décembre 2015, soit 45,6 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.

4.5.3 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.

4.5.4 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. L'exercice de tous les instruments dilutifs attribués et non encore exercés sur la base d'un capital social de 792 461,10 € entraînerait une dilution de 4,93 % (se référer au Chapitre 21.1.4 du présent Document de référence). 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.

4.6 Risques sociaux et fiscaux

4.6.1 Risques liés au dispositif fiscal CIR

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

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

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

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

Le Groupe estime que les éventuelles conséquences financières de contrôles fiscaux ultérieurs pourraient remettre en cause et/ou freiner le développement du Groupe.

4.6.2 Risques liés à la fluctuation des taxes sur les médicaments

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

4.6.3 Risques liés aux modifications de la législation fiscale ou sociale

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

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

Risque US

L'administration fiscale et/ou les conventions fiscales France – Etats-Unis peuvent remettre en cause les conventions entre la Société et sa filiale. Le Groupe n'est cependant pas spécifiquement concernée par ce risque en l'absence de nouveaux éléments fiscaux particuliers, à l'heure actuelle.

Risque de transaction

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

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

Risque de situation

Le risque fiscal dépend de son impact et de sa probabilité de survenance. La probabilité de survenance dépend de l'action ou de la réaction de l'administration fiscale face à une situation. Ainsi, cette probabilité est plus élevée lorsque l'entreprise se trouve dans certaines solutions génératrice en elle-

même d'un fort attrait du contrôle fiscal telle que entreprise générant un crédit chronique de TVA ou d'IS notamment lors des premières demandes de restitution.

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

Risque opérationnel

Généralement, les opérations répétitives supportent mal les incertitudes, car une incertitude qui pèse sur les activités courantes peut avoir des conséquences en termes de risques élevés. Les risques opérationnels impliquent tous les services et toutes les personnes concernées par la fiscalité et non uniquement la fonction fiscale de l'entreprise (approvisionnement, transit, comptabilité des stocks, personnel, trésorerie et finances, commercial, facturation, livraison, transport, investissement, comptabilité, etc....).

Le Groupe ne considère pas être concerné par ce risque, dans la mesure où elle veille à une bonne formation et à une bonne documentation des personnes concernées et une bonne communication entre toutes les parties impliquées par les opérations ayant un impact fiscal direct.

Risque de rétroactivité à la loi

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

Le Groupe ne considère pas que sa fiscalité actuelle puisse particulièrement être sujette à un risque de rétroactivité fiscale.

Risques comptables

La comptabilité, en tant qu'outil de centralisation, de synthèse et d'assiette fiscale, constitue la principale base du contrôle fiscal et, par conséquent, de base aux contentieux fiscaux. La comptabilité incarne aussi les options de la direction qui ont une conséquence fiscale (théorie de l'affectation, dégrèvement physique, choix des méthodes comptables, etc...). La comptabilité apparaît donc comme étant l'outil de formalisation des options jugées offrir une opportunité pour l'entreprise. Des procédures efficaces de saisie et d'imputation, d'analyse et de justifications comptables et de rapprochements comptabilité-fiscalité sont de nature à réduire les risques fiscaux d'origine comptable. Le Groupe ne considère pas que sa comptabilité est porteuse de risque à l'heure actuelle, de par son encadrement par le comité d'audit.

Les risques de management

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

Le Groupe considère qu'il n'est cependant pas spécifiquement concerné par ce risque à l'heure actuelle notamment dans la mesure où il recourt à des conseils externes.

Risque de réputation

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

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

4.7 Risques de marché

4.7.1 Risque de liquidité

Le Groupe est structurellement déficitaire depuis sa création. Les flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles du Groupe ont été respectivement de -15 millions d'euros au 31 décembre 2015 et -7,2 millions d'euros au 31 décembre 2014.

Historiquement, le Groupe a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres sous forme d'augmentations de capital et d'émission d'obligations convertibles. L'augmentation de capital liée à l'introduction en bourse en mai 2013 ainsi que l'opération renouvelée en 2014 et 2015 permet au Groupe d'assurer sa continuité d'exploitation jusqu'au 30 juin 2018.

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

en K€	2015			
	Valeur comptable	Flux de trésorerie contractuels		
		Total	A moins d'1 an	1 an à 5 ans
Emprunts				
Avances conditionnées	563	(570)	(507)	(63)
Dettes financières liées aux crédits bails	144	(149)	(59)	(91)
Obligations convertibles				
Découverts bancaires				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 672	(3 672)	(3 672)	
Total	4 380	(4 392)	(4 238)	(153)

en K€	2014			
	Valeur comptable	Flux de trésorerie contractuels		
		Total	A moins d'1 an	1 an à 5 ans
Emprunts				
Avances conditionnées	549	(580)	(258)	(323)
Dettes financières liées aux crédits bails	220	(230)	(81)	(149)
Obligations convertibles		-		
Découverts bancaires		-		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 085	(2 085)	(2 085)	
Total	2 854	(2 895)	(2 423)	(472)

Le Groupe a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir. La trésorerie nette disponible au 31 décembre 2015 s'élève à **45,6 millions d'euros**.

4.7.2 Risque de taux de change

Le Groupe utilise l'euro comme devise de référence dans le cadre de ses activités d'information et de communication financière. Cependant, une part significative, de l'ordre de 15 % des dépenses d'exploitation, est libellée en dollars américains (bureau de représentation à Boston, collaborations en

matière de production de lots cliniques avec l'American Red Cross, consultants en « Business Development », consultants pour élaboration d'essais cliniques aux Etats-Unis, collaborations diverses autour de tests et de projets cliniques aux Etats-Unis).

Le Groupe est exposé à un risque de change « opérationnel » dans le cadre de ses activités plus régulières aux Etats-Unis.

A ce jour, le Groupe n'a pas opté pour des techniques actives de couverture, et n'a pas eu recours à des instruments financiers dérivés à cette fin. Des fluctuations de change défavorables entre l'euro et le dollar difficilement prévisibles pourraient affecter la situation financière de la Société.

La dépendance va augmenter car le Groupe va mener des essais cliniques aux USA et à plus long terme vendre sur ce marché.

Les dépenses en US Dollars se sont élevées à 3 149 196 \$ lors de l'exercice comptable 2015.

L'impact du risque de change « opérationnel » se traduit par un gain de change de 72 715 € au titre de l'exercice comptable 2015. Par ailleurs, au titre de l'exercice comptable 2015, le Groupe dispose de 152 K\$ dans ses éléments de trésorerie, soit 141 K€.

Cependant, la parité EUR / USD a beaucoup décliné en fin de période pour atteindre 1,0887 \$ pour 1 € au 31 décembre 2015.

Les écarts de change ne sont pas significatifs sur les périodes présentées.

4.7.3 Risque de taux d'intérêt

Le Groupe est faiblement exposé au risque de taux. Une telle exposition impliquerait des placements de fonds monétaires en devises et des comptes de dépôts à terme. Le changement des taux d'intérêt ont un impact direct sur le taux de retour sur investissement et les flux de trésorerie générés.

Le Groupe n'a pas d'emprunt ou de crédit. Le flux de remboursement des avances conditionnées de la part de BPI France n'est pas sujet au risque de taux.

4.8 Risque de volatilité

Le cours de l'action de la Société est susceptible d'être affecté par une volatilité importante. Outre la réalisation des risques décrits au présent chapitre, le prix de marché des actions de la Société pourrait être affecté de manière significative par de nombreux facteurs ayant un impact sur le Groupe, ses concurrents, ou les conditions économiques générales et le secteur des biotechnologies.

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

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

- des annonces portant sur des modifications de l'équipe dirigeante du Groupe ; et
- des annonces portant sur le périmètre des actifs du Groupe (acquisitions, cession, etc.).

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

4.9 Assurance et couverture des risques

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie et ses activités.

Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurances de la Société s'est élevé à 79 775,33 euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015 et 45 818 euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014.

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

Police	Assureur	Risques couverts	Principales caractéristiques	Expiration
Homme-clef	April	Décès pour Gil Beyen.	Plafond de garantie de 500 000 euros par personne.	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.
Responsabilité Civile Exploitation	Chubb	Activités garanties : - Développement d'une nouvelle génération de médicaments en matière de pathologies graves, des indications orphelines ou des sous-populations de patients dans les domaines de l'hématologie, du cancer et des maladies métaboliques. - Encapsulation des molécules thérapeutiques dans les globules rouges - Développement d'un pipeline de solutions thérapeutiques innovantes basées sur sa technologie propriétaire et son expertise des propriétés physiologiques des érythrocytes	Tous dommages confondus y compris corporels : 7 500 000 euros par sinistre avec les sous-limitations prévues au contrat Défense Pénale – Recours : 30 000 euros par litige	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.

Police	Assureur	Risques couverts	Principales caractéristiques	Expiration
Multirisques Entreprise	COVEA RISKS	Adresse du risque : 60 Avenue Rockefeller 69008 LYON	Incendie et risques annexes Dégâts des eaux : Matériel – mobiliers- effets et objets personnels : garantis à hauteur de 2 016 198 euros Catastrophes naturelles Dommages électriques Recours des voisins et des tiers Bris de Glace Vol Bris de Machines Tous risques Informatiques et bureautiques Garantie autres événements Assurance automatique sur investissement Frais et pertes consécutifs Pertes d'Exploitation risques directs, Bris de Machines et Dommages électriques Impossibilité d'accès	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.
Responsabilité Civile des Dirigeants et des mandataires sociaux	Chubb	Responsabilité civile des dirigeants sociaux.	Extensions : Réclamation pour faute non séparable Réclamation contre la personne morale administrateur Frais de gestion de crise Montant maximum global par période d'assurance : 5 000 000 euros avec les sous-limitations prévues au contrat Etendue territoriale : Monde entier	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.

Police	Assureur	Risques couverts	Principales caractéristiques	Expiration
Marchandises Transportées	Chubb	<p>Les marchandises consistent notamment en :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ERY-ASP/GRASPA® - ENHOXY® <p>Garantie Monde entier</p> <p>A l'exclusion des expéditions en provenance ou à destination des pays suivants :</p> <p>Afghanistan, Birmanie, Irak, Iran, Cuba, Corée du Nord, Soudan et tous pays en guerre</p>	<p>Transport terrestre et aérien</p> <p>Garanties complémentaires :</p> <p>Emballages et conditionnements</p> <p>Chargement et déchargement</p> <p>Colis non délivrés</p> <p>Marchandises en retour et réexpéditions</p> <p>Température dirigée</p> <p>Destruction</p> <p>Exclusion : rouille, oxydation, rayures diverses, dérangements internes</p>	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.
Automobile	COVEA FLEET	L'ensemble des collaborateurs en mission pour un total de 3 000 km maximum par an.	<p>Responsabilité civile automobile</p> <p>Défense pénale et recours</p> <p>Dommmage tous accidents, vol et tentative de vol, Incendie</p> <p>Bris de glace</p> <p>Bagages et objets personnels</p> <p>Dommages corporels du conducteur</p>	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.
Déplacements professionnels	Chubb	Missions effectuées par 5 personnes pour le compte du souscripteur.	<p>Accidents corporels</p> <p>Assistance</p> <p>Voyages d'affaires</p> <p>Sûreté des personnes</p>	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.
Essais cliniques	HDI Gerling	Couvre la responsabilité civile de la Société en tant que promoteur de recherche biomédicale. Le montant des garanties souscrites pour les essais dépendent du nombre d'essais entrepris, de leur localisation et du nombre de sujets y participant.	Montant fixé par patient et par protocole en fonction de chaque programme d'essai clinique.	–
Essais cliniques	CHUBB	Couvre la responsabilité civile de la Société en tant que promoteur de recherche biomédicale aux Etats-Unis	Montant maximum global par période d'assurance : 10 000 000 \$	–

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

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

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

Compte tenu des perspectives de la Société, et notamment des activités aux Etats-Unis en cours et à venir, tels que décrits à la section 6.4.14 du présent Document de Référence, la Société anticipe que le montant de ses primes d'assurances devrait croître tout en restant peu significatif par rapport au montant de ses dépenses de recherche et développement, de ses pertes annuelles et de la valeur de ses actifs.

4.10 Faits exceptionnels et litiges

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

Par ailleurs, en janvier 2016, la Société a réglé la contestation par BPI France sur la subvention GR-SIL d'un montant de 81 K€ ainsi que sur l'avance remboursable résiduelle d'un montant de 23 K€, en procédant à leur remboursement. Ce litige avait fait l'objet d'une provision pour un montant de 81 K€ pour l'exercice clos au 31 décembre 2015 (se référer à la note 7.9 en annexe aux comptes IFRS figurant à la section 20.1 « Comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos au 31 décembre 2015 »).

Le contrôle fiscal intervenu au cours de l'exercice 2015 a été clôturé en février 2016 sans rectification majeure par l'administration fiscale. En conséquence, la Société espère pouvoir obtenir le remboursement dû au titre du CIR d'un montant de 1 525 000 euros dû au titre de l'exercice 2014 dans les prochains mois et a d'ores et déjà reçu le paiement de certaines autres créances fiscales.

5 INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

5.1	Histoire et évolution de la Société	50
5.1.1	Raison sociale, nom commercial et siège social de la Société.....	50
5.1.2	Lieu et numéro d'enregistrement de la Société.....	50
5.1.3	Date de constitution, durée et transformation de la Société	50
5.1.4	Forme juridique de la Société et législation applicable.....	50
5.1.5	Exercice social.....	50
5.1.6	Historique	50
5.2	Investissements	56
5.2.1	Principaux investissements réalisés depuis 2014	56
5.2.2	Principaux investissements en cours de réalisation.....	56
5.2.3	Principaux investissements envisagés	56

5.1 Histoire et évolution de la Société

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

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

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

Le numéro de téléphone de la Société est le 04.78.74.44.38

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

5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

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

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

5.1.3 Date de constitution, durée et transformation de la Société

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

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

5.1.4 Forme juridique de la Société et législation applicable

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

5.1.5 Exercice social

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

5.1.6 Historique

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

Le Dr Yann Godfrin est à cette époque le Président et Directeur R&D d'Hemoxymed Europe, la filiale d'Hemoxymed Inc basée aux Etats-Unis, société développant des technologies autour du globule rouge. Il avait auparavant travaillé en consultant auprès de BioAlliance (FR0010095596 – BIO) et Ingénieur Développement chez Hémosystem (Systèmes de détection de contamination pour les produits sanguins).

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

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

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

2004

ERYTECH a démarré son activité en mars au sein de l'incubateur Créalys, un des plus reconnus dans le domaine des sciences de la vie en France, avec le soutien financier du Conseil Régional Rhône-Alpes. Une première collaboration de R&D est signée avec le Centre Léon Bérard de Lyon, un centre de recherche réputé contre le cancer en Europe. Le projet « ERYTECH Pharma » a été Lauréat du prix du Ministère de la Recherche dans la catégorie Création et a perçu 40 000 euros de subvention. En août, la Société a déposé son premier brevet sur la technologie d'encapsulation.

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

ERYTECH a obtenu le statut de Jeune Entreprise Innovante.

2005

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

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

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

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

2006

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

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

ERYTECH a obtenu une subvention importante de 450 000 euros de la part de BPI France pour financer le développement de GRASPA®.

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

2007

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

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

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

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

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

2008

Europe :

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

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

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

Etats-Unis :

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

2009

Europe :

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

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

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

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

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

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

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

ERYTECH a déposé son 10^e brevet.

Etats-Unis :

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

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

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

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

2010

Europe :

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

La Société a employé 36 personnes à fin 2010.

Etats-Unis :

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

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

2011

Europe :

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

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

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

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

Etats-Unis :

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

2012

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

Europe :

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

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

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

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

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

Etats-Unis :

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

2013

Le 30 avril 2013, la Société s'est introduite en bourse sur le compartiment C du marché réglementé NYSE Euronext Paris, en levant 17,7M€ (hors frais d'émission).

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

Europe :

Le comité d'experts indépendants (Data Safety Monitoring Board ou DSMB) en charge de surveiller l'étude clinique de Phase II/III de ERY-ASP/ 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.

L'Union Européenne a accordé le statut de médicament orphelin à ERY-ASP/ 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 DSMB en charge de surveiller l'étude clinique de Phase IIb de ERY-ASP/ GRASPA® dans la LAM a rendu un avis favorable quant à la poursuite de cet essai clinique après évaluation de la tolérance du produit chez les 30 premiers patients.

Etats-Unis :

La FDA a accordé à ERYTECH le droit de démarrer une Phase Ib avec ERY-ASP dans la LAL.

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

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

2014

Europe :

La Société a annoncé le lancement d'une étude de Phase II dans le cancer du pancréas avec son produit ERY-ASP.

ERYTECH a obtenu l'autorisation de plusieurs pays européens pour son étude LAM lui permettant d'élargir le recrutement de ses patients et le DSMB a rendu un deuxième avis positif suite à l'analyse de la tolérance chez 60 patients.

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

La Société a annoncé des résultats de Phase III positifs pour son étude clinique avec ERY-ASP/ GRASPA® dans le traitement de la LAL.

USA :

Les principaux centres de recrutements de patients de l'étude de Phase I/II sont ouverts (Chicago, Duke, Columbus) et les premiers patients sont traités.

La Société a obtenu la délivrance d'un nouveau brevet aux Etats-Unis dans le domaine de l'asparaginase.

Au plan financier, la Société :

- a accueilli de nouveaux actionnaires suite à une opération de reclassement auprès d'institutionnels européens et d'investisseurs américains spécialisés dans le domaine de la santé.
- a levé avec succès trente millions d'euros afin d'étendre ses indications thérapeutiques en oncologie et accélérer ses développements cliniques.

2015

La Société a mis en place le 9 janvier 2015 un programme American Depositary Receipt (« ADR ») Level 1 sur le marché américain de gré à gré (« OTC ») dont la Bank Of New York MELLON est le dépositaire. Chaque American Depositary Share représente une action ERYTECH Pharma telle que négociée sur Euronext Paris.

La Société a annoncé un changement dans son équipe de management avec la démission de Pierre-Olivier GOINEAU, co-fondateur et Directeur Général Délégué, le 11 janvier 2015.

Le 24 mars 2015, la Société 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.

La Société a renforcé son portefeuille de brevets aux Etats-Unis :

- avec un brevet nouvellement délivré protégeant l'utilisation d'ERY-ASP pour le traitement du cancer du pancréas (actuellement en phase II clinique) ; et
- l'extension de la durée de protection d'un an et demi de son brevet princeps intitulé «Lysis/Resealing Process for Preparing Erythrocytes».

Le 26 mars 2015, la Société a annoncé la nomination à son conseil d'administration de Luc Dochez en qualité d'administrateur indépendant.

Le 5 mai 2015, la La Société a annoncé l'avis positif du DSMB pour son Expanded Access Program dans la Leucémie Aiguë Lymphoblastique.

Le 1^{er} juin 2015, la Société a présenté les résultats complets de phase III de GRASPA® dans la LAL et fait le point sur la phase IIb dans la LAM au congrès de l'ASCO

Le 22 juin 2015, la Société a annoncé 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.

Le 15 juillet la Société a annoncé un renforcement de son équipe de management avec la nomination du Dr Iman El Hariry en tant que Chief Medical Officer.

La Société a reçu le 20 juillet 2015, un avis positif du DSMB sur la tolérance du produit ERY-ASP dans l'étude de Phase II sur le cancer du pancréas, suite au traitement des 24 premiers patients.

Le 1^{er} septembre 2015, Monsieur Eric Soyer a été nommé au poste de Directeur Financier et Directeur des Opérations.

Le 14 septembre 2015, la Société a soumis une 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)

Le 28 septembre 2015, la Société a annoncé avoir renforcé son 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.

Le 3 décembre 2015, la Société a annoncé le succès de la réalisation d'un placement privé d'actions ordinaires d'environ 25,4 millions d'euros (hors frais d'émission) auprès d'investisseurs européens et américains.

Le 8 décembre 2015, la Société a annoncé la présentation de données supplémentaires de l'étude pivot de Phase 2/3 avec GRASPA, en complément de celles qui supportaient déjà le bénéfice potentiel de GRASPA en combinaison avec une chimiothérapie dans le traitement de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL).

2016

M. Godfrin, co-fondateur de l'entreprise ERYTECH Pharma S.A. et Directeur Général Délégué, a présenté sa démission au Groupe lors du Conseil d'Administration de la Société-Mère du 10 janvier 2016.

Le 15 mars 2016, la Société a annoncé avoir reçu de l'Office Américain des Brevets et des Marques (USPTO) un avis d'acceptation de sa demande de brevet numéro 12/672,094 intitulée « Composition and therapeutic anti-tumour vaccine ».

5.2 Investissements

5.2.1 Principaux investissements réalisés depuis 2014

Toutes les dépenses de recherche et développement cliniques étant comptabilisées en charges jusqu'à l'obtention des autorisations de mises sur le marché, les principaux investissements des deux derniers exercices sont essentiellement relatifs au site de production aujourd'hui Etablissement Pharmaceutique et au laboratoire de R&D, et de manière plus accessoire au matériel informatique et de bureau. En 2015, la Société a également effectué des investissements dans les aménagements de bureaux suite à la prise d'un étage supplémentaire en vue d'y implanter le laboratoire « Contrôle Qualité ».

au 31.12 en k€	2 015	2 014
Acquisition d'immobilisations		
- Immobilisations incorporelles	(49)	(26)
- Immobilisations corporelles	(220)	(396)
- Immobilisations financières	(15)	(0)
Cession d'immobilisations		
- Immobilisations incorporelles	-	-
- Immobilisations corporelles	-	-
- Immobilisations financières	-	1
Encaissement des subventions	-	-
Effet des changements de périmètre	-	-
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	(284)	(420)

5.2.2 Principaux investissements en cours de réalisation

Depuis le 1^{er} janvier 2016, il n'y a pas eu d'investissements significatifs réalisés. Les investissements correspondent principalement au transfert des immobilisations en cours (agencement des bureaux non terminés au 31 décembre 2015) en immobilisations corporelles.

5.2.3 Principaux investissements envisagés

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

6 APERÇU DES ACTIVITES

6.1	Présentation générale.....	58
6.2	Stratégie du Groupe.....	59
6.3	Avantages et atouts du Groupe.....	61
6.4	La technologie d’encapsulation d’ERYTECH	66
6.4.1	L’approche novatrice de l’encapsulation d’enzymes thérapeutiques.....	66
6.4.2	Procédé d’encapsulation industrialisé, automatisé et robuste.....	67
6.4.3	Production organisée aux Etats-Unis pour les essais cliniques à venir.....	68
6.5	Les leucémies aiguës : un besoin médical insatisfait important.....	68
6.5.1	Un cancer des cellules de la moelle osseuse.....	68
6.5.2	Un nombre croissant de patients dans le monde	70
6.5.3	Un taux de survie à 5 ans faible pour les adultes et les seniors.....	71
6.6	La L-asparaginase : un médicament décisif dans le traitement des leucémies aiguës	72
6.6.1	La prise en charge actuelle des patients atteints de leucémies aiguës.....	72
6.6.2	Le rôle essentiel de la L-asparaginase dans la rémission des patients	72
6.6.3	Les limites de l’administration directe de L-asparaginase	77
6.6.4	Le marché actuel de la L-asparaginase	78
6.7	ERY-ASP/GRASPA® : Un traitement innovant aux portes de la commercialisation dans la LAL	80
6.7.1	Une L-asparaginase encapsulée pour une efficacité et une sécurité d’emploi améliorées	80
6.7.2	Résultats cliniques obtenus et programmes cliniques en cours dans la leucémie aiguë.....	82
6.7.3	Obtention du statut de médicament orphelin et ses avantages.....	87
6.7.4	Mise sur le marché de GRASPA®	88
6.7.5	Positionnement de GRASPA® sur le marché.....	88
6.8	Commercialisation de GRASPA® en Europe et en Israël.....	88
6.9	Développement d’ERY-ASP dans les leucémies aux Etats-Unis.....	90
6.10	Nouvelles indications potentielles d’ERY-ASP : Les tumeurs solides.....	91
6.11	Autres projets de développement ERYCAPS.....	93
6.12	Réglementations applicables au Groupe.....	94

6.1 Présentation générale

ERYTECH a été fondée en 2004 pour développer et mettre sur le marché des thérapies innovantes pour les leucémies aiguës et autres cancers pour lesquels les besoins médicaux restent insatisfaits. L'approche innovante d'ERYTECH consiste à agir sur l'environnement de la tumeur et à « 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 aiguës, un cancer du sang et de la moelle osseuse, dont la prolifération est rapide et qui nécessite un traitement urgent. Les deux formes les plus fréquentes sont la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) et la Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM), en fonction des cellules à l'origine de la maladie. Chaque année environ 50 000 patients sont diagnostiqués avec une leucémie aiguë en Europe et aux Etats-Unis.

ERY-ASP/GRASPA[®] dispose de résultats cliniques convaincants obtenus à l'issue de plusieurs essais cliniques. Sur la base de ces résultats cliniques, la Société a déposé auprès de l'EMA en septembre 2015 une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe dans la LAL. Si cette autorisation de mise sur le marché est délivrée, la Société espère pouvoir lancer la commercialisation du produit en 2017.

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 aiguës. 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 immunitaires, 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 300 M\$⁽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 aiguës), 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 aiguës : 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,

⁽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.

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.

ERYTECH a finalisé ses 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. Si cette AMM est délivrée, la Société espère pouvoir lancer la commercialisation du produit en 2017.

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. A 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 cancérologie, 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 d'encapsulation de principes actifs dans des globules 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 vise une autorisation de mise sur le marché en Europe d'ici fin 2016 – début 2017 et un lancement de la commercialisation en 2017. 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 la 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 de Phase II/III pour le traitement de certaines formes de lymphome non hodgkinien (NHL), telles que 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 deiminase (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 afin d'évaluer la sécurité d'administration de la MGL encapsulée à des patients atteints de cancer. La Société envisage aussi d'étendre son portefeuille 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 technologique 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 aiguës**

ERYTECH se positionne dans le traitement des leucémies aiguës qui sont la majorité des formes de leucémies et représente environ 50 000 nouveaux cas diagnostiqués par an en Europe et aux Etats-Unis⁽¹⁾. 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 aiguës, bénéficient d'un taux de survie à 5 ans de plus de 90 % grâce au traitement à base de L-asparaginase⁽²⁾. 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

⁽¹⁾ Source : American Cancer Society, RARE Cancer Europe, 2014.

⁽²⁾ Source : American Cancer Society, RARE Cancer Europe, 2014.

5 ans entre 15 % et 30 %⁽¹⁾, 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 300 M\$⁽²⁾, 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.

⁽¹⁾ Source : American Cancer Society, RARE Cancer Europe, 2014.

⁽²⁾ Source : chiffres d'affaires et estimations, Jazz Pharmaceuticals 2014 / Baxalta 2015.

- **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 13 familles de brevets déposées tant sur les procédés que sur les produits. ERYTECH a industrialisé avec succès son procédé de telle sorte à produire, de façon reproductible, fiable et économique à grande échelle, des érythrocytes chargés, quelles que soient 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 pour environ 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 aiguës 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/III 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 :

- 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, 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 appelés 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.

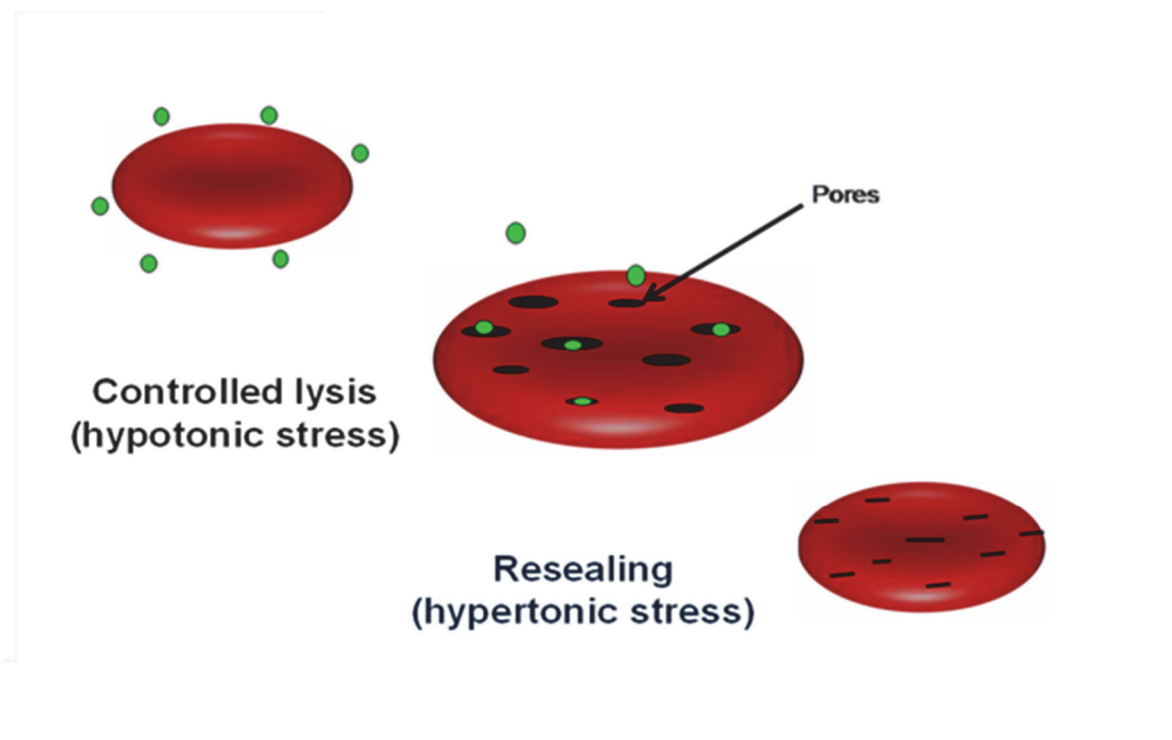
Par ailleurs, sur la base des études précliniques et de la première expérience clinique de la Société dans la sphère de l'hémato-oncologie, la Société estime qu'une variété d'autres molécules thérapeutiques peuvent être encapsulées dans des globules rouges afin d'affamer les cellules cancéreuses, à la 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 6.11 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.

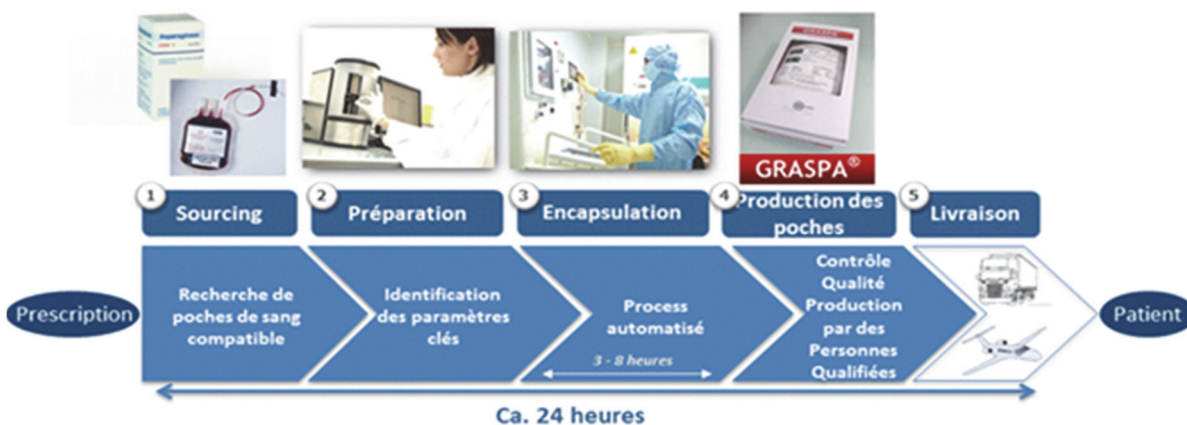
Principe du procédé d'encapsulation



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 11 du présent Document de Référence).

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, quelles que soient 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, quelles que soient 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 Etats-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 aiguës : 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.

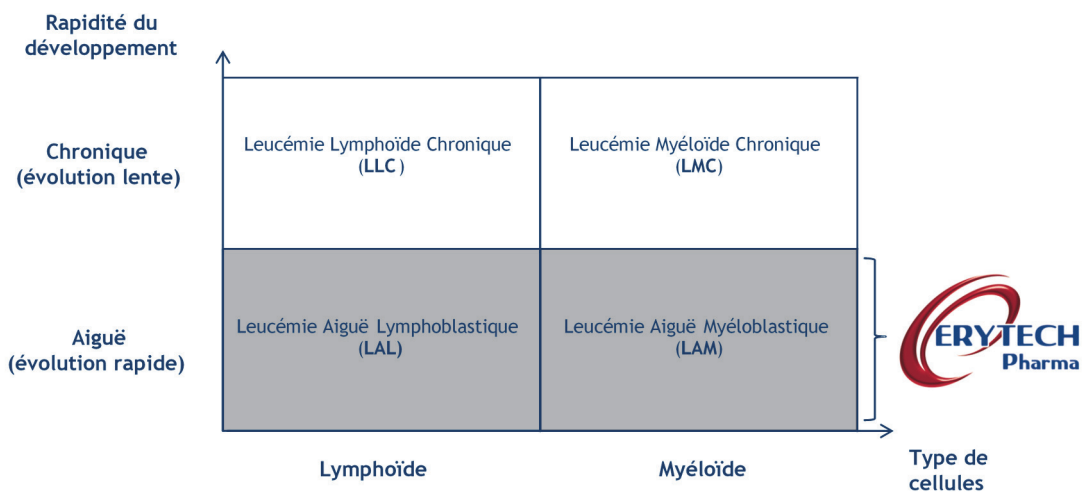
Les leucémies sont catégorisées en fonction de leur rapidité d'évolution et du type de cellules qui prolifèrent :

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.

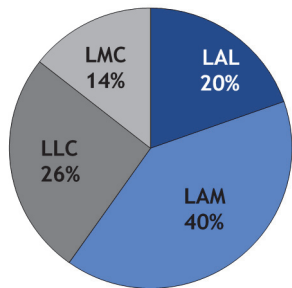
La lignée de cellules cancéreuses peut être soit des précurseurs lymphoïdes (qui, à l'état normal, participent à la défense de l'organisme et forment les globules blancs) à l'origine des leucémies lymphoblastiques soit des cellules myéloïdes pour des leucémies myéloblastiques.

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 aiguës 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 aiguë en Europe et aux Etats-Unis.

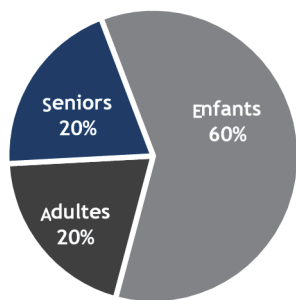
Environ 6 000 nouveaux cas de patients atteints de LAL sont diagnostiqués aux Etats-Unis⁽¹⁾ et au moins autant en Europe, ce qui correspond avec une incidence ajustée par l'âge estimée à environ 2 nouveaux cas par an sur 100 000 personnes⁽²⁾.

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 Europe⁽³⁾ et 20 000 aux Etats-Unis⁽⁴⁾.

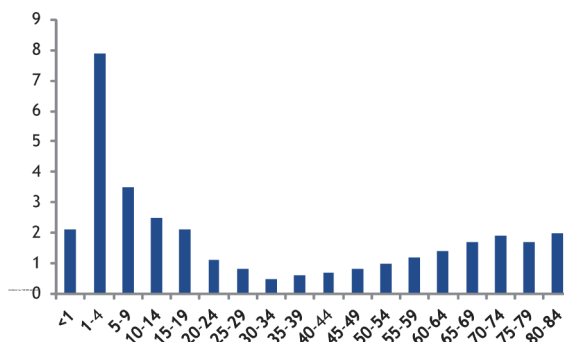
Comme le montre le schéma suivant, la majorité des patients atteints de LAL sont des enfants. Le reste des patients atteints de LAL se répartit de manière équilibrée entre adultes (18-55 ans) et seniors (> 55 ans).

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 Source SEER Cancer Statistics 1975-2007. Cancer Statistics.

⁽¹⁾ Siegel et al., CA Cancer J Clin, 2013.

⁽²⁾ Does et al, Blood 2010; SEER Cancer Statistics.

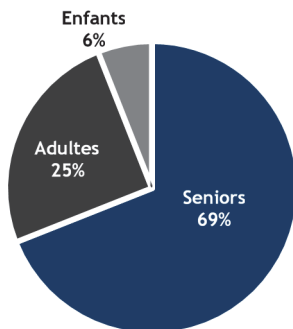
⁽³⁾ Rodrigues-Abreu et al., Annals of Oncology, 2007.

⁽⁴⁾ Siegel et al., CA Cancer J Clin, 2013 RARE Cancer, American Cancer Society.

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.

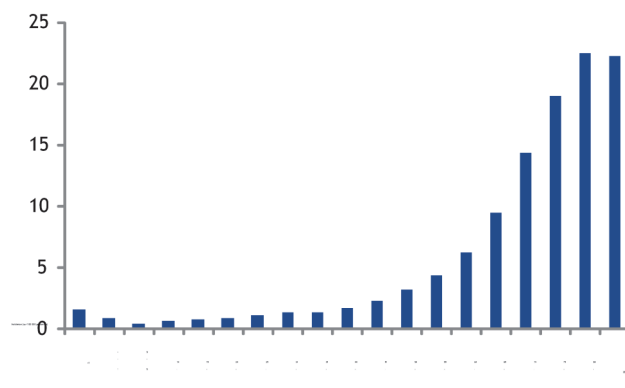
Répartition des patients atteints de LAM par catégorie d'âge et incidence de la maladie en fonction de l'âge

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 démontré⁽¹⁾ que les conditions suivantes en accroissaient les risques :

- les radiations ;
- le benzène, les formaldéhydes et les dioxines ;
- le tabac ;
- les chimiothérapies anticancéreuses ; et
- 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,

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

⁽²⁾ Source : *Cancer Statistics Review 1975-2005*.

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.

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

6.6.1 La prise en charge actuelle des patients atteints de leucémies aiguës

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 aiguës.

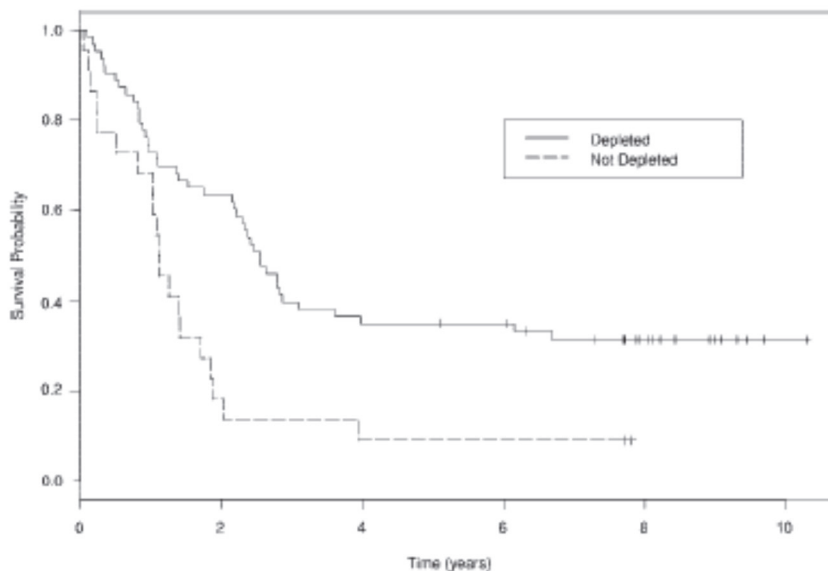
L'introduction de la L-asparaginase dans le traitement standard des LAL remonte aux années 1970. Son utilisation a révolutionné les protocoles pédiatriques en améliorant les taux de rémission complète et la durée de celle-ci. Elle bénéficie d'un recul thérapeutique important tant sur son efficacité que sur sa tolérance⁽¹⁾.

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

L'objectif des cliniciens est de mettre le patient en rémission complète de sa maladie (c'est-à-dire avec disparition des cellules tumorales) le plus longtemps possible. Leurs pratiques cliniques actuelles sont basées sur des schémas d'intense utilisation de la L-asparaginase (plus de doses, le plus tôt et le plus longtemps possible). En effet il a été démontré que plus la durée de privation en asparagine est longue, plus les chances de rémission complète et de son maintien augmentent et demeurent durable⁽²⁾.

Comme le montre l'étude présentée ci-dessous, les patients dont on parvient à diminuer le niveau d'asparagine présentent 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-asparaginase⁽³⁾ 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.

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

⁽²⁾ Silverman et al. *Blood* 2001.

⁽³⁾ Capizzi & White, *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 1988.

De plus, des expérimentations in vitro ont démontré l'efficacité de la L-asparaginase sur plus de 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-asparaginase⁽¹⁾.

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-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.

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 patients 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.

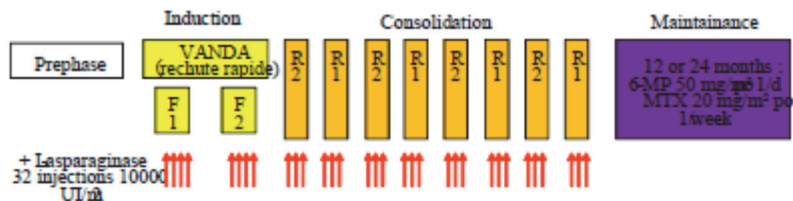
Aperçu des substances utilisées en chimiothérapie pour les patients atteints de LAL sans chromosome de Philadelphie dans le protocole COPRALL

	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.

⁽¹⁾ Okada et al., *Br J Haematology*, 2003, *L-Asparaginase Sensitivity and Asparagine Synthetase Expression In Primary Tumor Cells From AML Patients* Willy Berlier.

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



- 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 respiratoires 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 rétinoïque 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-cutanée et 6-thioguanine (survie sans maladie à 55 %).

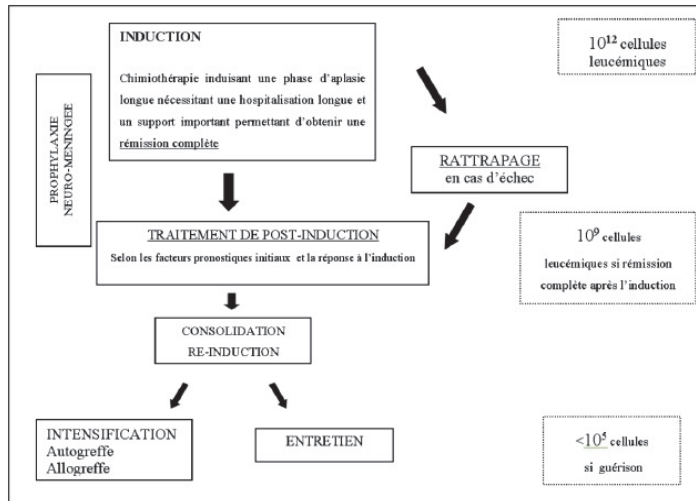
Chez les patients atteints de LAM de 18 à 65 ans, une chimiothérapie intensive peut être proposée avec plusieurs phases : une phase d'induction, une phase de consolidation et enfin un traitement de maintenance comportant soit une allogreffe de moelle, soit une autogreffe, soit d'autres cures de chimiothérapie.

- 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 LAM3)
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 + IDARBUICINE 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 mondial⁽¹⁾ 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, concurrencé par les autres formulations plus récentes.

La L-asparaginase native est principalement produite par la société japonaise Kyowa et distribuée en Europe par Jazz Pharmaceuticals (suite à l'acquisition de Eusa Pharma, ex-OPI, en juin 2012,) sous la marque Kidrolase[®] et par la société allemande medac sous la marque 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 août 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 dollars⁽²⁾ en 2014.

⁽¹⁾ Source: Jazz Pharmaceuticals et Erytech.

⁽²⁾ Baxalta Corp Pres. Corporate Presentation.

- 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.

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 sous le nom de Spectrila, et a obtenu une recommandation favorable de la part de l'EMA en Novembre 2015. Cette recommandation favorable a été suivie par l'octroi d'une AMM centralisée en Janvier 2016. 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 native⁽¹⁾;
- Medac développe également une forme pegylée actuellement en Phase I/II ; et
- 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 (210 M\$ à 230 M\$). Erwinaze[®] est le principal produit d'EUSA représentant environ deux tiers des ventes (CA 125 M\$ 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.

⁽¹⁾ Borghorst et al., *Pediatric Hematology and Oncology*, 2012.

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

- Amgen qui développe blinatumomab, produit en développement racheté avec la société Micromet en janvier 2012. Blinatumomab est actuellement commercialisé sur le marché aux Etats-Unis et en Europe pour les patients atteints de la LAL de lignée B en rechute ou réfractaires aux traitements existants. Ce produit est également en Phase 3 pour les autres patients (first-line & second line, pédiatriques et jeunes). Blinatumomab est en cours de phase II pour le traitement des patients souffrant de lymphome de type « Diffuse Large B-Cell Lymphoma »
- Pfizer développe inotuzumab ozogamicin, qui a reçu le statut de médicament orphelin en 2013, aux Etats-Unis puis en Europe, ainsi que le statut de traitement de rupture en 2015, aux Etats-Unis, dans le traitement des patients atteints de la LAL. Le candidat médicament est actuellement en Phase 3 chez les patients atteints de LAL de lignée B en rechute ou réfractaires aux traitements existants (en traitement de première ligne et en seconde ligne). Par ailleurs, ce candidat médicament en cours de Phase 2 dans le traitement des patients souffrant de lymphome de type « Diffuse Large B-Cell Lymphoma » (en première ligne), et dans le traitement des patients souffrant de leucémie myélocytaire chronique (en seconde ligne).
- Marquibo[®], une nouvelle formulation de Vincristine, développée par la société américaine Talon Therapeutics a été approuvé aux Etats-Unis 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 1.

ERYTECH estime que ces produits peuvent être complémentaires avec GRASPA[®].

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 – début 2017 afin de lancer la commercialisation du produit en 2017.

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 du présent Document de Référence, 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

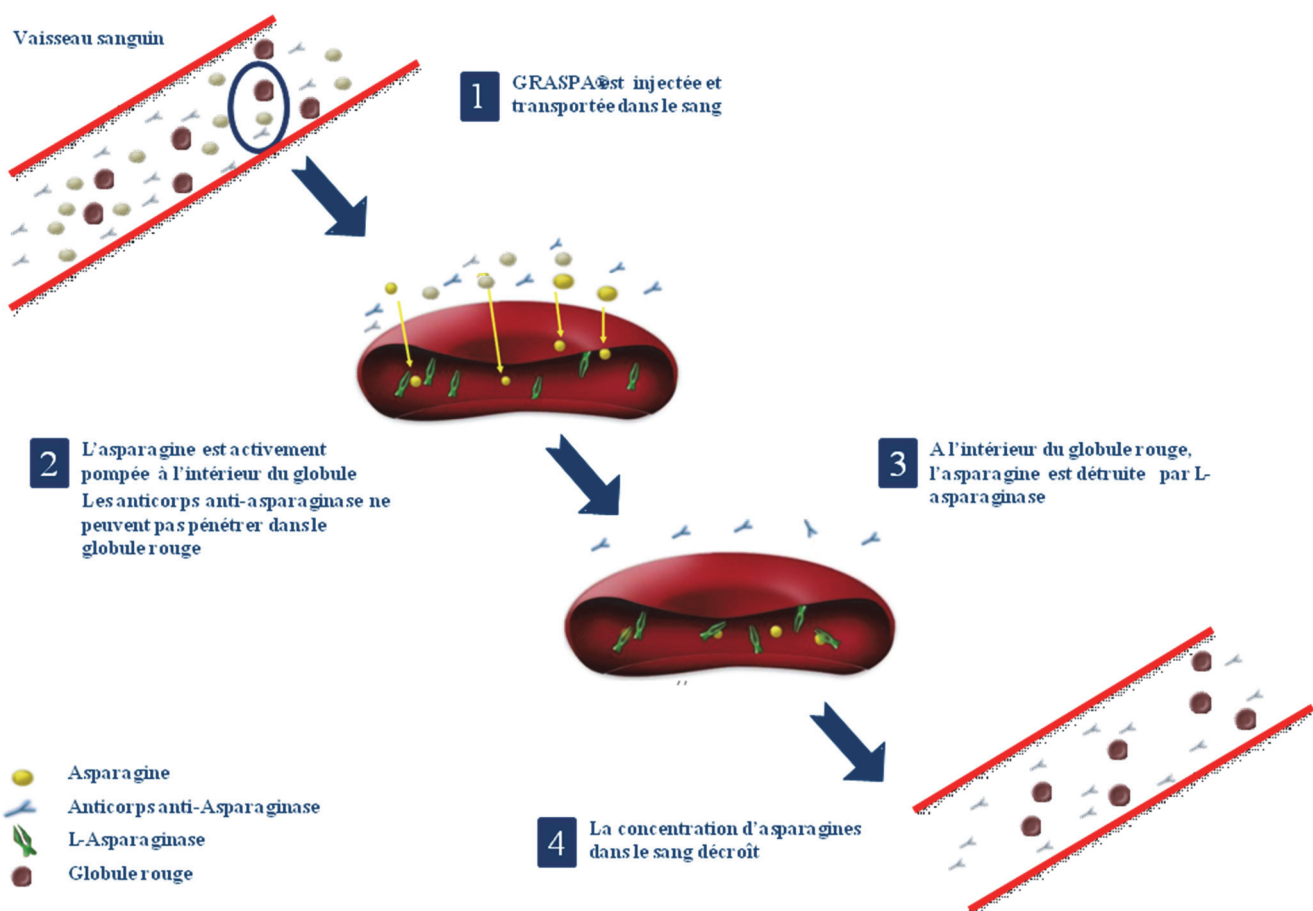
ERY-ASP/GRASPA[®] consiste en l'encapsulation de l'enzyme L-asparaginase. La membrane du globule rouge protège la L-asparaginase des anticorps présents dans le sang du patient et qui seraient susceptibles de diminuer sensiblement voire de neutraliser complètement l'activité enzymatique ou d'entraîner une réaction d'hypersensibilité. De ce fait, la L-asparaginase demeure active au sein du globule rouge sans susciter de réactions immunitaires ou allergiques chez le patient. 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 naturel⁽¹⁾. 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.

Mode d'action



⁽¹⁾ Ataullakhanov 1985.

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

Programme de développement clinique dans les leucémies aiguës

Au 31 Décembre 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
Expanded Access Program 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 :

Etude 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 4^e 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 quelle que 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.

Etude 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 CHMP⁽¹⁾ : 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).

⁽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).

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.

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 [®]	L-ASP		GRASPA [®]
	N=26	N=28		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.				
** A 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 51^e 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 hypersensible⁽¹⁾), les toxicités pancréatiques (27 % des patients du groupe GRASPA® contre 50 % des patients du bras contrôle et 27 % des patients du bras hypersensible 21) et les toxicités hépatiques (19 % des patients du groupe GRASPA® contre 43 % des patients du bras contrôle et 27 % des patients du bras hypersensible 21).
- 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.

Le 8 décembre 2015, la Société a présenté, lors du 57^e congrès annuel de la Société Américaine d' Hématologie, des données supplémentaires de l'étude pivot de Phase II/III avec GRASPA®, en complément de celles qui supportaient déjà le bénéfice potentiel de GRASPA® en combinaison avec une chimiothérapie dans le traitement de la LAL.

La présentation incluait, en plus des données de tolérance et d'efficacité déjà rapportées :

- Un suivi à deux ans de la survie sans évènement (EFS) et de la survie globale (OS). Les données de survie à deux ans confirment la tendance favorable qui avait déjà été observée après un an de suivi. La médiane de survie sans évènement était de 11,8 mois dans le groupe traité avec la L-asparaginase native alors que cette médiane n'a pas encore été atteinte dans le bras traité avec GRASPA® après 24 mois de suivi. La médiane de survie globale n'a encore été atteinte dans aucun des deux groupes. La principale conclusion de cette présentation est que le profil d'innocuité et d'efficacité favorable de GRASPA® offre une alternative efficace pour les patients qui ont précédemment été traités avec une thérapie incluant de l'asparaginase.
- Une durée moyenne d'activité asparaginase au-dessus du seuil de 100UI/L pendant la phase d'induction de 20 jours ($\pm 5,2$ jours) dans le bras GRASPA® versus 9,4 jours ($\pm 7,4$ jours) chez les patients ayant reçu de la L-asparaginase native ($p < 0,001$). De plus, cette activité L- asparaginase a été maintenue pendant 18,6 jours ($\pm 6,3$ jours) également chez les patients qui avaient présenté des antécédents de réactions allergiques. Cette activité prolongée de l'enzyme avec GRASPA® a été observée à travers les différents sous-groupes de populations (selon l'âge, le risque, la présence ou non d'antécédents de réactions allergiques). La différence entre GRASPA® et la L-asparaginase native était plus significative chez les patients adultes ou à haut risque, puisque la durée moyenne d'activité était

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

respectivement de 3,2 jours et 6,3 jours avec la L-asparaginase native versus 19,3 jours et 20,9 jours avec GRASPA[®].

- Les 80 patients qui ont été traités dans l'étude de Phase II/III avaient reçu une première ligne de traitement à base de L-asparaginase. Un tiers de ces patients avait développé une réaction allergique à la L-asparaginase ; 58 % de ces patients présentaient un niveau d'anticorps de base positif. Sur les deux autres tiers, environ 25 % avaient également un niveau d'anticorps de base positif. GRASPA[®] a démontré systématiquement une durée d'activité supérieure et une fréquence de réactions allergiques plus basse quelque ce soit le niveau de base d'anticorps. Cinq patients sur sept (71 %) de ceux traités avec de la L-asparaginase native et qui avaient un niveau positif d'anticorps ont développé des réactions allergiques versus un sur 21 (5 %) dans le groupe GRASPA[®]. Un niveau positif d'anticorps a semblé être associé à une baisse d'activité clinique dans tous les bras traités. Ces données fournissent un rationnel supplémentaire pour investiguer GRASPA[®] chez des patients atteints de LAL en première ligne de traitement.

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

Une étude clinique internationale multicentrique et randomisée de Phase IIb, ENFORCE 1, est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de GRASPA[®] chez des patients âgés de plus de 65 ans atteints de LAM, nouvellement diagnostiqués et inaptes 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 globale (OS) (depuis un amendement de protocole récemment approuvé, la survie sans progression (PFS) a été remplacée par l'OS, considérée comme meilleur critère d'évaluation pour cette indication) 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.

Les deux premières 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.

Par ailleurs, le 6 janvier 2016, la Société a annoncé que le DSMB avait conduit sa troisième revue d'innocuité de l'étude de Phase IIb ENFORCE 1 dans la LAM. Cette troisième revue du DSMB a porté sur 105 patients, et comme pour les deux premières revues n'a pas soulevé de problème de tolérance et d'innocuité. Le DSMB a par ailleurs indiqué que l'inclusion des patients restants ne serait probablement pas de nature à modifier leurs observations sur les principaux critères d'évaluation, mais qu'elle pourrait améliorer la puissance statistique de l'étude. Sur la base des commentaires du DSMB, ERYTECH a donc décidé de poursuivre l'inclusion des patients jusqu'à son terme, attendu au cours du premier semestre 2016. A cette date, 115 des 123 patients, soit plus de 90 % du nombre minimal prévu de patients, ont été inclus dans l'étude, au travers de plus de 20 centres cliniques actifs en France, Espagne, Finlande, Norvège et Italie. 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 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 – début 2017 afin de lancer la commercialisation du produit en 2017.

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).

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 300 m\$⁽¹⁾. Cependant, ces formes de traitement ne ciblent réellement qu'un nombre limité de patients atteints de leucémie aiguë 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[®].

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

⁽¹⁾ Source : Jazz Pharmaceuticals et ERYTECH.

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 renforcée 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 dans le traitement de la LAL. Par ailleurs, si d'autres autorisations de mise sur le marché sont délivrées en Europe pour GRASPA[®] dans d'autres indications que la LAL, Teva pourra choisir d'étendre son exclusivité commerciale à ces autres indications en Israël. 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 environ 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 présent Document de Référence).

Les globules rouges : ERYTECH a signé deux contrats d'approvisionnement avec l'Etablissement 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 première demande d'autorisation de mise sur le marché à un horizon de 2018/2019 pour l'indication des patients « doublement allergiques ».

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).

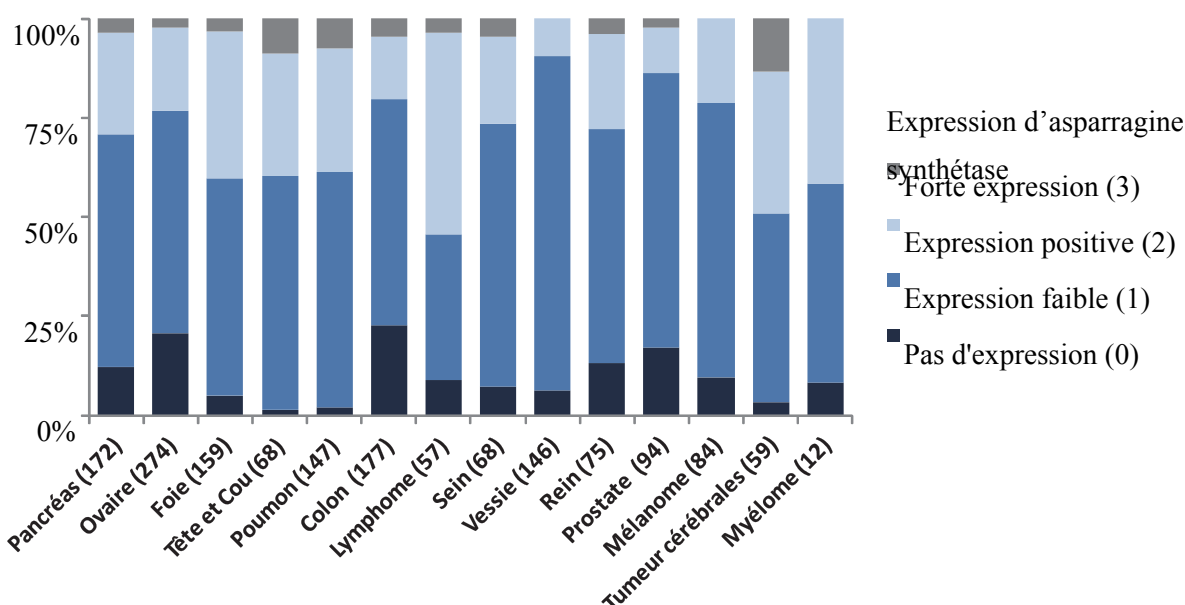
Cet essai clinique non-randomisé, multicentrique et strictement aux Etats-Unis, a pour principal objet de valider le profil de toxicité, de sécurité et d'efficacité d'ERY-ASP, en combinaison avec la chimiothérapie de référence. Cette Phase Ib est la première étude clinique conduite par ERYTECH aux Etats-Unis. 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 aux 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.

Etudes 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 portait initialement 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 pancréas (France)	Terminée	12
Etude de Phase II dans le cancer du pancréas (France)	En cours	100
TOTAL		102

Dans le cadre de cet essai clinique, ERYTECH utilise un test de diagnostique 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. L'objectif initial de recrutement d'environ 90 patients a été atteint récemment et ERYTECH a choisi et annoncé dans son communiqué de presse du 23 février 2016 de poursuivre le recrutement dans le but d'augmenter la puissance statistique de l'étude et de mieux évaluer le traitement dans les sous-groupes. Les premiers résultats de l'étude sont attendus d'ici la fin de l'année 2016.

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 déiminase (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 au cours du second semestre 2016 pour son produit candidat ERY-MET, qui est composé de MGL encapsulée dans des globules rouges, et une étude clinique ultérieure pour son produit-candidat ERY-ADI, qui est composé de ADI encapsulée dans des globules rouges dès 2017.

Thérapies par substitution d'enzymes ou ERT

ERYTECH estime que sa plateforme offre aussi d'autres opportunités de développement attractives, en dehors du domaine de l'oncologie, dans les thérapies par substitution d'enzymes.

La thérapie par substitution d'enzymes est un traitement qui vise à remplacer une enzyme déficiente ou absente chez un patient. Une classe importante de maladies génétiques aussi appelées maladies héréditaires du métabolisme sont causées par le défaut de gènes codant pour des enzymes impliqués dans la conversion de substances (les substrats) en d'autres (les produits). Dans la plupart de ces pathologies les symptômes liés à la déficience en enzyme vont être causés soit par une accumulation toxique des substrats, soit par une diminution de la capacité à synthétiser des produits essentiels. Le potentiel de nouveaux médicaments dans ce domaine est important car un nombre limité de maladies lysosomales et plus largement de maladies héréditaires du métabolisme disposent de traitements, par ailleurs les thérapies existantes font face à d'importantes difficultés.

Erytech étudie l'utilisation de sa technologie ERYCAPS pour permettre une activité enzymatique circulante longue ou le ciblage spécifique de certaines cellules, ces applications pouvant résulter dans des opportunités de développement de nouveaux produits de thérapie par substitution d'enzymes.

ERY-ERT, est le développement préclinique le plus récent que la Société ait dédié aux thérapies par substitution d'enzymes (ERT), une stratégie médicale consistant à administrer des enzymes aux patients chez qui celles-ci sont absentes ou insuffisantes.

La plupart des maladies issues d'enzymes insuffisantes sont liées à des maladies génétiques ; les ERT sont administrées tout au long de la vie du patient ce qui peut éventuellement provoquer des réactions immunitaires diminuant l'efficacité du traitement.

Sur la base des résultats que la Société a obtenus avec ERY-ASP, l'encapsulation des enzymes ERT dans les globules rouges devrait prolonger leur durée de vie dans la circulation sanguine, réduisant tant la fréquence d'administration que la possibilité de réactions immunitaires.

Par ailleurs, ERYTECH a réalisé des recherches pré-cliniques sur des enzymes comme la phénylalanine 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 ERT.

Immunothérapie

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 d'immunothérapie 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.

6.12 Réglementations applicables au Groupe

Réglementations gouvernementales

Les autorités gouvernementales des Etats-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 Etats-Unis

Aux Etats-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 Etats-Unis nécessite un investissement considérable en termes de temps et de ressources financières.

Le non-respect des exigences en vigueur aux Etats-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 Etats-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 Etats-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 Etats-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 débuter 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 Etats-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 Etats-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 Etats-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'Etat et locaux. Aux Etats-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 consignation 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 consignation 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 Etats-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. A 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 Etats-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 Etats-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 Etats-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 Etats 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 Etats 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 Etats 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'Etat 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 Etats 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 Etats 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 Etat membre de l'EEE, cette AMM nationale peut être reconnue dans d'autres Etats membres à l'aide de la procédure de reconnaissance mutuelle. Si le produit n'a reçu d'AMM nationale dans aucun Etat membre au moment de la demande, il peut être autorisé simultanément dans plusieurs Etats membres grâce à la procédure décentralisée. Dans le cadre de cette dernière, un dossier identique est soumis aux autorités compétentes de chacun des Etats membres dans lesquels l'AMM est recherchée, dont l'un est sélectionné par le demandeur pour agir en tant qu'Etat 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 Etats membres (appelés « Etats

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 Etats 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 Etats membres de l'EEE évaluent la balance bénéfique/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 ou 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^e 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 Etats-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 Etats-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, dû à des modifications législatives ultérieures, resteront en vigueur jusqu'en 2025 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. Récemment, la manière dont les fabricants de médicaments fixent les prix de leurs produits a fait l'objet d'une surveillance accrue par le gouvernement américain. A titre d'illustration, il y a eu récemment plusieurs enquêtes du Congrès américain et propositions de lois ayant pour objectifs, entre autres, d'apporter plus de transparence sur les prix des médicaments, d'examiner les liens entre la fixation du prix et les programmes des fabricants dédiés aux patients ainsi que de réformer les méthodologies de remboursement du programme gouvernemental sur les médicaments. 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 Etats 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 Etat 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 Etats-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 Etats-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 inexacts 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 ne détient pas de succursales ni d'établissements secondaires.

Elle détient à 100 % une filiale « ERYTECH Pharma, Inc » créée dans le Delaware (US) le 9 avril 2014 et dont le siège social est situé à Riverfront Office Park, One Main Street, Cambridge MA 02142, USA.

La filiale a pour objet :

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

A ce jour, la filiale ERYTECH Pharma Inc. intervient uniquement comme support de la Société sur le territoire des Etats-Unis, notamment pour le pôle médical de la Société, pour l'avancement du dossier d'AMM et l'accélération des essais cliniques menés sur le territoire américain via ses employés et des consultants extérieurs. Les activités de recherche et développement ainsi que les essais cliniques sont réalisés ou supportés, en tant que promoteur, exclusivement par la Société.

Ses dirigeants sont Messieurs Gil BEYEN (Président) et Eric SOYER (Trésorier et Secrétaire).

Son capital est de 1\$.

Les agrégats financiers clés de la filiale de la Société au 31 décembre 2015 sont présentés en note 5 « Immobilisations Financières » de l'annexe aux comptes sociaux de la Société figurant à la section 20.2 « Comptes sociaux établis (normes françaises) pour l'exercice clos le 31 décembre 2015 » du présent Document de Référence.

Par ailleurs, les flux financiers intra-Groupe sont présentés à la section 19.1 « Opérations intra-groupe » du présent Document de Référence.

8 PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT

8.1 Propriétés mobilières et immobilières	108
8.2 Contraintes environnementales pouvant influencer l'utilisation des immobilisations	109

8.1 Propriétés mobilières et immobilières

Le Groupe est locataire des locaux en France situés Bâtiment Adénine – 60 avenue Rockefeller – 69008 Lyon ainsi qu’aux Etats-Unis situés à Riverfront Office Park, One Main Street Cambridge, MA 02142. Le Groupe 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	Echéance	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	404 124 € HT de loyer annuel et charges locatives Refacturation de Quote-part de Taxe Foncière
Riverfront Office Park One Main Street Cambridge, MA 02142 Etats-Unis d’Amérique	Commerciaux (Bureaux)	1 ^{er} semestre 2016	1 ^{er} semestre 2019	167,856.00 \$ de loyer annuel

Le Groupe considère qu’il dispose des locaux nécessaires pour ses besoins de développement en Europe et prévoit d’augmenter ses capacités aux Etats-Unis, éventuellement en louant de nouveaux locaux, afin de permettre l’expansion de ses essais cliniques et la préparation de son développement commercial.

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

type de matériel	année d'acquisition	Valeur brute HT	Valeur nette HT
Gestion Electronique de Document	2010	50 588	-
	2014	8 000	4 208
	2015	41 000	35 762
Matériel dédié à la production	2006	22 125	-
	2007	39 535	-
	2008	79 993	-
	2009	28 000	-
	2014	374 218	279 891
Installations générales et agencements	2007	42 600	7 773
	2008	47 098	12 825
	2015	121 834	120 303
Installations site de production	2008	615 413	126 791
	2009	130 330	42 598
Installations informatiques	2013	32 627	14 491
	2015	33 684	29 712
Total		1 667 044	674 354

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

type de matériel	année d'acquisition	Valeur HT
Matériel dédié à la production	2010	110 104,49
	2011	40 000,00
	2013	240 413,00
	Total	390 517,49

8.2 Contraintes environnementales pouvant influencer l'utilisation des immobilisations

A l'exception des risques décrits à la section 4.1.14 « *Risques liés à l'hygiène, la sécurité et à l'environnement* », l'activité de la Société n'a pas d'impact environnemental pouvant influencer sur l'utilisation de ses immobilisations corporelles (Voir également l'Annexe 2 du Document de Référence « *Politique en matière de responsabilité environnementale, sociale et sociétale* »).

9 EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE

9.1	Présentation générale	111
9.2	Comparaison des deux derniers exercices.....	111
9.2.1	Formation du résultat opérationnel	111
9.2.1.1	Chiffre d'affaires et autres revenus de l'activité	111
9.2.1.2	Charges opérationnelles	112
9.2.1.3	Formation du résultat net	113
9.3	Dépenses non déductibles fiscalement	114
9.4	Analyse du bilan	115
9.4.1	Actif.....	115
9.4.1.1	Actif non courant	115
9.4.1.2	Actif courant	115
9.4.2	Passif.....	116
9.4.2.1	Capitaux propres	116
9.4.2.2	Passifs non courants	116
9.4.2.3	Passifs courants	117

9.1 Présentation générale

L'activité principale du Groupe est la recherche et le développement dans les domaines du traitement des leucémies aiguës et d'autres maladies orphelines, en s'appuyant sur sa plateforme technologique d'encapsulation de principes actifs dans les globules rouges.

Depuis sa création, le Groupe a concentré ses efforts :

- Sur le développement de sa plateforme technologique brevetée et basée sur l'encapsulation d'enzymes 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 du Groupe a conduit à la délivrance de 13 familles de brevets détenues en nom propre. Le Groupe 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 aiguë lymphoblastique (LAL) chez les patients adultes et enfants en rechute dans la LAL. Fort des résultats obtenus, le Groupe 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. Le Groupe a terminé une étude clinique de phase III à l'issue de laquelle ERYTECH Pharma a déposé en septembre 2015 une demande d'autorisation de mise sur le marché européenne pour Graspas[®] dans la LAL. Le Groupe prévoit d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'ici fin 2016 – début 2017 et de lancer la commercialisation du produit en 2017. Le Groupe a également entamé une étude de phase IIb dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM) et une étude de phase II dans le cancer du pancréas.

Le modèle d'affaires du Groupe est de développer ses produits et jusqu'à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché en Europe et en Israël, puis dans un second temps aux Etats-Unis. Les partenariats commerciaux noués par ERYTECH Pharma permettront d'assurer la distribution de Graspas[®] en Europe et en Israël. Différentes options de distribution aux Etats-Unis et dans le reste du monde sont à l'étude. ERYTECH Pharma a les capacités d'assurer environ les deux premières années de vente de Graspas[®] en Europe grâce à son unité de production de Lyon.

9.2 Comparaison des deux derniers exercices

La comparaison des deux derniers exercices ci-après concerne les comptes présentés selon le référentiel IFRS. Les comptes établis en normes françaises sont commentés au chapitre 20.

9.2.1 Formation du résultat opérationnel

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

A la date du présent Document de Référence, les produits développés par la Société n'ont généré aucun chiffre d'affaires.

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

(en K€)	31.12.2015	31.12.2014
Crédit d'impôt Recherche	2 219	1 524
Subventions	368	271
Autres produits	341	231
Autres produits de l'activité	2 929	2 026

Les autres produits de l'activité de la Société se sont élevés respectivement à 2 929 K€ et 2 026 K€ au cours des exercices clos au 31 décembre 2015 et au 31 décembre 2014, soit une augmentation de 44,6 %.

Les autres produits de l'activité de la Société ont principalement été générés par le crédit impôt recherche (se référer à la section 9.4.2.1 du présent Document de Référence) ainsi que, les subventions liées à des programmes de recherche préclinique en partenariat avec BPI France (se référer à la note 7.10 « Endettement » en annexe aux comptes IFRS figurant à la section 20.1 « Comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos au 31 décembre 2015 »).

Les « Autres produits » correspondent à la somme de coûts internes supportés par le Groupe dans le cadre de l'étude LAM, et refacturés à ce titre à la société Orphan Europe. Les autres coûts externes liés à cet essai clinique sont refacturés sans marge à Orphan Europe et n'apparaissent pas en produits de l'activité mais sont déduits des charges concernées.

9.2.1.2 Charges opérationnelles

Coût des ventes

Il n'y a pas de coût des ventes au 31 décembre 2015, liés à la fabrication de lots de GRASPA[®]. Les frais liés à la fabrication d'ERY-ASP dans le cadre des études précliniques ou des essais cliniques sont inclus dans les frais de R&D et d'études cliniques.

Dépenses de recherche et développement

La Société s'est engagée de manière significative dans les efforts de recherche et développement afin de développer des produits candidats innovants. Les coûts de recherche et développement recouvrent principalement :

- les coûts de sous-traitance, de collaboration et de conseil qui comprennent principalement les coûts liés aux conseils externes tels que les CRO (contract research organization) qui conduisent les essais cliniques et études non-cliniques de la Société ;
- les coûts de personnel incluant les salaires, les engagements de retraite et les paiements fondés sur des actions pour les salariés de la Société ayant des fonctions de recherche et développement ;
- les coûts de licences et de propriété intellectuelle ;
- les achats, loyers de biens immobiliers ainsi que les coûts de congrès et de voyages ; et
- les dotations aux amortissements et aux provisions.

Au 31.12 en k€	2015	2014
ERY-ASP/ GRASPA	1 805	1 310
TEDAC (ERY-MET / ERY-ADI)	1 523	221
Total coûts directs de recherche et développement	3 328	1 531
Consommables	805	313
Locations et maintenance	304	492
Prestations de services, sous-traitance et honoraires	1 896	1 531
Frais de personnel	3 977	2 443
Dotations aux amortissements et aux provisions	250	222
Autres	216	81
Total coûts indirects de recherche et développement	7 448	5 082
Total coûts de R&D	10 776	6 613

Sur les périodes présentées, le montant total des dépenses de recherche et développement est en forte hausse, passant de 6 613 K€ en 2014 à 10 776 K€ en 2015, soit une augmentation de 63 %. Les efforts de recherche et développement

ont essentiellement porté sur les études cliniques finalisées ou en cours sur ERY-ASP/GRASPA[®] pour un montant de 1 805 K€ et 1 310 K€ respectivement en 2015 et 2014, sur le programme TEDAC pour un montant de 1 523 K€ et 221 K€ respectivement en 2015 et 2014, ainsi que la poursuite d'une phase II dans le cancer du pancréas en France.

Les frais de R&D incluent essentiellement les frais liés aux études précliniques, aux honoraires de consultants et de scientifiques. L'augmentation des frais de R&D entre 2014 et 2015 est due essentiellement à la hausse des prestations externes de 1 302 K€ directement liées au programme TEDAC ainsi qu'à la hausse des frais de personnel de 1 534 K€.

Les frais liés aux études cliniques incluent essentiellement les frais de matières premières liés à l'achat de consommables nécessaires à la production de lots cliniques de GRASPA[®], le personnel dédié aux études cliniques de ERYTECH, ainsi que la sous-traitance de prestations de monitoring ainsi que les prestations liées au dépôt de dossier d'AMM en 2015.

Ce tableau permet de constater la hausse significative du poste des études cliniques de 2014 à 2015, en raison de la forte activité clinique comme mentionné précédemment.

Les coûts liés à la propriété intellectuelle ont connu une baisse de 37 K€ entre 2014 à 2015.

Frais Généraux

Les frais généraux comprennent essentiellement les frais de personnel comprenant notamment les paiements fondés sur des actions pour le personnel administratif. Ils comprennent aussi les coûts de structure liés au siège social, la rémunération des administrateurs, des charges externes telles que les honoraires comptables, juridiques, de ressources humaines, de communication et de marketing, ainsi que les frais de déplacement (hors congrès scientifiques).

Leur montant total s'établit respectivement à 4 361 K€ et 7 736 K€ au titre des exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015, soit une augmentation de 77 %.

au 31.12 en k€	2 015	2 014
Frais de structure et généraux	7 736	4 361
<i>dont frais de personnel</i>	<i>1 627</i>	<i>2 368</i>

La Société a constaté une hausse significative de ses coûts de structure et frais généraux, liée notamment à une augmentation des prestations, sous-traitance et honoraires liés au développement de sa stratégie aux Etats-Unis, au projet d'introduction en bourse au NASDAQ ainsi qu'aux BSA₂₀₁₄ attribués aux administrateurs au cours de l'exercice 2015 pour une valeur de 1 593 K€ (se référer à la note.6.4 « Paiement fondé sur des actions (IFRS 2) » en annexe aux comptes IFRS figurant à la section 20.1 « Comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos au 31 décembre 2015 »).

9.2.1.3 Formation du résultat net

Produits et charges financières

Le résultat financier net est un bénéfice de 567 K€ au titre de l'année 2015 contre un bénéfice de 68 K€ au titre de l'année 2014. Ce résultat financier est principalement lié (i) au placement sur compte à terme des excédents de trésorerie issus de l'augmentation de capital en octobre 2014 et (ii) aux gains de change liés à l'achat de prestations de service libellées en dollars.

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

(en K€)	31.12.2015	31.12.2014
Interêts sur crédits-bails	(5)	(7)
Interêts sur avances remboursables	(25)	(39)
Autres Charges Financières	(34)	(28)
Total charges financières	(64)	(73)
Intérêts courus sur CAT	523	141
Autres produits financiers	108	1
Total produits financiers	631	142
Total Produits (Charges)	567	68

Il ressort principalement de ce tableau que sur les périodes présentées :

- Les intérêts sur crédit bails ont légèrement baissé de 2014 à 2015 du fait de la fin de certains contrats de crédit bail sur l'exercice 2015.
- Il en résulte une évolution à la baisse du coût net de l'endettement qui passe de 73 K€ en 2014 à 64 K€ en 2015.
- Les produits d'intérêts courus correspondent aux intérêts sur comptes à terme.
- Les autres produits et charges financières correspondent aux gains et pertes de change.

Impôts sur les sociétés

Compte tenu des déficits constatés sur les 3 derniers exercices, la Société n'a pas enregistré de charge d'impôt sur les sociétés ni de produit d'impôt lié à l'activation de la perte reportable.

9.2.1.3 Résultat net et résultat net par action

La perte nette s'est élevée respectivement à 8 860 K€ pour l'exercice clos en 2014 et 15 016 K€ pour l'exercice clos en 2015.

La perte par action émise (nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice) s'est élevée respectivement à 1,51 euro pour l'exercice clos en 2014 et de 2,16 euros pour l'exercice clos en 2015.

9.3 Dépenses non déductibles fiscalement

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

- Taxe sur les voitures particulières des sociétés pour 5 929 euros,
- Amortissement excédentaire sur les véhicules de tourisme loués pour 20 013 euros
- Part non déductible sur les jetons de présence versés pour 90 432 euros

9.4 Analyse du bilan

9.4.1 Actif

9.4.1.1 Actif non courant

Les actifs non courants nets s'élevaient respectivement à 1 080 K€ le 31 décembre 2014 et 1 076 K€ le 31 décembre 2015.

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

au 31.12 en K€

	2015	2014
ACTIFS NON COURANTS		
Immobilisations incorporelles	61	31
Immobilisations corporelles	918	967
Actifs financiers non courants	97	82
Autres actifs non courants		
Impôt différé actif		
TOTAL ACTIFS NON COURANTS	1 076	1 080

L'année 2015 a constaté une légère baisse des immobilisations corporelles principalement dédiées au site de production déjà équipé.

Par ailleurs les actifs financiers non courants principalement constituées de dépôts et de cautionnements, sont restées relativement stables sur les deux derniers exercices.

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

9.4.1.2 Actif courant

Les actifs courants nets s'élevaient respectivement à 39 526 K€ et 51 929 K€ en 2014 et 2015.

En 2015, le montant des actifs courants nets ont montré une forte hausse du fait d'une augmentation de capital ayant renforcé la trésorerie du Groupe, ainsi que de la hausse de la créance fiscale du CIR du fait de l'augmentation très importante de l'activité de Recherche. Au 31 décembre 2015, la Société n'a pas recouvré le CIR dû au titre de l'exercice 2014 s'élevant à un montant de 1.524.000 euros en raison d'un contrôle fiscal. Ce contrôle fiscal a été clôturé en février 2016 sans rectification majeure par l'administration fiscale. En conséquence, la Société espère pouvoir récupérer le CIR dû au titre de l'exercice 2014 dans les prochains mois et a d'ores et déjà reçu le paiement des autres créances fiscales.

au 31.12 en K€	2015	2014
ACTIFS COURANTS		
Stocks	166	198
Clients et comptes rattachés	424	105
Autres actifs courants	5 705	2 235
<i>dont Crédit Impôt Recherche</i>	<i>3 743</i>	<i>1 524</i>
<i>dont créances fiscales et autres</i>	<i>1 190</i>	<i>494</i>
<i>dont Actionnaires - Apports en numéraires (1)</i>	<i>553</i>	
<i>dont charges constatées d'avance</i>	<i>220</i>	<i>217</i>
<i>dont autres subventions à recevoir</i>		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	45 634	36 988
TOTAL ACTIFS COURANTS	51 929	39 526

(1) Les apports en numéraires au 31 décembre 2015 correspondent à l'exercice de 7 508 bons de Yann Godfrin en décembre 2015. Les fonds correspondant ont été versés à Société Générale Securities Services le 23 décembre 2015 et reversés sur le compte de la Société début janvier 2016.

9.4.2 Passif

9.4.2.1 Capitaux propres

Les capitaux propres ont été mouvementés principalement par :

- l'augmentation de capital en décembre 2015,
- l'exercice de bons de souscriptions,
- ainsi que par l'affectation du résultat constatant une perte de 8 860 k€.

9.4.2.2 Passifs non courants

Il s'agit essentiellement de la part à plus d'un an des engagements de crédit-bail, aux avances remboursables reçues et, pour un montant moindre des engagements de retraite selon la norme IAS19.

au 31.12 en K€	2015	2014
PASSIFS NON COURANTS		
Provisions - Part à plus d'un an	100	89
Passifs financiers - Part à plus d'un an	151	436
<i>dont avances remboursables</i>	<i>63</i>	<i>292</i>
<i>dont crédits-bails</i>	<i>88</i>	<i>144</i>
Impôt différé passif		
Autres passifs non courants		
TOTAL PASSIFS NON COURANTS	251	525

9.4.2.3 Passifs courants

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

au 31.12 en K€	2015	2014
PASSIFS COURANTS		
Provisions - Part à moins d'un an	81	
Passifs financiers - Part à moins d'un an	557	334
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 672	2 085
Autres passifs courants	1 311	1 840
<i>dont dettes fiscales et sociales</i>	<i>1 241</i>	<i>971</i>
<i>dont produits constatés d'avance</i>		<i>368</i>
<i>dont autres dettes</i>	<i>71</i>	<i>501</i>
TOTAL PASSIFS COURANTS	5 622	4 258

Le total des passifs courants a connu une forte hausse de 2014 à 2015, essentiellement due à la hausse des dettes fournisseurs.

10 TRESORERIE ET CAPITAUX

10.1 Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement de la Société	119
10.2 Flux de trésorerie.....	120
10.3 Informations sur les conditions d’emprunt et la structure de financement.....	121

10.1 Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement de la Société

Voir également les notes en annexe aux comptes annuels établis selon les Normes IFRS figurant au chapitre 20 du Document de Référence. Au 31 décembre 2015, le montant de la trésorerie et équivalents détenus par le Groupe s'élevait à 45 634 K€, contre 36 988 K€ au 31 décembre 2014.

La trésorerie et équivalents comprennent les disponibilités et les instruments financiers courants détenus par le Groupe (exclusivement des dépôts bancaires à court terme non rémunérés). Ces disponibilités servent à financer les activités du Groupe, et notamment ses frais de recherche et développement et programmes d'études cliniques.

Par ailleurs, le Groupe a mis fin le 23 décembre 2015 au contrat de liquidité auprès de Bryan Garnier&Co dont l'enveloppe de gestion s'élevait à 200 K€.

Depuis sa création en 2004 et jusqu'au 31 décembre 2015, le Groupe a bénéficié des sources de financement suivantes :

- plusieurs tours de financement par émission d'actions nouvelles de plusieurs catégories : actions ordinaires, actions de préférence catégorie P, U et A pour un produit brut total de 17,7 millions d'euros au 31 décembre 2012,
- l'émission d'obligations convertibles pour un produit brut total de 9 millions d'euros dont 7 millions d'euros au 31 décembre 2012 et 2 millions d'euros au 31 décembre 2011,
- introduction en bourse de la société pour un produit brut total de 17,7 millions d'euros au 31 décembre 2013,
- une seconde levée de fonds en bourse en 2014 pour un produit brut total de 30 millions d'euros,
- l'octroi d'avances remboursables accordées par BPI France pour un total de 5 711 k€ dont 879 k€ encaissés cumulés au 31 décembre 2015,
- l'octroi d'avances non remboursables accordées par BPI France pour un montant total de 2,3 millions d'euros depuis 2005,
- le remboursement de crédit impôt recherche à hauteur totale de 5 575 k€
- une troisième levée de fonds en bourse en décembre 2015 pour un produit brut total de 25,4 millions d'euros.

La situation financière est présentée ci-dessous :

au 31.12 en K€	2015	2014
Trésorerie & équivalent de trésorerie (a)	45 634	36 988
Passif financier courant (b)	557	334
Passif financier non courant (c)	151	436
Endettement financier (b+c)	708	770
Endettement financier net (b) + (c) - (a)	(44 926)	(36 219)
Situation financière nette	44 926	36 219

Financement par le capital

Au 31 décembre 2015, le Groupe a reçu un total de 90,8 millions d'euros au cours de tours de financement successifs et suite à l'introduction en bourse de la Société.

Financement par avances remboursables

Le Groupe n'a souscrit aucun emprunt bancaire sur les 2 exercices présentés. En revanche, il a reçu courant 2011, 2012 et 2013 la somme de 879 K€ sur le total de 5 711 K€ devant être versé à la Société sous forme d'avances conditionnées et qui ont fait l'objet de trois contrats d'aides remboursables à l'innovation avec BPI France (anciennement Oséo).

Le Groupe n'a pas bénéficié de nouveaux versements sur l'année 2014 et 2015 dans la mesure où seul un contrat est encore en-cours (TEDAC) et donc en phase de versement d'aide, mais les dépenses correspondantes permettant de nouveaux tirages de fonds n'ont pas encore été atteintes. Ces versements sont donc reportés sur les échéances de paiement suivantes en fonction de l'avancée budgétaire des dépenses. Le Groupe considère être dans le calendrier prévu quand à l'avancement scientifique du projet TEDAC. Les dépenses réalisées sont moindres que prévues dans le budget initialement déposé, car il n'a finalement pas été nécessaire d'aller au-delà pour réaliser les premières étapes du projet.

Financement par le crédit d'impôt recherche

Le Groupe bénéficie des dispositions des articles 244 quater B et 49 septies F du Code Général des Impôts relatives au crédit d'impôt recherche (CIR). Le Groupe n'activant aucune dépense de R&D jusqu'à l'obtention d'autorisation de mise sur le marché des traitements ayant fait l'objet des développements cliniques, le CIR est intégralement comptabilisé en autres produits de l'activité (se référer à la note 6.1 de la section 20.1 du présent Document de Référence).

10.2 Flux de trésorerie

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles pour les exercices clos des 31 décembre 2014 et 2015 s'est élevée respectivement à un flux négatif de 7 246 K€ et un flux négatif de 14 578 K€.

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

au 31.12 en K€	2015	2014
Résultat net	(15 013)	(8 860)
Charges (produits) sans incidence sur la trésorerie		
- Dotations (reprises) aux amortissements	288	277
- Dotations (reprises) aux provisions - Part à plus d'un an	20	
- Charges (produits) au titre des paiements en actions	2 716	1 236
Charges d'intérêt	30	43
Charge d'impôt (exigible et différé)	(3)	(20)
Flux net de trésorerie généré par l'activité avant variation du BFR	(11 962)	(7 325)
Variation des stocks	32	(60)
Variation des clients et comptes rattachés	(319)	(18)
Variation des autres actifs courants	(3 470)	(534)
Variation des dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 588	663
Variation des autres passifs courants	(528)	28
Variation des provisions (part à moins d'un an)	81	
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	(2 616)	79
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(14 578)	(7 246)

Le besoin en fonds de roulement de l'activité a fortement augmenté en 2015 suite à l'accroissement de l'activité du Groupe tant en recherche préclinique que clinique ainsi qu'à l'augmentation des frais de structure et généraux. En 2015, les flux nets de trésorerie affectés à l'activité comprennent également une charge de 1 229 K€ pour la préparation l'offre de titres de la Société en 2015, ainsi qu'une augmentation non récurrente des créances fiscales à recouvrer d'un montant de 2 315 K€ euros liés au CIR 2014 et autres créances fiscales pour l'année 2014 que la Société n'a pas pu recouvrer en 2015 en raison du contrôle fiscal en cours au 31 décembre 2015 (se référer à la note 6.1 de la section 20.1 du présent Document de Référence).

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissements pour les exercices clos des 31 décembre 2014 et 2015 s'est élevée respectivement à 420 K€ en 2014 et à 284 K€ en 2015. Cette diminution reflète principalement le niveau suffisant d'équipement en terme d'actifs immobilisés pour l'usine de production de la Société située à Lyon, son laboratoire et ses autres installations de recherche et développement.

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

au 31.12 en K€	2015	2014
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		
- Acquisitions d'immobilisations incorporelles	(49)	(26)
- Acquisitions d'immobilisations corporelles	(220)	(396)
- Acquisitions d'immobilisations financières	(15)	(0)
- Cessions d'immobilisations financières	-	1
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	(284)	(420)

La consommation de trésorerie liée aux activités de financement pour les exercices clos des 31 décembre 2014 et 2015 s'est élevée respectivement à un flux positif de 29 542 K€ en 2014 et un flux positif de 23 524 K€ en 2015.

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

Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		
Augmentation de capital en numéraire	23 544	29 173
Remboursement d'emprunts	(85)	(281)
Titres auto détenus	64	651
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement	23 524	29 542

Les flux nets liés aux activités de financement sont issus de la levée de fonds en 2014 ainsi qu'à la nouvelle levée de fonds en bourse en 2015.

10.3 Informations sur les conditions d'emprunt et la structure de financement

La structure de financement dont a bénéficié le Groupe depuis sa création jusqu'au 31 décembre 2015 est synthétisée au paragraphe 10.1 ci-dessus.

L'essentiel des conditions relatives aux avances remboursables qui ont été octroyées au Groupe au 31 décembre 2015 sont décrites dans la note 7.10 « Endettement » en annexe aux comptes IFRS figurant à la section 20.1 « Comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos au 31 décembre 2015 ».

10.4 Restriction à l'utilisation des capitaux

Le Groupe n'est confronté à aucune restriction quant à la disponibilité de ses capitaux.

10.5 Sources de financement nécessaires à l'avenir

Le Groupe compte une trésorerie disponible de 45,6 millions d'euros à fin décembre 2015 couvrant ses besoins sur plus d'un an. En dehors des versements attendus sur 2016 relatifs au remboursement du CIR 2014 et du CIR 2015 qui devrait représenter une ressource additionnelle de 3,7 M€, la Société n'a pas bénéficié de nouveaux financements.

11 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1 L'activité de recherche et développement.....	124
11.2 Propriété intellectuelle	124
11.2.1 Brevets	124
11.2.1.1 En nom propre	124
11.2.1.2 En licence	129
11.2.2 Marques.....	129
11.2.3 Noms de domaine.....	135

11.1 L'activité de recherche et développement

[Voir les sections 6.7, 6.9 et 6.10 du Document de Référence](#) pour le développement clinique.

[Voir la section 6.11 pour l'activité Recherche & Développement \(R&D\).](#)

Voir la section 6.2 des annexes IFRS pour les coûts de R&D.

11.2 Propriété intellectuelle

Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur d'activité du Groupe et constituent la principale barrière à l'entrée pour ses concurrents. Le Groupe compte également sur le secret industriel et des accords de confidentialité sont conclus pour protéger ses produits, ses technologies et son procédé de fabrication. Sous réserve de ce qui est précisé dans la section 4.2.9 (Risques liés à la propriété intellectuelle), la propriété intellectuelle du Groupe n'est pas, à sa connaissance et à la date du présent Document de Référence, remise en cause par un tiers.

11.2.1 Brevets

11.2.1.1 En nom propre

Au 29 Février 2016, le portefeuille de brevets d'ERYTECH Pharma se compose de 13 familles de brevets détenues en nom propre.

Technologie/produits	Famille	Titre	années d'expiration les plus proches pour chaque famille de brevet*	Date de dépôt	Statut
Procédé de fabrication	2	Lysis/resealing process and device for incorporating an active ingredient in erythrocytes	2024/2030	05/08/2004	Développé au Japon Développé en Europe Développé en Australie Développé en Chine Développé aux Etats-Unis Développé en Corée Développé en Inde Développé au Canada
		Procédé de stabilisation de suspensions d'érythrocytes encapsulant un principe actif, suspensions obtenues	2033/2034	07/05/2013	Développé en France Demandes nationales déposées
ERY-ASP/GRASPA®	3	Medicament for the treatment of	2027/2029	24/12/2007	Développé en Europe Développé aux Etats-Unis

Technologie/produits	Famille	Titre	années d'expiration les plus proches pour chaque famille de brevet*	Date de dépôt	Statut
		the cancer of the pancreas			Délivré en Israël Délivré en Australie Délivré à Singapour Phases nationales/régionales pour les autres territoires
		Test for predicting neutralization of asparaginase activity	2032/2033	07/11/2008	Délivré en Europe Délivré aux Etats-Unis Délivré au Japon Délivré en Australie Délivré à Singapour Délivré en Israël Phases nationales/régionales pour les autres territoires
		Medicament for the treatment of acute myeloid leukemia	2028/2029	21/03/2012	Phases nationales/régionales engagées
		Erythrocytes containing Arginine deiminase	2026	25/04/2005	Délivré en Europe, aux Etats- Unis, au Japon, en Chine, au Canada, en Corée et en Australie
TEDAC	3	Composition pharmaceutique comprenant des érythrocytes encapsulant une enzyme	2034/2035	12/02/2014	PCT déposé Demandes nationales déposées
		Method of treatment against cancer	2035/2036	31/12/2015	Demande prioritaire
Plateforme d'immuno- modulation	2	Composition to induce specific Immune Tolerance	2030	27/10/2009	Délivré en Australie Délivré à Singapour Phases nationales/régionales pour les autres territoires

Technologie/produits	Famille	Titre	années d'expiration les plus proches pour chaque famille de brevet*	Date de dépôt	Statut
		Composition and therapeutic anti-tumor vaccine	2027/2028	08/08/2007	Accordé aux Etats-Unis Délivré en France Délivré en Chine Délivré en Australie Délivré à Singapour Délivré en Israël Phases nationales/régionales pour les autres territoires
		Formulation and method for the prevention and treatment of skeletal manifestation of Gaucher's disease	2028	13/02/2008	Délivré en Europe Délivré en Israël Autres phases nationales/régionales
Autres produits	3	Formulation and method for the prevention and treatment of bone metastases and other bone diseases	2028/2029	10/03/2008	Délivré en Europe Délivré en Chine Délivré en Australie Délivré à Singapour Phases nationales/régionales pour les autres territoires
		Composition of erythrocytes encapsulating phenylalanine hydroxylase and therapeutic use thereof	2033/2034	10/02/2013	PCT déposé

* Ne prend pas en compte les certificats complémentaires de protection qui pourraient être obtenus sur les brevets 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 princeps de la société qui couvre sa technologie d'encapsulation de molécules thérapeutiques. L'innovation développée par ERYTECH repose sur la prise en compte de paramètres physiologiques clés des érythrocytes permettant l'obtention d'un produit reproductible. La demande initiale couvre à la fois le procédé de production, le dispositif permettant sa mise œuvre ainsi que tous les produits qui en sont directement issus.

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

Aux Etats-Unis il a également fallu séparer les revendications de procédé des revendications de dispositif. Un premier brevet américain a été délivré pour les revendications couvrant le procédé de production, selon la loi américaine et le Patent Term Adjustment. Le terme de ce brevet a été étendu 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 22 du présent Document de Référence](#)) pour le développement et la distribution de GRASPA® dans l'Europe des 27. Ce contrat couvre les indications de la LAL et de la LAM.

Le brevet européen délivré a fait l'objet d'une procédure d'opposition devant l'Office Européen des Brevets, suite au retrait de l'opposant l'Office Européen des brevets a clôturé la procédure d'opposition et maintenu le brevet en vigueur sans modifications des revendications ([Voir également le chapitre 4.2.9 du présent Document de Référence](#)). 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” :**

Ce brevet revendique une amélioration apportée au procédé d'encapsulation d'ERYTECH Pharma permettant d'améliorer la stabilité des suspensions d'érythrocytes obtenues. Ce brevet a été délivré en France et étendu à l'international 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 aux Etats-Unis, 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.

- **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, plus quelques dépôts nationaux directs.

- **Brevet relatif à une méthode de traitement du cancer :**

Cette demande de brevet relative à une méthode de traitement utilisant les thérapies développées par ERYTECH Pharma a été déposée en Europe le 31 décembre 2015.

- **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 aiguë myéloïde. Il a fait l'objet d'une demande prioritaire déposée aux Etats-Unis et il a été étendu par la voie PCT, plus quelques dépôts nationaux directs.

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

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

Cette demande de brevet revendique la technologie d'induction d'une tolérance immunitaire spécifique développée par ERYTECH. La portée envisagée est large car la demande revendique à la fois une composition pouvant induire une tolérance immunitaire vis-à-vis d'une protéine ou d'un peptide thérapeutique et une composition pouvant induire une tolérance immunitaire vis-à-vis d'un auto-antigène. 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 et Canada notamment). Ce brevet a par ailleurs été accordé aux Etats-Unis.

* * *

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, en Europe 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 13 familles différentes de brevet. Sur ces 13 familles de brevet, 9 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.


11.2.1.2 En licence

Le NIH (National Institutes of Health) a concédé une licence exclusive à ERYTECH sur de la propriété intellectuelle couvrant une méthode diagnostique pour prédire l'efficacité de la L- asparaginase chez un patient ([voir également le chapitre 22 « Contrats importants » du présent Document de Référence](#)). 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).

11.2.2 **Marques**

La Société a déposé les marques suivantes :


MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE
1 ERYtech Pharma	France	03 3 264 900	26 décembre 2003 (renouvelée)
	Communauté européenne	00 3 921 319	5 juillet 2004
	Albanie		
	Bosnie-Herzégovine		
	Chine		
	Croatie		
	Ex-République yougoslave de Macédoine		
	Liechtenstein		
	Monaco	947 762	26 novembre 2007
	Serbie		
Suisse			
Australie			
Islande			
Japon			
Turquie			
Singapour			14 mai 2008

MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE	
	Bélarus			
	Algérie			
	Egypte			
	Géorgie			
	Russie			
	Ukraine		18 décembre 2013	
	Monténégro			
	Norvège			
	Iran			
	République de Corée			
	Maroc			
	Israël	226 985	3 février 2010	
	Canada	1 387 023	12 mars 2008	
	Kosovo	KS/M/2013/1 211	17 décembre 2013	
2		France	39 11 751	10 avril 2012
		Union Européenne	1127934	20 juin 2012
		Australie		
		Corée du Sud		
		Etats-Unis		
		Israël		
		Islande		
		Monaco		
		Russie		
		Singapour		
		Suisse		
		Turquie		
		Monténégro		

	MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE	
		Norvège			
3	GRASPA	France	06 3 421 435	6 avril 2006	
		Albanie	947 759	26 novembre 2007	
		Bosnie-Herzégovine			
		Chine			
		Croatie			
		Ex-République yougoslave de Macédoine			
		Liechtenstein			
		Monaco			
		Serbie			
		Suisse			
		Australie			
		Communauté européenne			
		Etats-Unis			
		Islande			
		Japon			
		République de Corée			
		Turquie			
		Singapour			14 mai 2008
		Russie			20 juin 2012
		Monténégro			26 octobre 2012
		Norvège	18 décembre 2013		
Belarus					
Egypte					
Géorgie					
Algérie					
Maroc					

	MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE
		Ukraine		
		Israël	226992 226993 226994	3 février 2010
		Canada	1 387 024	12 mars 2008
		Kosovo	KS/M/2013/1 212	17 décembre 2013
4	ERYASP	France	13 397 6584	23 janvier 2013
5	Cleav'Ery System			
		Suisse	947 760	26 novembre 2007
		Union Européenne		
6	Oxygen'ERY			
		Suisse	947 761	26 novembre 2007
		Union Européenne		
7	Vaccin'ERY System	France	07 3 533 090	22 octobre 2007
		Communauté européenne	967450	14 mai 2008
		Suisse		
8	ERYCAPS	France (classes 5,42,44)	07 3 546 157	21 décembre 2007
		France (classes 7,9,10)	16 4 258 547	21 mars 2016
		Suisse (classes 7,9,10)	16 4 258 547	21 mars 2016
		Union Européenne (classes 7,9,10)	015 251 382	21 mars 2016
		Communauté européenne (classes 5,42,44)	972 047	8 juillet 2008
		Suisse (classes 5,42,44)		
9	EryDexone	France	06 3 459 689	26 octobre 2006
10	ERYTECH Pharma Deliv'ERY System	France	07 3 543 340	10 décembre 2007

MARQUE		PAYS DESIGNES	N°	DATE
11	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			
12	KYTASPAR	France	14 4 103 802	08 juillet 2014
13	ASPACELL	France	14 4 103 800	08 juillet 2014
		Union Européenne	013 466 123	17 novembre 2014
		International : - Albanie - Arménie - Azerbaïdjan - Biélorussie - Bosnie-Herzégovine - Islande - Kazakhstan - Kirghizistan - Liechtenstein - Macédoine - Moldavie - Monténégro - Norvège	1 235 383	03 décembre 2014

MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE
	<ul style="list-style-type: none"> - Ouzbékistan - Russie - Serbie - Suisse - Tadjikistan - Turkménistan - Turquie - Ukraine 		
	Kosovo	KS/M/2014 109	19 novembre 2014
14	ERYTECH	16 4 258 540	21 mars 2016
	France		
	Suisse		
	Union Européenne	015 251 325	
15		16 4 258 544	21 mars 2016
	France		
	Union Européenne	015 251 366	

Aucune des marques de la Société précitées ne fait l'objet d'une licence de marque concédée à un tiers, sauf dans le cadre des contrats de distribution avec le Groupe Teva et Orphan Europe, en ce qui concerne la marque GRASPA® (*voir également le chapitre 22 « Contrats importants » du Document de Référence*).

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

11.2.3 Noms de domaine

La Société a déposé les noms de domaine suivants :

Nom de domaine	Expiration
eryasp.com	20 novembre 2016
erytechpharma.com	20 novembre 2016
erytech.fr	5 mai 2017
ery.tech	25 août 2016
erytech.com	20 juillet 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.co.uk	23 septembre 2016
graspa.info	23 septembre 2016

12 INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

12.1 Principales tendances depuis la fin du dernier exercice

Se référer au paragraphe 20.9 « Changement significatif de la situation financière ou commerciale » du présent Document de Référence.

12.2 Tendance connue, incertitude, demande d'engagement ou événement raisonnable susceptible d'influer sur les perspectives de la Société

Néant.

13 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

La Société ne souhaite pas communiquer sur des prévisions de bénéfices car les hypothèses sur lesquelles ces prévisions seraient bâties comporteraient des éléments trop imprécis au jour de l'établissement de ce Document de Référence.

14 ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

14.1 Dirigeants et Administrateurs	139
14.1.1 Composition du Conseil d'administration :.....	139
14.1.2 Composition de la Direction Générale :.....	141
14.1.3 Autres mandats sociaux	141
14.1.4 Expérience des organes d'administration et de direction.....	142
14.2 Conflits d'intérêts potentiels et accords	144

Il est rappelé que la Société était sous forme de société anonyme à Directoire et Conseil de surveillance depuis le 29 septembre 2005. La Société, par une Assemblée générale en date du 2 avril 2013, a modifié son mode de gouvernance, celle-ci étant à ce jour sous forme de société anonyme à Conseil d'administration.

14.1 Dirigeants et Administrateurs

14.1.1 Composition du Conseil d'administration :

Au 31 décembre 2015, les administrateurs de la Société sont les suivants :

Nom, prénom, âge	Durée du mandat	Fonction
<p>Gil Beyen 54 ans 3 Place des Célestins 69002 Lyon, France</p>	<p>1^{re} 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.</p>	Président du Conseil d'administration et Directeur Général
<p>Galenos SPRL, représenté par Sven Andréasson, 63 ans Rond Point Schuman, 6 Boîte 5 1040 Bruxelles, Belgique Administrateur indépendant ⁽¹⁾</p>	<p>1^{re} nomination : Conseil d'administration du 2 avril 2013 (Président du Conseil de Surveillance de 2009 à 2011, Vice-Président du Conseil de surveillance depuis 2011) Echéance du mandat : Assemblée générale statuant en 2016 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.</p>	Administrateur
<p>Philippe Archinard 56 ans 47 rue Professeur Deperet, 69160 Tassin-la-Demi-Lune. Administrateur indépendant ⁽¹⁾</p>	<p>1^{re} 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.</p>	Administrateur
<p>Martine Ortin George 67 ans 9 Southern Hills Drive 08558 Skillman NJ Etats-Unis d'Amérique Administrateur indépendant ⁽¹⁾</p>	<p>1^{re} 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.</p>	Administrateur
<p>Hilde Windels 50 ans Kasteellaan 899000 GENT Belgique Administrateur indépendant ⁽¹⁾</p>	<p>1^{re} 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.</p>	Administrateur

Nom, prénom, âge	Durée du mandat	Fonction
Luc Dochez 41 ans 8 Klein Vilvoordestraat 3078 MEERBEEK Belgique Administrateur indépendant ⁽¹⁾	1 ^{re} Nomination : cooptation lors du Conseil d'administration du 26 mars 2015 ratifiée par l'Assemblée Générale du 23 juin 2015. Echéance du mandat : Assemblée Générale statuant en 2016 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.	Administrateur
Yann GODFRIN 44 ans 8 Impasse de la Source 69300 Caluire-et-Cuire, France	1 ^{re} 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 : 18 janvier 2016 suite à sa démission de ses fonctions d'administrateur et de directeur général délégué.	Administrateur Directeur Général délégué
(1) Membre indépendant au sens du Code de gouvernement d'entreprise Middenext pour les valeurs moyennes et petites de décembre 2009 (cf. Section 16.3.2 A.1 du présent Document de référence).		

Le Président Directeur Général Monsieur Gil Beyen, et le Directeur Général Délégué, Monsieur Jérôme Bailly ont pour adresse professionnelle le siège social de la Société, 60 avenue Rockefeller – 69008 Lyon.

Les adresses professionnelles des autres administrateurs sont celles indiquées dans le tableau ci-dessus.

Il n'existe aucun lien familial entre les personnes listées ci-dessus.

Aucune de ces personnes, au cours des 5 dernières années :

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été 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, et
- n'a fait l'objet d'une interdiction de gérer ; et
- n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires, y compris des organismes professionnels désignés.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, sont intervenues les modifications suivantes concernant le Conseil d'administration :

- Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 11 janvier 2015 pour se consacrer à d'autres projets entrepreneuriaux ;
- Monsieur Luc DOCHEZ a été coopté administrateur par le Conseil d'administration en date du 26 mars 2015. Sa cooptation a été enterrinée par les actionnaires lors de l'Assemblée Générale Mixte du 23 juin 2015 pour la durée restant à courir pour le mandat de Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU, soit jusqu'à l'assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015 soit au plus tard le 30 juin ;

Depuis le 31 décembre 2015, il est à noter que Monsieur Yann GODFRIN a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de directeur général délégué avec effet au 18 janvier 2016 pour se consacrer à d'autres projets entrepreneuriaux. Postérieurement à sa démission un contrat de consultant a été conclu entre la Société et Yann Godfrin afin d'assurer la transition. La Société a initié son remplacement.

14.1.2 Composition de la Direction Générale :

Le Président Directeur Général de la Société est Monsieur Gil Beyen.

La Société possède un Directeur Général Délégué en la personne de Monsieur Jérôme Bailly, pharmacien responsable. Ensemble ces personnes forment la direction générale de la Société.

Les biographies des directeurs sont présentées ci-dessous dans la section 3.6.3.

14.1.3 Autres mandats sociaux

Les dirigeants et administrateurs de la Société lors de l'exercice clos au 31 décembre 2015 exercent ou ont également exercé les mandats et/ou fonctions suivants :

Nom	Autres mandats et fonctions des mandataires sociaux durant l'exercice clos au 31 décembre 2015	Autres mandats et fonctions exercés en dehors de la Société au cours des cinq dernières années et ayant cessé à ce jour
Gil Beyen	Gérant de Gil Beyen BVBA Gérant de AXXIS V&C BVBA Administrateur chez NovadipSA Administrateur chez Waterleau NV Président d'ERYTECH Pharma Inc.	Administrateur de BIO.be
Pierre-Olivier Goineau¹	Président de France Biotech Secrétaire et Trésorier d'ERYTECH Pharma, Inc Président de Goineau Development & Finance (depuis mars 2015) Président d'eROCCA (depuis novembre 2015)	N/A
Yann Godfrin²	N/A	Membre du Conseil de Surveillance de la société NODEA MEDICAL
Galenos SPRL, représentée par Sven Andréasson	Administrateur d'Immunicum ³ Administrateur Cellastra Président de Cantargia AB ³	PDG de Beta-Cell NV Président d'Unibioscreen SA Membre du Conseil de TiGenix NV Président de XImmune AB
Philippe Archinard	Administrateur et Président Directeur Général de Transgene ³ Représentant permanent de TSGH au conseil d'ABL Inc Directeur Général de TSGH Représentant permanent au Conseil d'administration de Synergie Lyon Cancer pour Lyonbiopôle Administrateur de Biomérieux ³ Président de Lyonbiopôle Administrateur de CPE Lyon, représentant de FPUL Président de BioAster	Représentant permanent au Conseil d'administration de Finovi pour Lyonbiopôle

Nom	Autres mandats et fonctions des mandataires sociaux durant l'exercice clos au 31 décembre 2015	Autres mandats et fonctions exercés en dehors de la Société au cours des cinq dernières années et ayant cessé à ce jour
Jérôme Bailly	Gérant de GELFRUIT SARL (France)	
Martine Ortin George	Responsable de Global Development, Associates, Inc.	- Vice-Présidente of Pfizer Inc ³ . (Etats-Unis) - Senior Vice-President, GPC Biotech Inc. (Etats-Unis) - Administrateur, Cytomics Inc. (France)
Hilde WINDELS	- Administrateur VIB ³ - Administrateur Flanders Bio - Administrateur et Directeur Général BioCartis - Administrateur de BioCartis Group	- Administrateur MDX Health, - Directrice Administratif et Financier Pronota - Directrice Administratif et Financier Septs Pharma
Luc DOCHEZ	Président Directeur Général et administrateur de Tusk Therapeutics SA holding et de Tusk Therapeutics Ltd depuis mars 2015 Président Directeur Général et administrateur de Tusk Therapeutics Ltd depuis mars 2015 Directeur des affaires de Prosensa ³ jusqu'au 15 janvier 2015 Directeur Général de Primix Bioventures bvba Directeur Général de Premis bvba Directeur Général de Medilanon bvba	Directeur Général / Administrateur Ovizio SA Administrateur Arcarios BV
<p>(1) Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU a démissionné de ses fonctions au sein d'ERYTECH Pharma le 11 janvier 2015 (cf. supra §3.7.A.1).</p> <p>(2) Monsieur Yann GODFRIN a démissionné de ses fonctions au sein d'ERYTECH Pharma le 18 janvier 2016.</p> <p>(3) Société cotée sur un marché réglementé.</p>		

14.1.4 Expérience des organes d'administration et de direction

L'expérience de chacun des administrateurs et des dirigeants de la Société est décrite ci-dessous.

- **Gil Beyen, Président Directeur Général, Président du Conseil d'administration, Directeur-Général :**

Gil 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 (jusqu'au 18 janvier 2016) :**

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'Ecole 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. A 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.

14.2 Conflits d'intérêts potentiels et accords

Il existe des conventions apparentées décrites à la section 19.2 du présent Document de Référence.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou devoirs des personnes composant les organes d'administration, de direction, et de la direction générale, telles que visées à la section 14.1 « Dirigeants et administrateurs » ci-dessus.

Par ailleurs, à la connaissance de la Société, il n'existe pas de pacte ou accord quelconque conclu avec des actionnaires, clients, fournisseurs ou autres aux termes duquel l'un des administrateurs ou des dirigeants de la Société a été nommé.

15 REMUNERATIONS ET AVANTAGES

- 15.1 Rémunérations et avantages en nature attribués pour le dernier exercice clos aux mandataires sociaux de la Société..... 146**
- 15.2 Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraite ou d'autres avantages 154**
- 15.3 Bons de souscription d'actions, bons de souscription de part de créateurs d'entreprises ou autres titres donnant accès au capital attribués aux administrateurs et dirigeants. 154**
- 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 154**

15.1 Rémunérations et avantages en nature attribués pour le dernier exercice clos aux mandataires sociaux de la Société

L'information est établie en se référant au Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par Middledext et validé en tant que code de référence par l'AMF.

Les tableaux suivants relevant de la « Position – recommandation AMF n°2014-14 » du 2 décembre 2014 sont présentés ci-dessous.

Les fonctions exercées à ce jour par les personnes indiquées ci-dessous sont détaillées dans le chapitre 14 – Organes d'administration et de direction du présent Document de Référence.

Tableau n°1 : Synthèse des rémunérations et des BSPCE attribuées à chaque dirigeant mandataire social :

	Exercice 2015	Exercice 2014
Gil BEYEN – Président Directeur Général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	414 037 €	372 268 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	0 €	513 960 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)		
TOTAL	414 037 €	886 228 €
Pierre-Olivier GOINEAU – Vice-Président et Directeur Général Délégué		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	9 579 €	275 422 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	0 €	220 482 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)		
TOTAL	9 579 €	495 904 €
Yann GODFRIN – Directeur Général Délégué		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	308 852 €	275 268 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	0 €	234 127 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)		
TOTAL	308 852 €	509 395 €
Jérôme BAILLY – Directeur Général Délégué		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	102 163 €	70 085 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	55 118 €	39 166 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)		
TOTAL	157 281 €	109 251 €

Tableau n°2 : Récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social :

Gil BEYEN	Exercice 2015		Exercice 2014	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
rémunération fixe (1)	270 000 €	270 000 €	244 000 €	244 000 €
rémunération variable (1) (2)	135 000 €	135 000 €	125 600 €	91 500 €
rémunération exceptionnelle (1)(4)				
jetons de présence				
avantages en nature (3)	9 037 €	9 037 €	2 668 €	2 668 €
TOTAL	414 037 €	414 037 €	372 268 €	338 168 €

Pierre-Olivier GOINEAU	Exercice 2015		Exercice 2014	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
rémunération fixe (1)	5 742 €	5 742 €	175 783 €	175 783 €
rémunération variable (1) (2)	- €	- €	90 000 €	67 500 €
rémunération exceptionnelle (1)(4)				
jetons de présence				
avantages en nature (3)	3 837 €	3 837 €	9 639 €	9 639 €
TOTAL	9 579 €	9 579 €	275 422 €	252 922 €

Yann GODFRIN	Exercice 2015		Exercice 2014	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
rémunération fixe (1)	200 000 €	200 000 €	175 550 €	175 550 €
rémunération variable (1) (2)	100 000 €	100 000 €	90 000 €	67 500 €
rémunération exceptionnelle				
jetons de présence				
avantages en nature (3)	8 852 €	8 852 €	9 718 €	9 718 €
TOTAL	308 852 €	308 852 €	275 268 €	252 768 €

Jérôme BAILLY	Exercice 2015		Exercice 2014	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
rémunération fixe (1)	90 000 €	90 000 €	60 755 €	60 755 €
rémunération variable (1) (2)	9 000 €	9 000 €	6 000 €	5 172 €
rémunération				
jetons de présence				
avantages en nature (4)	3 163 €	3 163 €	3 331 €	3 331 €
TOTAL	102 163 €	102 163 €	70 085 €	69 258 €

(1) *Eléments de rémunération sur une base brute avant impôt.*

(2) *Les rémunérations variables sont des primes fixées par le Comité des nominations et rémunérations sur la base d'atteinte des objectifs sociétaux fixés annuellement (par exemple ont notamment été définies comme objectifs sociétaux, lors de précédentes années : résultats positifs à l'issue des phases cliniques, soumission du dossier d'AMM, montant minimum du solde de trésorerie). Le versement de la rémunération variable est proportionné au pourcentage de réalisation de chacun des objectifs.*

(3) *Les avantages en nature sont constitués de : la location d'un véhicule, de cartes carburants, ainsi que d'un contrat d'assurance chômage avec l'association pour la Garantie Sociale des Chefs et Dirigeants d'Entreprise (GSC).*

(4) *Les avantages en nature sont constitués de la location d'un véhicule.*

Tableau n°3 : Jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants :

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2015	Montants versés au cours de l'exercice 2014
Luc DOCHEZ		
Jetons de présence	25 671 €	
Autres rémunérations (1)	251 857	
Sven ANDREASSON		
Jetons de présence		1 000 €
Autres rémunérations (1)		21 290 €
GALENOS sprl (2)		
Jetons de présence	38 000 €	19 476 €
Autres rémunérations (1)	335 208 €	
Philippe ARCHINARD		
Jetons de présence	40 000 €	20 476 €
Autres rémunérations	335 208 €	42 580 €
Martine ORTIN GEORGE		
Jetons de présence	32 000 €	10 024 €
Autres rémunérations (1)	335 208 €	
Hilde WINDELS		
Jetons de présence	36 000 €	9 024 €
Autres rémunérations (1)	335 208 €	
TOTAL	1 764 360 €	123 870 €
(1) Les montants correspondent à la juste valeur des BSA attribués.		
(2) GALENOS SPR est une société contrôlée par Sven ANDREASSON.		

Tableau n°4 : Options de souscription ou d'achat d'actions et autres instruments financiers donnant accès au capital, attribués durant l'exercice 2015 à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur et par toute société du groupe

Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nature des options (achat ou souscription)	Valorisation des options selon la méthode retenue pour les comptes IFRS	Nombre d'options attribuées durant l'exercice	Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	Période d'exercice
Jérôme BAILLY	BSPCE ₂₀₁₄ 22/01/2014	Souscription	Juste valeur (Black & Scholes) IFRS 7	800 en 2015	12,25 €	Caducité au 22/01/2024

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

Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'options levées durant l'exercice	Prix d'exercice
Jérôme Bailly	N° : BSPCE ₂₀₁₂ Date : 5 août 2015	100 bons soit 1 000 actions	73,62 € par bon soit 7,362 € par action
Jérôme Bailly	N° : BSPCE ₂₀₁₂ Date : 16 novembre 2015	78 bons soit 780 actions	73,62 € par bon soit 7,362 € par action
Jérôme Bailly	N° : BSPCE ₂₀₁₂ Date : 16 novembre 2015	196 bons soit 1 960 actions	73,62 € par bon soit 7,362 € par action
Yann GODFRIN	N° : BSPCE ₂₀₁₂ Date : 23 décembre 2015	7 508 bons soit 75 080 actions	73,62 € par bon soit 7,362 € par action
TOTAL		7 882 bons soit 78 820 actions	73,62 € par bon soit 7,362 € par action

Tableau n°6 : Actions de performance attribuées à chaque mandataire social

Non applicable

Tableau n°7 : Actions de performance devenues disponibles pour chaque mandataire social

Non applicable

Tableau n°8 : Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions

HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS D'OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D' ACTIONS				
INFORMATION SUR LES OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT				
Date d'assemblée	BSPCE ₂₀₁₂ ⁽¹⁾ Assemblée Générale du 21/05/2012	BSPCE ₂₀₁₄ Assemblée Générale du 02/04/2013	BSA ₂₀₁₂ Assemblée Générale 21/05/2012	BSA ₂₀₁₄ Assemblée Générale 02/04/2013
Date du conseil d'administration ou du directoire selon le cas	Directoire du 31/05/2012 Conseil d'administration du 18/07/2013 Conseil d'administration du 17/07/2014	Conseil d'administration du 22/01/2014 Conseil d'administration du 23/06/2015	Directoire du 31/05/2012 Conseil d'administration du 18/07/2013 Conseil d'administration du 17/07/2014 Conseil d'administration du 29/04/2015 Conseil d'administration du 31/04/2015	Conseil d'administration du 22/01/2014 ⁽⁴⁾ Conseil d'administration du 04/12/2014 ⁽⁴⁾ Conseil d'administration du 23/06/2015
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées ⁽²⁾ , dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par :	337 870 actions peuvent être souscrites représentant un total de 33 787 bons	195 000 actions peuvent être souscrites représentant un total de 19 500 bons	112 630 actions peuvent être souscrites représentant un total de 11 263 bons	30 000 actions peuvent être souscrites représentant un total de 3 000 bons
<i>Les mandataires sociaux</i>	277 370 actions 27 737 bons	80 000 actions 8 000 bons		
<i>Gil BEYEN</i>	112 630 actions 11 263 bons	60 000 actions 6 000 bons	n.a.	n.a.
<i>Yann GODFRIN</i>	75 080 actions 7 508 bons.	30 000 actions 3 000 bons ⁽⁵⁾	n.a.	n.a.
<i>Jérôme BAILLY</i>	14 580 actions 1 458 bons	800	n.a.	n.a.
<i>GALENOS</i>	n.a.	n.a.	500	n.a.
<i>Philippe ARCHINARD</i>	n.a.	n.a.	2 554	n.a.
<i>Hilde WINDELS</i>	n.a.	n.a.	1 217	n.a.
<i>Martine GEORGE</i>	n.a.	n.a.	1 217	n.a.
<i>Luc DOCHEZ</i>	n.a.	n.a.	867	n.a.
Point de départ d'exercice des options	06/05/2013 (jour de l'admission des titres de la Société à la négociation sur un marché réglementé) et/ou	Immédiate dès la souscription	06/05/2013 (jour de l'admission des titres de la Société à la négociation sur un marché réglementé) et/ou	Immédiate dès la souscription

	immédiate après la souscription		immédiate après la souscription	
Date d'expiration	20/05/2020	22/01/2024	20/05/2020	22/01/2024
Prix de souscription ou d'achat	7,362 € par action <i>73,62 € par bon</i>	12,25 € par action <i>122,50 € par bon</i>	7,362 € par action <i>73,62 € par bon</i>	12,25 € par action <i>122,50 € par bon</i>
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	1 bon = 10 actions Les titulaires doivent exercer un minimum de 50 bons par exercice ou la totalité s'ils en possèdent moins. Le nombre d'exercices est limité à quatre par an.	1 bon = 10 actions Les titulaires doivent exercer un minimum de 50 bons par exercice ou la totalité s'ils en possèdent moins. Le nombre d'exercices est limité à quatre par an.	1 bon = 10 actions Les titulaires doivent exercer un minimum de 50 bons par exercice ou la totalité s'ils en possèdent moins. Le nombre d'exercices est limité à quatre par an.	1 bon = 10 actions Les titulaires doivent exercer un minimum de 50 bons par exercice ou la totalité s'ils en possèdent moins. Le nombre d'exercices est limité à quatre par an.
Nombre d'actions souscrites au 29/02/2016 depuis le 06/05/2013	337 870 actions souscrites soit 33 787 bons	0	107 600 actions soucrites soit 10 760 bons	0
Nombre cumulé d'options de souscription ou d'achat actions annulées ou caduques	0	3 000 ⁽⁴⁾	0	0
Options de souscription ou d'achat d'actions restantes en fin d'exercice ⁽³⁾	174 350 actions 17 435 bons	193 600 actions <i>19 360 bons</i>	57 380 actions <i>5 738 bons</i>	30 000 actions <i>3 000 bons</i>
<p>⁽¹⁾ L'Assemblée Générale du 21 mai 2012 a annulé les BSPCE_{Cadre2006} qui avaient été en partie souscrits. Les BSPCE_{Cadre2006} ont été remplacés par les BSPCE₂₀₁₂.</p> <p>⁽²⁾ Que les options afférentes aient été exercées ou non.</p> <p>⁽³⁾ A la date du 31 décembre 2015.</p> <p>⁽⁴⁾ 3 000 BSPCE₂₀₁₄ des 22 500 BSPCE₂₀₁₄ émis par le Conseil d'administration du 22 janvier 2014 ont été transformés en 3 000 BSA₂₀₁₄ par décision du Conseil d'administration du 4 décembre 2014.</p> <p>⁽⁵⁾ Dont 1 000 bons qui sont caducs à son encontre suite à sa démission le 18 janvier 2016.</p>				

Tableau n°9 : Options de souscription ou d'achat d'actions et BSPCE consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D' ACTIONS ET BSPCE CONSENTIS AUX DIX PREMIERS SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES PAR CES DERNIERS	Nombre total d'options attribuées / d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré	Plan BSPCE ₂₀₁₄	Plan BSA ₂₀₁₄
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	2 010	n.a.	1 010	1 000
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	0	n.a.	0	0

Tableau n°10 : Historique des attributions gratuites d'actions

Non Applicable

Tableau n°11 : Conditions de rémunération et autres avantages consentis aux seuls dirigeants mandataires sociaux

Dirigeants Mandataires Sociaux	Contrat de Travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions		Indemnité relatives à une clause de non-concurrence	
	Oui (1)	Non	Oui (2)	Non	Oui (3)	Non	Oui(4)	Non
Gil BEYEN Président Directeur Général		X	X		X			X
Yann GODFRIN Directeur Général Délégué		X	X		X ⁽⁵⁾			X
Jérôme BAILLY Directeur Général Délégué	X		X		X		X	

(1) Mr Jérôme Bailly bénéficiait d'un contrat de travail depuis le 15 novembre 2011 avant sa première nomination du 21 décembre 2012 en qualité de mandataire social. Il a été considéré, par le Conseil de Surveillance puis par le Conseil d'Administration, de maintenir ce contrat de travail après les dites-nominations dans la mesure où ce contrat couvre des missions distinctes de son mandat de Pharmacien responsable, missions au titre desquelles il est soumis à un pourvoir de subordination.

(2) Souscription au régime de retraite supplémentaire à cotisations définies, dans le cadre d'un contrat de retraite collective souscrit par la Société auprès d'AXA. Investissement des comptes individuels alimenté par les cotisations de retraite de 5 % des salaires bruts sous déductions de 2,50 % de frais, sur des FCP « Horizon » gérés par AXA.

(3) Indemnité d'un montant égal à un an de rémunération uniquement pour Messieurs Beyen et Bailly (se référer à la section 16.4 du présent Document de Référence)

(4) Indemnité égale à 1/3 de la moyenne mensuelle du salaire perçu au cours des trois derniers mois de présence dans la société ERYTECH Pharma pendant 18 mois.

Par ailleurs, les dirigeants mandataires sociaux bénéficient également d'un régime complémentaire de frais de santé et de prévoyance et de l'intéressement (voir également les sections 17.4 et 19.2 du présent Document de Référence).

(5) M. Godfrin n'a perçu aucune indemnité ni avantage au titre de son départ car il ne remplissait pas les conditions de versement.

15.2 Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraite ou d'autres avantages

La Société n'a pas provisionné de somme aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux et/ou dirigeants mandataires sociaux qui n'ont pas bénéficié de prime de départ ou d'arrivée au sein de la Société (se référer au rapport spécial des commissaires aux comptes portant sur les conventions réglementées et notamment les indemnités prévues aux dirigeants mandataires sociaux).

15.3 Bons de souscription d'actions, bons de souscription de part de créateurs d'entreprises ou autres titres donnant accès au capital attribués aux administrateurs et dirigeants.

Les BSA ou BSPCE octroyées aux mandataires sociaux ou dirigeants mandataires sociaux font l'objet d'un recensement précis dans la section 17.2 du présent Document de Référence.

15.4 Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, 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 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,
 - o M. Yann GODFRIN, directeur général délégué, a cédé
 - 111 687 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 29,7951 euros ;
 - o M. Gil BEYEN, président directeur général, a cédé :
 - 25 316 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 29,7951 euros ;
- le 15 janvier 2015,
 - o M. Gil BEYEN, président directeur général, a cédé :
 - 8 684 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 29,0293 euros ;
 - o 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 ;
- 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 ;
- Le 10 novembre 2015, Monsieur Jérôme BAILLY, directeur général délégué, a cédé 700 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 29,05 euros et a exercé 274 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE₂₀₁₂) au prix unitaire de 29,05 euros ; et
- Le 23 décembre 2015, Monsieur Yann GODFRIN, directeur général délégué, a exercé 7 508 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE₂₀₁₂) au prix unitaire de 73,62 euros.

Depuis le 31 décembre 2015, 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 1^{er} février 2016, Monsieur Philippe ARCHINARD, administrateur, a exercé 717 bons de souscription d'actions (BSA₂₀₁₂) au prix unitaire de 73,62 euros.

16 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1	Echéance du mandat des administrateurs	157
16.2	Contrats de service liant les membres du Conseil d'administration et de la Direction Générale à la Société.....	157
16.3	Gouvernement d'entreprise, Contrôle Interne et Gestion des risques	157
16.3.1	Certification ISO.....	159
16.3.2	Rapport du Président sur le contrôle Interne	160
16.4	Eléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	170

La Société dispose d'un Conseil d'Administration, d'un comité de Direction, d'un Comité des rémunérations, d'un Comité d'audit et d'un Conseil scientifique et médical.

16.1 Echéance du mandat des administrateurs

Se référer à la section 14.1.1 « Composition du Conseil d'administration » du présent Document de Référence.

16.2 Contrats de service liant les membres du Conseil d'administration et de la Direction Générale à la Société

A la date du présent Document de Référence, il n'existe aucun contrat de service liant les membres du Conseil d'administration et de la Direction générale à la Société ou à sa filiale, ERYTECH Pharma, Inc.

16.3 Gouvernement d'entreprise, Contrôle Interne et Gestion des risques

La Société respecte toutes les dispositions du code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites publié par Middlednext en 2009 et validé en tant que code de référence par l'Autorité des Marchés Financiers.

Pour l'exercice clos le 31 décembre 2015, en complément des informations figurant à la présente section, l'état d'application des recommandations du Code Middenext est le suivant :

Recommandations du Code MiddleNext	Adoptée
I. Le pouvoir exécutif	
R 1 : Cumul contrat de travail et mandat social	X
R 2 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X
R 3 : Indemnités de départ	X
R 4 : Régimes de retraite supplémentaires	X
R 5 : Stock-options et attribution gratuite d'actions	X
II. Le pouvoir de « surveillance »	
R 6 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X
R 7 : Déontologie des membres du conseil	X
R 8 : Composition du conseil – Présence des membres indépendants au sein du conseil	X
R 9 : Choix des administrateurs	X
R 10 : Durée des mandats des membres du conseil	X
R 11 : Information des membres du conseil	X
R 12 : Mise en place de comités	X
R 13 : Réunions du conseil et des comités	EN COURS⁽¹⁾
R 14 : Rémunération des administrateurs	X
R 15 : Mise en place d'une évaluation des travaux de conseil	X

(1) La Société a tenu autant de réunions du Conseil d'administration et de ses comités qu'elle a jugé nécessaires (cf. Section 16.3.2 du présent Document de référence).

La Société considère que son organisation et les procédures mises en place (dont notamment le Règlement Intérieur du Conseil d'Administration revu régulièrement par les administrateurs afin de s'assurer de sa pertinence et conformité au Code Middenext) permettent de répondre à la quasi-totalité de l'ensemble des recommandations du Code.

16.3.1 Certification ISO



Certificat FR09/01496

Le système de management de

ERYTECH PHARMA

60 avenue Rockefeller
69008 LYON
France

a été audité et certifié selon les exigences de

ISO 9001 : 2008

Pour les activités suivantes

Recherche, développement, fabrication et vente de médicaments de thérapie cellulaire pour le site de Lyon.
Research, development, manufacturing and sale of cell based medicinal products for the site of Lyon.

Ce certificat est valable du 30 juillet 2012 au 29 juillet 2015
 et reste valide jusqu'à décision satisfaisante à l'issue des audits de suivi
 Date de renouvellement de certification 29 avril 2015
 Version 2. Certifié depuis juillet 2009

Autorisé par




SGS ICS
29, avenue Aristide Briand 94111 Arrouil Cedex France
t +33 (0)1 41 24 87 75 f +33 (0)1 73 01 71 29 www.sgs.com



ACCREDITATION
N° 4-0996
PORTÉE
RESPONSABLE SUR
www.cofrac.fr

Page 1 de 1




Ce document est émis par la société conformément à ses conditions générales de Certification accessibles http://www.sgs.com/12000_sgs_certification. Nous attirons votre attention sur les clauses de limitation de responsabilité, d'indemnification et de compétence judiciaire figurant dans nos conditions générales de service. L'authenticité de ce document peut être vérifiée sur http://www.sgs.com/verification_certificates.htm. Toute modification non autorisée, altération ou falsification du contenu ou de la forme du présent document est illégale et les contrevenants seront passibles de toutes poursuites prévues par la loi.

16.3.2 Rapport du Président sur le contrôle Interne

A. Conditions de préparation et d'organisation des travaux du conseil d'administration

Lors de sa séance du 6 mai 2013, le Conseil d'administration s'est doté d'un règlement intérieur dont la dernière mise à jour date du 25 avril 2014. Ce règlement intérieur est disponible pour consultation sur le site internet de la Société. Il précise, notamment, le rôle et la composition du Conseil, les principes de conduite et les obligations des membres du Conseil d'administration de la Société et les modalités du fonctionnement du Conseil d'administration et des comités, les règles de détermination de la rémunération de leurs membres. Chaque membre du Conseil d'administration s'engage à consacrer à ses fonctions le temps et l'attention nécessaires. Il informe le Conseil des situations de conflit d'intérêts auxquelles il pourrait se trouver confronté. En outre, le règlement intérieur rappelle la réglementation relative à la diffusion et à l'utilisation d'informations privilégiées en vigueur et précise que ses membres doivent s'abstenir d'effectuer des opérations sur les titres de la Société lorsqu'ils disposent d'informations privilégiées. Chaque membre du Conseil d'administration est tenu de déclarer à la Société et à l'AMF les opérations sur les titres de la Société qu'il effectue directement ou indirectement.

Après avoir pris connaissance des dispositions du code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées élaboré par MiddleNext en décembre 2009, notamment des éléments présentés dans la rubrique « points de vigilance », le Conseil d'administration, dans sa séance du 6 mai 2013, a décidé d'adopter un règlement intérieur dans lequel il est précisé que la Société se conformerait au Code MiddleNext en tant que code de gouvernement d'entreprise de la Société.

Le Code MiddleNext peut être consulté sur le site suivant :

http://www.middlenext.com/IMG/pdf/Code_de_gouvernance_site.pdf.

La Société suit les recommandations du Code MiddleNext sauf celle concernant la fréquence des comités d'audit comme cela est expliqué ci-après. Il faut savoir que la recommandation relative aux stock-options et attribution gratuite d'actions n'est pas applicable par la Société dans la mesure où aucune stock-options ou action gratuite n'a été attribuée par la Société à ses dirigeants.

A.1. Composition du conseil :

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, 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.

En vertu des dispositions légales et statutaires, le Conseil d'administration est composé de trois administrateurs au moins et de dix-huit au plus. Les administrateurs sont nommés, renouvelés dans leur fonction ou révoqués par l'assemblée générale ordinaire de la Société. La durée de leurs mandats, conformément à l'article 17 des statuts, est de 3 ans.

Au 31 décembre 2015, le Conseil d'administration est composé de sept membres, à savoir :

Nom	Date de nomination ou cooptation	Expiration du mandat en
M. Gil BEYEN (Président Directeur Général)	6/05/2013	2016
M. Yann GODFRIN (Directeur Général délégué)	6/05/2013	2016
GALENOS sprl, représentée par M. Sven ANDREASSON	22/01/2014	2016
M. Philippe ARCHINARD	6/05/2013	2016
Mme Martine ORTIN GEORGE	17/06/2014	2017
Mme Hilde WINDELS	17/09/2014	2017
Mr Luc DOCHEZ	26/03/2015	2016

Il est précisé que le Conseil d'administration, lors de sa réunion en date du 10 janvier 2016, a constaté la démission de Monsieur Yann GODFRIN de ses fonctions de Directeur Scientifique, Directeur Général Délégué et d'administrateur.

Ces administrateurs ont été nommés au Conseil d'administration du fait de leur connaissance de l'activité de la Société, de leurs compétences techniques et générales ainsi que de leur aptitude à remplir les fonctions d'administration requises au sein dudit Conseil.

La Société a pris connaissance des dispositions prévues par la loi du 27 janvier 2011 relative à la représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein des conseils d'administration. Au 31 décembre 2015, le Conseil d'administration de la Société est composé de quatre hommes et deux femmes, soit une proportion de femmes supérieur à 20 % des membres du Conseil d'administration tel que préconisait cette loi à l'issue de la première assemblée générale ordinaire qui suivait le 1^{er} janvier 2014. La loi du 27 janvier 2011 dispose en outre que la proportion d'hommes et de femmes doit au moins être égale à 40 % à l'issue de la première assemblée générale ordinaire qui suivra le 1^{er} janvier 2017 ou, lorsque le Conseil d'administration n'est pas composé de plus de huit membres, que l'écart entre le nombre de membre de chaque sexe ne peut être supérieur à deux.

Conformément au Code MiddleNext, le Conseil d'administration comprend plusieurs administrateurs indépendants, la société GALENOS, Philippe ARCHINARD, Martine Ortin George, Hilde Windels et Luc Dochez qui répondent aux critères d'indépendance définis par le Code MiddleNext.

Les critères précisés par le Code MiddleNext permettent de justifier l'indépendance des membres du Conseil, qui se caractérise par l'absence de relation financière, contractuelle ou familiale significative susceptible d'altérer l'indépendance du jugement, à savoir :

- ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la Société ou d'une société de son groupe et ne pas l'avoir été au cours des trois dernières années ;
- ne pas être client, fournisseur ou banquier significatif de la Société ou de son groupe ou pour lequel la Société ou son groupe représente une part significative de l'activité ;
- ne pas être actionnaire de référence de la Société ;
- ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- ne pas avoir été auditeur de la Société au cours des trois dernières années.

La liste des administrateurs de la Société incluant les fonctions exercées dans d'autres sociétés figure au chapitre 13 du présent Document de Référence.

Lors de l'Assemblée générale mixte de la Société du 23 juin 2015, le montant global annuel des jetons de présence alloués aux administrateurs a été fixé à 176 000 euros et ce, pour l'exercice en cours.

Le Conseil d'administration du 10 janvier 2016 a décidé de la répartition des jetons de présence en fonction de l'assiduité des administrateurs et du temps qu'ils ont consacré à leur fonction pendant l'exercice clos 2015, conformément aux recommandations du Comité des rémunérations réuni le même jour.

A.2. Fréquence des réunions

L'article 19 des statuts prévoit que le Conseil se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2015, le Conseil d'administration s'est réuni onze fois, le 11 janvier, le 26 mars, le 29 avril, le 23 juin, le 8 juillet, le 31 août ; le 8 septembre, le 25 septembre, le 19 octobre, le 29 octobre et le 2 décembre.

Le nombre de réunion du Conseil d'administration au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2015 est conforme à la recommandation du Code MiddleNext qui prévoit un minimum de quatre réunions annuelles.

L'ordre du jour des réunions du Conseil d'administration au cours de cet exercice figure ci-après au paragraphe A6.

Le taux de présence des membres du Conseil d'administration au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2015 a été de 91 % (le taux était de 87 % au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014).

A.3. Convocations des administrateurs

Les administrateurs ont été convoqués conformément à l'article 19 des statuts et avec un délai raisonnable.

Conformément à l'article L 225-238 du Code de commerce, les Commissaires aux comptes ont été convoqués aux réunions du Conseil qui ont examiné et arrêté les comptes intermédiaires (comptes semestriels) ainsi que les comptes annuels.

A.4. Information des administrateurs

Tous les documents et informations nécessaires à la mission des administrateurs leur ont été communiqués en même temps que la convocation ou remis au début de chaque réunion du Conseil d'administration.

Le Conseil d'administration est assisté de trois comités permanents dont les attributions et le mode de fonctionnement sont précisés par le règlement intérieur : le Comité d'audit, le Comité des rémunérations et de nomination et le Conseil scientifique.

A.5. Tenue des réunions

Les réunions du Conseil d'administration se déroulent au siège social ou en tout autre lieu indiqué sur la convocation, conformément à l'article 19 des statuts.

A.6. Décisions adoptées

Au cours de l'exercice écoulé, ont été notamment traités les principaux sujets ci-après par le Conseil d'administration :

- Les conditions de rémunérations des dirigeants ;
- La cooptation d'un nouvel administrateur ;
- L'approbation du budget annuel ;
- Une augmentation de capital par émission d'actions nouvelles ;
- Les augmentations de capital liées à l'exercice de BSA₂₀₁₂ et de BSPCE₂₀₁₂ ;
- Les augmentations de capital liées à l'exercice de BSA₂₀₁₄ et de BSPCE₂₀₁₄ ;
- La liste des bénéficiaires de BSA₂₀₁₂ ;
- La liste des bénéficiaires de BSA₂₀₁₄ et de BSPCE₂₀₁₄ ;
- Les comptes semestriels et le rapport financier semestriel ;
- L'égalité professionnelle.

A.7. Procès-verbaux des réunions

Les procès-verbaux des réunions du Conseil d'administration sont établis à l'issue de chaque réunion et communiqués sans délai à tous les administrateurs. Ils sont approuvés au début de la séance du conseil suivant.

A.8. Evaluation du conseil d'administration

Le Président invite, une fois par an, les administrateurs à s'exprimer sur le fonctionnement et sur la préparation des travaux du Conseil. Lors du Conseil d'Administration du 26 mars 2015, le Président a invité les membres du comité des Rémunérations et Nomination à émettre un avis motivé sur ces sujets. Sur la base de cet avis, les administrateurs se sont exprimés le 19 octobre 2015.

A.9. Comités spécialisés

ERYTECH Pharma poursuit une politique d'information relative au Gouvernement d'entreprise, ainsi qu'à la transparence des rémunérations de l'ensemble de ses principaux dirigeants.

Dans ce cadre, ont été constitués, en 2007, un Conseil Scientifique et en 2008, un Comité d'Audit, et un Comité des Rémunérations et Nominations pour assister le Conseil de Surveillance puis le Conseil d'Administration, dans sa réflexion et ses décisions. Ces comités sont décrits dans le règlement intérieur dont la dernière mise à jour date du Conseil d'administration du 25 avril 2014.

Le Conseil d'administration fixe la composition et les attributions des comités qui exercent leurs activités sous sa responsabilité. Ces attributions ne peuvent avoir pour objet de déléguer à un Comité les pouvoirs qui lui sont expressément attribués par la loi ou par les statuts ou tout autre accord d'actionnaires opposable à la Société.

Ces Comités ont un caractère purement interne à la Société. Ils ne disposent d'aucun pouvoir propre et notamment d'aucun pouvoir délibératif. Ils ont un rôle strictement consultatif.

Chaque Comité rend compte de ses missions au Conseil d'administration.

Le Conseil d'administration apprécie souverainement les suites qu'il entend donner aux conclusions présentées par les Comités. Chaque administrateur reste libre de voter comme il l'entend sans être tenu par les études, investigations ou rapports des Comités, ni de leurs éventuelles recommandations.

Chaque Comité comprendra au minimum deux membres et au maximum dix membres. Les membres sont désignés à titre personnel par le Conseil d'administration en fonction de leur expérience et ne peuvent se faire représenter. Les Comités peuvent être exclusivement composés d'administrateurs ou bien comporter des personnalités extérieures. La composition de ces Comités peut être modifiée à tout moment par décision du Conseil d'administration.

La durée du mandat des membres des Comités coïncide avec celle de leur mandat d'administrateurs lorsqu'ils en font partie. Le mandat de membre du Comité peut faire l'objet d'un renouvellement en même temps que celui d'administrateur. Pour les membres des Comités ne faisant pas partie du Conseil d'administration, la durée des fonctions est fixée à un (1) an, renouvelable tacitement.

Les réunions des Comités se tiennent au siège social de la Société ou en tout autre lieu décidé par le Rapporteur du Comité. Toutefois, les réunions des Comités peuvent se tenir, si nécessaire, par téléconférence ou visioconférence.

Pour le bon fonctionnement des Comités et de leur tenue administrative, le Rapporteur de chaque Comité :

- Etablit l'ordre du jour de chaque réunion répondant aux besoins exprimés par le Conseil d'administration ;
- Convoque les membres formellement ; et
- Dirige les débats.

La Rapporteur désigne au sein du Comité une personne qui sera chargée de dresser un compte-rendu à l'issue de chaque réunion. Celui-ci sera transmis au Président du Conseil d'administration. Les comptes-rendus seront conservés par la Société. Le compte-rendu des travaux et recommandations de chaque Comité seront présentés par le Rapporteur au Conseil d'administration.

Dans son domaine de compétence, chaque Comité émet des recommandations, des propositions et des avis.

Confidentialité :

Les informations communiquées aux Comités ou auxquelles les membres des Comités auraient accès à l'occasion de leur mission ayant un caractère confidentiel, les membres du Comité sont tenus envers tout tiers au Conseil d'administration à la plus stricte confidentialité, identique à celle applicable aux administrateurs. Cette disposition est également applicable aux personnes extérieures qui seraient invitées.

A.9.1. Comité d'audit

Le Comité d'audit est composé, à ce jour, de trois membres nommés pour la durée de leur mandat d'administrateur.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2015, le Comité d'audit s'est réuni trois fois le 16 mars, le 8 juillet et le 8 septembre.

Le nombre de réunion du Comité d'audit au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2015 n'est pas conforme à la recommandation du Code MiddleNext qui prévoit un minimum de quatre réunions annuelles. La Société a, cependant, prévu de réunir le Comité d'Audit au moins quatre fois en 2016, pour la revue trimestrielle de ses résultats financiers et de son environnement de contrôle interne.

La mission du comité d'audit est d'évaluer en permanence l'existence et l'efficacité des procédures de contrôle financier et de contrôle des risques de la Société. Ce comité est notamment chargé :

- d'examiner les comptes sociaux et consolidés annuels et semestriels ;
- de valider la pertinence des choix et méthodes comptables ;
- de contrôler la pertinence des informations financières publiées par la Société ;
- de s'assurer de la mise en place des procédures de contrôle interne ;
- de vérifier le bon fonctionnement du contrôle interne avec le concours de l'audit qualité interne ;
- d'examiner le programme des travaux des audits internes et externes ;
- d'examiner tout sujet susceptible d'avoir une incidence significative, financière et comptable ;
- d'examiner l'état des contentieux importants ;
- d'examiner les risques et engagements hors bilan ;
- d'examiner la pertinence des procédures de suivi des risques ;
- d'examiner les éventuelles conventions réglementées ;
- de piloter la sélection des commissaires aux comptes, leur rémunération et s'assurer de leur indépendance ;
- de veiller à la bonne exécution de la mission des commissaires aux comptes ;
- de fixer les règles de recours aux commissaires aux comptes pour les travaux autres que le contrôle des comptes et en vérifier la bonne exécution.

Le comité d'audit peut procéder à des visites ou à l'audition des responsables d'entités opérationnelles ou fonctionnelles utiles à la réalisation de leur mission. Il peut également entendre les commissaires aux comptes, même en –dehors de la présence des dirigeants. Il peut recourir à des experts extérieurs avec l'accord préalable du Conseil d'administration.

A ce jour, les membres du comité d'audit sont :

- Madame Hilde WINDELS, rapporteur et membre indépendant ;
- La société GALENOS, représentée par Monsieur Sven ANDREASSON membre indépendant (*voir également la section A.1 ci-dessus*) ;
- Monsieur Philippe ARCHINARD, membre indépendant ;

L'expérience des membres du Comité d'Audit est présentée dans la section 13.1.4 du Document de Référence.

Il est précisé que ces trois membres disposent de compétences spécifiques en matière financière et comptable du fait de leur expérience de près de 25 ans dans l'industrie pharmaceutique et des postes de direction générale qu'ils ont tenus et tiennent encore.

Parmi les points abordés lors de ces réunions :

- Les comptes annuels et le rapport de l'exercice clos le 31 décembre 2014 ;
- Les comptes semestriels et le rapport financier semestriel.

A.9.2. Comité des rémunérations et de nominations

Le Comité des rémunérations et de nominations est composé de trois membres indépendants conformément aux dispositions du règlement intérieur :

- Hilde WINDELS, rapporteur et membre indépendant
- Monsieur Philippe ARCHINARD, membre indépendant,
- La société GALENOS, représentée par Monsieur Sven ANDREASSON et membre indépendant.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2015, le Comité des rémunérations et de nominations s'est réuni deux fois le 11 janvier et 6 mars.

L'expérience des membres du Comité des Rémunération et de Nomination est présentée dans la section 13.1.4 du Document de Référence.

Ce comité entend les administrateurs sur l'évaluation de la performance de la Société par rapport aux objectifs définis. Le comité exerce en outre, et notamment, les missions suivantes :

- Formuler des recommandations et propositions concernant (i) les différents éléments de la rémunération, les régimes de retraite et de prévoyance des mandataires sociaux, de définir notamment, (ii) les modalités de fixation de la part variable de leur rémunération ; (iii) de formuler des recommandations et propositions concernant une politique générale d'attribution de BSA et de BSPCE ;
- Examiner le montant des jetons de présence et le système de répartition entre les administrateurs en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil d'administration ;
- Conseiller, et assister le cas échéant, le Conseil d'administration dans la sélection des cadres dirigeants et dans la fixation de leur rémunération ;
- Evaluer d'éventuelles augmentations de capital réservées aux salariés ;
- Assister le Conseil d'administration dans le choix de nouveaux membres ;
- Veiller à la mise en place des structures et procédures permettant l'application des bonnes pratiques de gouvernance au sein de la Société ;
- Prévenir les conflits d'intérêts au sein du Conseil d'administration ;
- Mettre en œuvre la procédure d'évaluation du Conseil d'administration.

Le comité s'est réuni deux fois au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

Parmi les points abordés lors de ces réunions :

- Les conditions de rémunérations des dirigeants ;
- La mise en place d'une indemnité de départ en cas de changement de contrôle.

A.9.3. Conseil scientifique et médical

Les membres du Conseil scientifique et médical ont été choisis en raison de leur expertise scientifique dans les domaines d'activités exercées et développées par la Société.

Le Conseil est donc composé principalement de personnalités extérieures à la Société, il se réunit au moins une fois par an pour évaluer, du point de vue scientifique, (i) la conduite et l'évolution des programmes de recherche menés par la Société, (ii) la stratégie de développement de la Société compte tenu notamment des besoins thérapeutiques et des besoins du marché et (iii) les risques que pourraient représenter les programmes de recherche et développement des concurrents de la Société.

Les six membres de ce conseil ont été nommés pour une durée de un (1) an renouvelable tacitement (à l'exclusion du Directeur Général Délégué en charge notamment des fonctions scientifiques qui est rapporteur et membre de droit).

Les membres du Conseil scientifique et médical ainsi que leurs relations avec la Société sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Nom	Lien avec la Société	Membre du Conseil scientifique depuis
Dr Yann Godfrin	Directeur Général Délégué	2007 ⁽¹⁾
Dr Iman El Hariry	Directrice Medicale	2016
Pr. Eric Raymond	Consultant	2009
Dr. Philip L. Lorenzi	Consultant	2010
Dr. Bridget Bax	Consultant	2012
Pr. Arthur E. Frankel	Consultant	2012
Dr. Kurt Gunter	Consultant	2012

Les expériences du Dr Yann GODFRIN et du Dr Iman El Hariry sont présentées dans la section 14.1.3 du Document de Référence.

Pr. Eric RAYMOND, Docteur en Médecine,

Chef du Service d'Oncologie Médicale au CHUV de Lausanne, Suisse. Expert en thérapies innovantes contre les tumeurs solides.

Dr. Philip L. LORENZI, Docteur en Médecine

Directeur Laboratoire et Recherche du MD Anderson Cancer Center à Houston, Texas, Etats-Unis. Spécialisé dans la recherche translationnelle en pharmacogénomique dans l'identification des biomarqueurs et de leurs mécanismes d'action. Expert en asparagine synthétase dans les cellules cancéreuses.

Dr. Bridget BAX, PhD, Docteur en sciences

Chercheur Sénior au sein de la Division des Sciences du Développement Clinique de l'hôpital St. George et Professeure associée à la Metropolitan University de Londres, Grande-Bretagne. Experte en maladies métaboliques et en thérapies enzymatiques..

Pr. Arthur E. FRANKEL, Docteur en Médecine

Chef de la Division Hematologie / Oncologie au Scott & White Cancer Institute au Texas, Etats-Unis et Professeur au Texas Health Science Center College of Medicine. Il a travaillé sur la privation d'acides aminés comme thérapie contre le cancer.

Dr. Kurt GUNTER, Docteur en Médecine

Kurt GUNTER est le président de l'International Society of Cellular Therapy (société internationale de thérapie cellulaire) jusqu'en 2014 et depuis fin mars 2013 Chief Medical Officer de Cell Medica (U.K.). Jusqu'à fin mars il était à la tête du département de Médecine Régénérative de la société Hospira Inc. à Chicago (USA). Il est expert en développement de médicament et notamment quant aux aspects réglementaires. Il a été Acting Deputy Director au sein de la FDA (Food and Drug Administration) au CBER (Centre d'Evaluation des produits Biologiques).

⁽¹⁾ Jusqu'au 18 janvier 2016.

B. Procédures de contrôle interne et de gestion des risques au sein de la Société

B.1. Cadre conceptuel du contrôle interne et de gestion des risques

Référentiel

La Société s'appuie sur le cadre de référence de l'AMF (recommandation 2010-16) relatif aux dispositifs de gestion des risques et de contrôle interne, sur la recommandation AMF n°2010-15 du 7 décembre 2010 relative au rapport complémentaire de l'AMF sur le gouvernement d'entreprise, la rémunération des dirigeants et le contrôle interne pour les valeurs moyennes et petites se référant au Code MiddleNext, et la recommandation AMF 2013-17 intitulée Rapports des présidents sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques – Présentation consolidée des recommandations contenues dans les rapports annuels de l'AMF.

B.2. Gestion des risques

Objectifs :

- Favoriser l'atteinte des objectifs de la Société (voir également ci-après la section B.4) ;
- Analyser et traiter les risques identifiés à ce jour par la Société et présentés au chapitre 4 du Document de Référence, notamment en :
 - maintenant un haut niveau de qualité et de sécurité de ses produits ;
 - préservant les intérêts de la Société ;
 - sécurisant les processus de la Société.

Composantes du dispositif :

La responsabilité de la gestion des risques revient au Directeur Financier et Directeur des Opérations, M. Eric SOYER.

Le dispositif de gestion des risques prévoit notamment :

- des analyses de risques (Identification, analyse et traitement du risque) ;
 - sur les processus et tout particulièrement sur le processus Production, ainsi que sur ;
 - la sécurité physique et des systèmes d'informations et ;
 - les actifs et la réputation de la Société.
- Une procédure de management du risque encadrant notamment :
 - le rôle :
 - des pilotes de processus ;
 - du département Assurance-Qualité et du Pharmacien Responsable.
 - le pilotage du dispositif, notamment via le processus de Direction et d'Amélioration continue et les revues de direction.
 - une communication adéquate en vue de sa mise en œuvre par les acteurs externes comme internes.

B.3. Le contrôle interne

Objectifs du contrôle interne :

Le contrôle interne est un dispositif de la Société, qui vise à assurer :

- la conformité aux lois et règlements ;
- l'application des instructions et des orientations fixées par la Direction Générale ;
- le bon fonctionnement des processus internes de la Société, notamment ceux concourant à la sauvegarde de ses actifs ;
- la fiabilité des informations financières ; et
- d'une façon générale, contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources.

En contribuant à prévenir et maîtriser les risques de ne pas atteindre les objectifs que s'est fixée la Société (*voir également ci-après la section B.4*), le dispositif de contrôle interne joue un rôle clé dans la conduite et le pilotage de ses différentes activités.

Toutefois, le contrôle interne ne peut fournir une garantie absolue que les objectifs de la Société seront atteints.

Composantes du dispositif :

En collaboration notamment avec le comité d'audit (*voir également ci-après la section B.4.4*), la responsabilité du contrôle interne revient au Directeur Financier et Directeur des Opérations, M. Eric SOYER.

Le dispositif de contrôle interne prévoit :

- une organisation comportant une définition claire des responsabilités, disposant des ressources et des compétences adéquates (*voir également ci-après la section B.4.4*) et s'appuyant sur des procédures, des systèmes d'information, des outils et des pratiques appropriés (*voir également ci-après la Section B.4.1*) ;
- la diffusion en interne d'informations pertinentes, fiables (notamment via un système de gestion électronique des documents), dont la connaissance permet à chacun d'exercer ses responsabilités ;
- un système visant à recenser et analyser les principaux risques identifiables au regard des objectifs de la Société et à s'assurer de l'existence de procédures de gestion de ces risques ;
- des activités de contrôle proportionnées aux enjeux propres à chaque processus et conçues pour réduire les risques susceptibles d'affecter la réalisation des objectifs de la Société ;
- une surveillance permanente du dispositif de contrôle interne ainsi qu'un examen régulier de son fonctionnement.

B.4. Périmètre de la gestion du risque et du contrôle interne

B.4.1. Système Qualité

La volonté du management d'ERYTECH est de toujours proposer le meilleur service possible et les meilleurs conseils afin de répondre parfaitement aux besoins et exigences des professionnels de santé hospitaliers. Cette orientation lui permet de garantir son développement et sa pérennité.

L'application de cette politique qualité implique l'ensemble des départements de l'entreprise. Elle se traduit par l'établissement et le suivi d'objectifs communs.

Pour mener à bien cette politique, la Société s'appuie sur son système qualité existant, certifié ISO 9001 et décrit dans le Manuel Qualité.

Dans le but de faire appliquer cette politique, les dirigeants s'engagent personnellement et délèguent au département Assurance Qualité (en collaboration avec les départements concernés) la mise en œuvre et le suivi du système qualité. Dépendant directement de la direction, il doit rendre compte du fonctionnement du système. Il s'appuie sur les pilotes de processus pour une gestion efficace du système qualité.

La Direction s'engage également à mettre tous les moyens en place pour assurer personnellement la mise en œuvre et l'efficacité du système qualité lors des revues de direction et des réunions du comité de direction.

L'évolution de l'entreprise d'une structure de recherche et développement vers une structure intégrant la vente impose une modification du système actuel pour la prise en compte des nouvelles exigences clients au travers de la recherche de l'excellence opérationnelle et de l'implication collective de cette démarche.

B.4.2. L'information financière

La Société a notamment mis en place l'organisation suivante pour limiter les risques en matière de gestion comptable et financière :

- La Direction générale de la Société et plus particulièrement le personnel du Pôle Corporate ont le souci de l'amélioration du contrôle interne et intègrent les recommandations des auditeurs externes et du comité d'audit,
- La Société a mis en place plusieurs procédures pour gérer le processus Achats. Dans lesdites procédures, les moyens de prévenir les risques inhérents à la taille de la Société et attachés à la séparation en interne, entre la production et la supervision des états financiers, sont d'ores et déjà prévus ;
- La Société a recruté une aide comptable en 2015 et envisage d'étoffer à nouveau le service en 2016.

B.4.3. Acteurs de la gestion du risque et du contrôle interne

Le comité exécutif :

Les membres du Comité Exécutif sont chargés de définir, d'impulser et de surveiller le dispositif le mieux adapté à la situation et à l'activité de la Société.

Dans ce cadre, ils veillent à l'engagement des actions correctives nécessaires.

Il appartient au comité exécutif de rendre compte au Comité d'audit des caractéristiques essentielles du dispositif de gestion du risque et de contrôle interne.

Les membres du Comité exécutif sont :

- M. Gil BEYEN, Président Directeur Général ;
- Mme Iman EL HARIRY, Directrice Médicale ;
- M. Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué et Directeur des Opérations Pharmaceutiques ;
- M. Eric SOYER, Directeur Financier et Directeur des Opérations.

Le Comité d'Audit :

Conformément au Règlement intérieur du Conseil d'administration dont la dernière mise à jour date du 25 avril 2014, il appartient au Comité d'audit de rendre compte au Conseil d'administration de tous risques et/ou faiblesses majeures du contrôle interne et qui seraient susceptibles d'avoir une incidence significative sur l'information comptable et financière.

Le Conseil d'administration :

En tant que de besoin, le Conseil peut faire usage de ses pouvoirs généraux pour faire procéder aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns ou prendre toute autre initiative qu'il estimerait appropriée en la matière.

Les auditeurs qualité internes :

Conformément à la procédure PG-QUAL-004, la Société forme puis désigne des auditeurs internes en vue de vérifier si les procédures et/ou processus sont respectés et efficaces.

Un programme d'audits qualité internes est défini chaque année par la Direction avec comme priorité de champ : les activités en lien direct avec l'établissement pharmaceutique et la sécurité du patient.

Il appartient aux auditeurs internes de rendre compte au département Assurance-Qualité notamment de tout écart aux procédures et/ou processus.

Le département Assurance-Qualité :

Il lui appartient de rendre compte à la Direction Générale notamment de tout écart significatif à la politique qualité et/ou aux procédures et/ou aux processus.

Les auditeurs externes ou organismes certificateurs ou autorités réglementaires :

Ainsi :

- l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM), l'European Medicines Agency (EMA) et la *Food and Drug Administration* (FDA) ;
- l'auditeur ISO (*International Organization for Standardization*) ; et
- les Commissaires aux comptes ;

participent via leurs contrôles et/ou audits au contrôle interne.

B.5. Pistes d'amélioration/Perspectives d'évolution

En 2016, la Société poursuit son effort visant à améliorer le suivi des plans d'actions des analyses de risques et à mieux articuler le contrôle interne avec la gestion des risques.

C. Pouvoirs du directeur général

Nous vous précisons qu'aucune limitation n'a été apportée aux pouvoirs de Monsieur Gil BEYEN, Directeur Général.

Le Conseil d'Administration en date du 6 mai 2013 a précisé que les attributions de Monsieur Jérôme BAILLY sont fixées conformément à l'article R. 5124-36 du Code de la Santé Publique.

Par ailleurs, jusqu'à la date de sa démission, Monsieur Yann GODFRIN était plus particulièrement en charge des fonctions de stratégie scientifique, recherche et développement préclinique, clinique et affaires réglementaires.

Se référer également à la section 13.1.2 du présent Document de Référence « Composition de la Direction Générale ».

D. Participation à l'assemblée générale des actionnaires et informations prévues par l'article L. 225-100-3 du code de commerce

Il n'y a pas de modalités particulières relatives à la participation des actionnaires à l'assemblée générale des actionnaires en dehors de celles prévues à l'article 27 des statuts.

Les informations visées à l'article L. 225-100-3 du Code de commerce (concernant les éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique ayant pour cible la Société) figurent dans la section 15.4 du présent Document de Référence.

16.4 Eléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique

- Structure du capital de la société

Voir la section 18.1 du Document de Référence

- 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

Voir la section 18.3 du Document de Référence

- Participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du code de commerce

Voir la section 18.1 du Document de Référence

- Liste des détenteurs de tous titres comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci

Néant

- Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier

Néant.

- Accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions aux transferts d'actions et à l'exercice des droits de vote

Néant.

- Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil d'administration ainsi qu'à la modification des statuts

Les règles applicables en cette matière sont statutaires et sont conformes à la loi.

- Pouvoirs du conseil d'administration, en particulier l'émission ou le rachat d'actions

L'assemblée générale de la Société du 23 juin 2015 a autorisé le Conseil d'administration à :

- émettre des actions par voie d'augmentations de capital en application des résolutions n°10, 20, 21 et 22 de l'Assemblée Générale Mixte du 23 juin 2015 (voir la section 20.1.5 du présent Document de Référence) ; et

- mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions des articles L. 225-209 et suivants du code de commerce et des pratiques de marché admises par l’Autorité des marchés financiers (voir la section 20.1.3 du présent Document de Référence).
- **Accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société**
- Les caractéristiques des plans de BSA/BSPCE contiennent des modalités d’exercice anticipé, sous certaines conditions, en cas de changement de contrôle de la Société.
- Le remboursement anticipé de l’Avance Remboursable du projet TEDAC pourra être exigé par OSEO, notamment dans l’hypothèse d’une cession de contrôle de la Société.
- La résiliation anticipée de l’accord avec le Groupe TEVA pourra être demandée par une partie dans l’hypothèse d’une cession de contrôle de l’autre partie.
- Voir également la section ci-dessous concernant les indemnités en cas de changement de contrôle pour les dirigeants mandataires sociaux et les salariés.
- **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 et Jérôme Bailly).

Ces engagements prévoient :

- qu’en cas de départ de Monsieur Gil Beyen 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:**
 - 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.

Les autres membres du comité exécutif (à savoir Monsieur Eric Soyer et Madame Iman El Hariry) bénéficient de la même indemnité que Monsieur Jérôme Bailly dans leur contrat de travail, à la différence que contrairement aux mandataires sociaux, son versement n'est pas soumis au respect de conditions de performance.

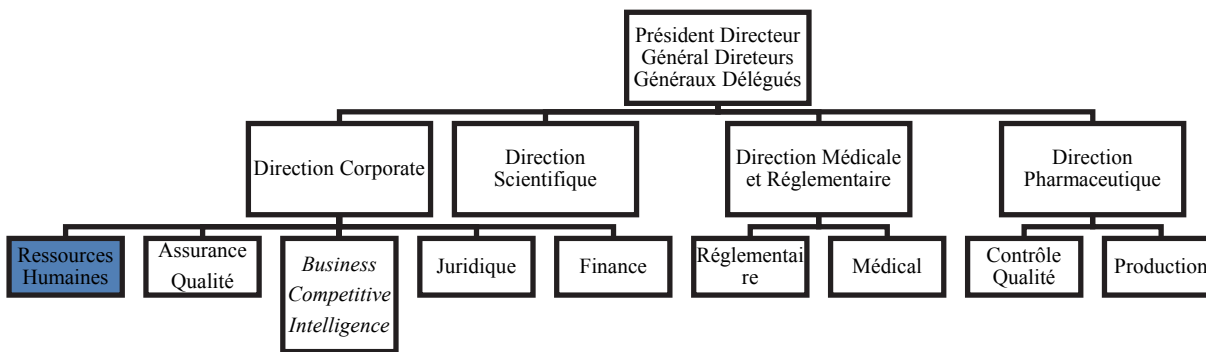
17 SALARIES

17.1 Effectifs.....	174
17.1.1 Organigramme fonctionnel.....	174
17.1.2 Expérience et fonctions des principaux managers.....	174
17.1.3 Répartition des effectifs.....	174
17.1.4 Gestion des ressources humaines.....	176
17.1.5 Organisation du temps de travail.....	177
17.2 Participation des mandataires sociaux.....	177
17.3 Participation des salariés de la société non mandataires sociaux.....	178
17.4 Contrat d'intéressement.....	179

17.1 Effectifs

Voir également l'Annexe 2 du Document de Référence « *Politique en matière de responsabilité environnementale, sociale et sociétale* »)

17.1.1 Organigramme fonctionnel



17.1.2 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 principaux managers sont décrites à la section 14.1.4 ci-dessus.

17.1.3 Répartition des effectifs

L'effectif de la Société compte 51 salariés au 31 décembre 2015.

L'effectif du Groupe compte 55 salariés au 31 décembre 2015.

– Evolution de l'effectif de la Société

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 %
2015	49	+47 %

En équivalent temps plein.

– Répartition par pôle d'activité

Au 31 décembre 2015, l'effectif du Groupe était réparti selon les pôles suivants :

Départements	Effectif
Business & Competitive Intelligence	2
Affaires cliniques	7*
Finance	3.8
Juridique	3
Administratif	2
Production	14
Assurance Qualité	2.6
Préclinique	16.6
Réglementaire	2
Ressources Humaines	1
Total général	55**
* Dont 4 employés par ERYTECH, Inc.	
** En équivalent temps plein.	

– Répartition par statut

Statut	Nombre
Cadres	28.4
Non cadres	26.6
Total général	55**
* En équivalent temps plein.	

17.1.4 Gestion des ressources humaines

Le développement des équipes revêt une importance considérable pour la société.. En effet, elle doit pouvoir disposer de collaborateurs qualifiés présentant de fortes compétences, l'activité d'ERYTECH reposant effectivement en partie sur leur qualité, leur efficacité et leur mobilisation.

La Société estime avoir de bonnes relations avec son personnel.

Les contrats de travail de la Société sont soumis à la convention collective nationale de l'industrie pharmaceutique.

La Société dispose de deux délégués du personnel (un titulaire et un suppléant) qui se réunissent avec la direction tous les mois.

La plus grande part des salariés de la Société travaillent sous contrats à durée indéterminée, la Société faisant toutefois appel à des salariés en contrats à durée déterminée afin de faire face notamment à des hausses ponctuelles d'activités.

En ce qui concerne la politique de rémunération, les contrats de travail peuvent prévoir, selon les cas, des compléments de rémunérations consistant en des primes déterminées en fonction de l'atteinte d'objectifs.

17.1.5 Organisation du temps de travail

L'organisation du temps de travail chez ERYTECH est conforme aux dispositions législatives et réglementaires. La durée légale de travail hebdomadaire est de 35 heures pour les salariés travaillant à temps complet.

Les cadres dirigeants ne sont pas soumis à la législation sur la durée du travail.

17.2 Participation des mandataires sociaux

Sur la base de la composition du capital et des éléments dilutifs existants à la date du 31 décembre 2015, les participations détenues par les mandataires et les dirigeants mandataires sociaux peuvent être résumées comme suit :

	Nombre d'actions	% capital (2)	% droits de vote	Bons de souscription								Stock-options
				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 ⁽⁴⁾	Date maximale d'exercice	Nombre max d'actions lié au nombre de bons restant à exercer	
Gil Beyen ⁽¹⁾	-	-	-	BSPCE ₂ ₀₁₂	21/05/12 création de 11 263 bons	11 263	3 400	7 863	7,362	20/05/20	78 630	N/A
				BSPCE ₂ ₀₁₄	22/01/14	6 000	0	6 000	12,25	22/01/24	60 000	N/A
Yann Godfrin ⁽¹⁾	218 070	2,75 %	3,72 %	BSPCE ₂ ₀₁₄	22/01/14	3 000	0	3 000 ⁽⁷⁾	12,25	22/01/24	30 000	N/A
				BSPCE ₂ ₀₁₂	21/05/12	7 508	7 508	0	7,362	20/05/20	0	N/A
Philippe Archinard ⁽¹⁾	8 000	0,10 %	0,08 %	BSA ₂₀₁₂	21/05/12 création de 11263 bons	2 554	1837	717 ⁽⁶⁾	7,362	20/05/20	7 170	N/A
GALENOS ⁽¹⁾	4 500	0,06 %	0,05 %			1288 ⁽⁵⁾ 1717 3005 au total	1288 ⁽⁵⁾ 500	0 ⁽¹⁾ 1217			0 ⁽¹⁾ 12 170	
Martine Ortin George ⁽¹⁾	-	--	--			1217	0	1217			12 170	

Hilde Windels ⁽¹⁾	-	--	-			1217	0	1217			12 170	
Luc Dochez ⁽¹⁾						867	0	867			8 670	
Jérôme Bailly ⁽¹⁾	2 040	0,03 %	0,02 %	BSPCE ₂ 012	21/05/12	1 458	874	584	7,362	20/05/20	5 840	N/A
				BSPCE ₂ 014	22/01/14	800	0	800	12,25	22/01/24	8 000	N/A

(1) Cf. détails des fonctions exercées à ce jour dans le Chapitre 3.6.1. – Organes d'administration et de direction.

(2) Actions tenues au nominatif.

(3) Sur délégation de l'Assemblée Générale.

(4) un bon donne droit à 10 actions nouvelles.

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

(6) Depuis le 31 décembre 2015, Monsieur Philippe Archinard a exercé la totalité de ses 717 bons (cf. Section 14.5 du présent Document de Référence) portant le nombre d'actions détenues à 15 170 actions.

(7) Dont 1 000 bons qui sont caducs à son encontre suite à sa démission le 18 janvier 2016.

17.3 Participation des salariés de la société non mandataires sociaux

Les salariés de la Société ne détiennent pas d'actions dans le cadre de dispositifs mentionnés à l'article L225-102 du Code de commerce.

Sur la base de la composition du capital et des éléments dilutifs existants à la date de l'exercice clos le 31 décembre 2015, les participations détenues par les salariés non mandataires sociaux à titre personnel et individuel peuvent être résumées comme suit :

	Bons de souscription										
	Nombre d'actions et droits de vote*	% capital *	% droits de vote**	Nature des bons	Date de création	Nombre attribué et non exercé***	Nombre souscrit et non exercé	Prix d'exercice en € par action nouvelle souscrite	Date maximale d'exercice	Nombre max d'actions liées	Stock-options
Salariés non mandataires	5 560	0,07 %	0,06 %	BSPCE ₂₀₁₂	21/05/2012	17 435	17 435	7,362	20/05/2020	174 350	N/A
				BSPCE ₂₀₁₄	22/01/2014	1 360	1 360	12,25	22/01/2024	13 600	N/A
				BSA ₂₀₁₄	04/12/2014	3 000****	3 000****	12,25	04/12/2014	30 000****	N/A

* Actions tenues au nominatif.

** Voir également la section 21.9.4 du Document de Référence.

*** Sur délégation de l'Assemblée Générale.

**** Dont 2 000 bons (20 000 actions) non encore acquis(es).

17.4 Contrat d'intéressement

La Société a mis en place un accord d'intéressement couvrant les années 2014 à 2016 au terme duquel un pourcentage (4 % en 2015) de la rémunération annuelle brute au 31 décembre de chaque année peut être répartie :

- Entre les bénéficiaires, proportionnellement à leur rémunération brute et à leur durée de présence (dans la limite de certains plafonds) ;
- A la réalisation d'objectifs de performance. La Société est aujourd'hui à une étape clé de son développement, le cycle de recherche et d'essais cliniques entrant dans sa phase terminale, avant une potentielle mise sur le marché. Les prochaines années seront, à ce titre, décisives dans l'atteinte des objectifs nécessaires à l'aboutissement de nombreuses années de recherches, impliquant des efforts soutenus et ciblés de l'ensemble de ses équipes. Les objectifs peuvent inclure par exemple, selon l'année considérée, l'atteinte des objectifs cliniques et réglementaire et/ou le maintien des certifications qualité.

18 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 Répartition du capital et des droits de vote.....	181
18.2 Actionnaires significatifs non représentés au Conseil d'Administration	183
18.3 Droits de vote des actionnaires.....	183
18.4 Contrôle de la Société.....	183

18.1 Répartition du capital et des droits de vote

Conformément aux dispositions de l'article L. 233-13 du Code de commerce, nous vous indiquons ci-après l'identité des actionnaires dont le seuil dépasse 5 % du capital et/ou 5 % des droits de vote. L'évolution du capital social sur les trois derniers exercices est présentée à la Section 21.1.7 du présent Document de référence.

L'actionnariat de la Société au 31 décembre 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	12,85 %	20,98 %	1 018 212	
RECORDATI ORPHAN DRUGS	5,44 %	8,88 %	431 034	
Autres actionnaires au nominatif dont la détention du capital est inférieure à 5 %	5,72 %	8,10 %	453 234	
	Détention par la Société dans le cadre du programme de rachat ²	0,03 %	0,00 %	2 500
TITRES AU PORTEUR	Baker Bros	9,65 %	7,88 %	764 705
	AUTRES TITRES AU PORTEUR	66,31 %	54,14 %	5 254 926
TOTAL	100,00 %	100,00 %	7 924 611	

(2) cf. Section 20.1.3 du présent Document de Référence.

L'actionnariat de la Société au 29 février 2016 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	12,84 %	20,96 %	1 018 212
RECORDATI ORPHAN DRUGS	5,43 %	8,87 %	431 034
Autres actionnaires au nominatif dont la détention du capital est inférieure à 5 %	5,80 %	8,16 %	460 404
TITRES AU PORTEUR			
Détention par la Société issu du programme de rachat ²	0,03 %	0,00 %	2 500
Baker Bros	9,64 %	7,87 %	764 705
AUTRES TITRES AU PORTEUR	66,26 %	54,14 %	5 254 926
TOTAL	100,00 %	100,00 %	7 931 78111

(2) cf. Section 20.1.3 du présent Document de Référence

(1) Dont, sur la base des dernières informations reçues dans le cadre des déclarations de franchissement de seuils, 1,63 % au porteur.

(2) Dont, sur la base des dernières informations reçues dans le cadre des déclarations de franchissement de seuils, 3,54 % 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 8,51 % et 6,94 % respectivement.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, la Société a reçu les franchissements de seuil suivants :

- Le 14 janvier 2015, M. Yann Godfrin a franchi à la baisse le seuil de 5 % des droits de vote de la Société à la suite de cession d'actions de la Société 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 6 mai 2015, M. Pierre-Olivier GOINEAU a franchi à la baisse le seuil de 5 % des droits de vote de la Société à la 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 19 mai 2015, la Société Idinvest Partners agissant pour le compte des fonds dont elle assure la gestion, a déclaré avoir franchi à la baisse le seuil de 5 % des droits de vote de la Société à la suite d'une augmentation du nombre total de droits de vote de la Société. A cette date, Idinvest Partners détenait pour le compte desdits fonds 377 582 actions représentant 5,48 % des actions et 4,91 % des droits de vote.
- Le 28 mai 2015, la société Idinvest Partners agissant pour le compte des fonds dont elle assure la gestion, a déclaré avoir franchi à la baisse seuil de 5 % du capital de la Société à la suite d'une cession d'actions de la Société. A cette date, Idinvest Partners détenait pour le compte desdits fonds 334 473 actions représentant 4,86 % des actions et 4,42 % des droits de vote.
- Le 9 décembre 2015, le FCPI Auriga Venture III a franchi à la baisse le seuil de 15 % du capital de la Société à la suite de l'augmentation de capital de la Société dont le prospectus a été visé par l'AMF le 3 décembre 2015 sous le n°15-0614. A cette date, le FCPI Auriga Venture III détenait 1 147 522 actions représentant 14,62 % du capital et 22,49 % des droits de vote.

Depuis le 31 décembre 2015, la Société a reçu les déclarations de franchissement de seuils suivantes :

- Le 9 février 2016, la société JP Morgan Asset Management, agissant pour le compte de clients sous mandat, a déclaré avoir franchi à la hausse le seuil de 5 % du capital de la Société à la suite d'acquisition d'actions de la

Société sur le marché. A cette date, JP Morgan Asset Management détenait, pour le compte desdits clients, 471,320 actions représentant 5,95 % du capital et 4,86 % des droits de vote.

18.2 Actionnaires significatifs non représentés au Conseil d'Administration

A la date du présent Document de Référence, deux actionnaires significatifs et inscrits au nominatif à savoir Auriga Venture III et Recordati Orphan Drugs ne sont pas représentés au Conseil d'Administration.

18.3 Droits de vote des actionnaires

Dans les assemblées générales ordinaires et extraordinaires de la Société, chaque action donne droit à une voix sauf pour les cas de droit de 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, au plus tard le deuxième jour précédant la date de l'assemblée, d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire, ou au nom d'une personne aux droits de laquelle il se trouve, par suite de succession, de partage de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

En cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves, de bénéfices ou de primes d'émission, le droit de vote double est conféré, dès leur émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement au titre d'actions anciennes en bénéficiant déjà.

Le droit de vote double sera retiré de plein droit à toute action ayant fait l'objet d'une conversion au porteur ou d'un transfert de propriété sauf si ce transfert résulte d'une succession, d'un partage de communauté de biens entre époux ou d'une donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

18.4 Contrôle de la Société

A la connaissance de la Société :

- aucun actionnaire ne détient, directement ou indirectement, une fraction du capital lui conférant la majorité des droits de vote dans les assemblées générales de la Société ;
- il n'existe aucun accord conclu entre les actionnaires conférant à un actionnaire la majorité des droits de vote dans la Société ;
- aucun actionnaire n'est en mesure de déterminer, sur la base des droits de vote dont il est titulaire dans la Société, les décisions dans les assemblées générales des actionnaires de la Société ; et
- aucun actionnaire ne dispose du pouvoir de nommer ou de révoquer la majorité des membres des organes de direction ou de surveillance de la Société.

En outre, à la connaissance de la Société, aucun actionnaire ou groupe d'actionnaires, ne détient, directement ou indirectement, plus de 40 % des droits de vote de la Société, susceptible de faire présumer le contrôle de la Société à l'égard de l'un des actionnaires ou d'un groupe d'actionnaires.

- **Pacte d'actionnaires**

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de pacte entre les actionnaires de la Société.

- **Concerts**

A la connaissance de la Société, il n'existe aucune action de concert entre les actionnaires.

- Accords susceptibles d'entraîner un changement de contrôle

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun accord en place dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement de contrôle.

19 OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

19.1 Opérations intra-groupe	186
19.1.1 Convention de trésorerie	186
19.1.2 Convention inter-compagnie.....	186
19.2 Opérations avec les apparentés	186
19.2.1 Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées – Exercice clos le 31 décembre 2015	186
19.2.2 Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées – Exercice clos le 31 décembre 2014	195

Les conventions réglementées existant à ce jour sont mentionnées dans les rapports spéciaux du commissaire aux comptes présentés ci-dessous.

Depuis l'établissement du rapport spécial du commissaire aux comptes relatif à l'exercice 2015, le Conseil d'Administration en date du 10 janvier 2016 a autorisé

- l'augmentation de la rémunération brute annuelle fixe et variable de Monsieur Jérôme BAILLY, directeur général délégué de la Société, au titre de son contrat de travail.
- Les abondements PEE et PERCO de :
 - Monsieur Gil BEYEN, Président Directeur Général ; et de
 - Monsieur Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué de la Société.

L'annexe des comptes consolidés en normes IFRS détaille les parties liées au paragraphe 7.11 du Chapitre 20.1 du présent document.

19.1 Opérations intra-groupe

19.1.1 Convention de trésorerie

Durant l'exercice clos le 31 décembre 2015, la Société a conclu une convention de trésorerie avec sa filiale ERYTECH Pharma Inc et lui a versé 550 000 \$ à ce titre.

19.1.2 Convention inter-compagnie

Durant l'exercice clos le 31 décembre 2015, la Société a également conclu une convention de prestation de services avec la-dite filiale (amendée le 31 décembre 2015).

Aux termes de cette convention cadre, ERYTECH Pharma S.A. est susceptible de fournir à ERYTECH Pharma Inc. des prestations de services de conseils en finance, publicité, marketing, informatique (« *information technology* »), logistique, ressource humaine, juridique, fiscalité, politique environnement, hygiène et santé, assurance qualité et en gestion. Par ailleurs, ERYTECH Pharma Inc. est susceptible de fournir des conseils à la Société sur des aspects médicaux tant réglementaires et cliniques qu'en matière de pharmacovigilance ainsi que sur des aspects de recherche et développement.

Ces prestations de services sont facturées au coût réel majoré de dix (10) pourcent. Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2015, seule ERYTECH Pharma S.A. a fourni des prestations de service au titre de cette convention. Sur cette période, le montant facturé par ERYTECH Pharma S.A. à ERYTECH Pharma Inc s'élève à 34 236,13 €.

19.2 Opérations avec les apparentés

19.2.1 Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées – Exercice clos le 31 décembre 2015

Erytech Pharma S.A.

Capital social : € 792 461

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Aux actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé, ni à rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. Il vous appartient,

selon les termes de l'article R.225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R.225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS SOUMIS A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

En application de l'article L. 225-40 du code de commerce, nous avons été avisés des conventions et engagements suivants qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration

A - Avec Jérôme BAILLY

Personne concernée :

- ❖ Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué de la Société.

a - Rémunération

Nature et objet :

Modification de la rémunération annuelle brute fixe dans le cadre du contrat de travail de Monsieur Jérôme Bailly à compter du 1er janvier 2015. Cette convention a été autorisée par votre Conseil d'Administration du 11 janvier 2015.

Modalités :

La rémunération annuelle fixe de Monsieur Jérôme BAILLY est fixée à 90 000 € payable sur douze mois. La rémunération brute versée au cours de l'exercice 2015, part variable incluse, s'est élevée à 94 163,11 €.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

Fidélisation et motivation de l'équipe dirigeante de votre société.

b - Indemnité de départ :

Nature et objet :

Indemnité de départ, autorisée par le Conseil d'Administration du 31 août 2015 en cas de licenciement pour quelque motif que ce soit, sauf faute grave ou lourde.

Monsieur Jérôme BAILLY pourra prétendre à une indemnité de licenciement égale à 6 mois de salaire fixe, augmentée de 3 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.

Le versement de cette indemnité serait subordonné à la constatation des conditions de performance suivantes :

- respect du budget de dépenses de la Société et,
- au moins l'une des deux conditions suivantes :
 - ✓ un accord de collaboration ou de licence en cours,
 - ✓ un produit en phase active de développement clinique par la Société.

Modalités :

Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2015.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

Fidélisation et motivation de l'équipe dirigeante de votre société.

c - Indemnité en cas de changement de contrôle :Nature et objet :

Indemnité en cas de changement de contrôle autorisée par le Conseil d'Administration du 31 août 2015.

Il est précisé que cette indemnité n'est pas cumulative avec la convention exposée précédemment

Monsieur Jérôme BAILLY percevra 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, si dans les 12 mois suivant le changement de contrôle de votre société, caractérisé par l'acquisition de plus de 50 % des droits de vote, 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 versement de cette indemnité serait subordonné à la constatation des conditions de performance suivantes :

Respect du budget de dépenses de la Société et**- Au moins l'une des deux conditions suivantes :**

- ✓ au moins un accord de collaboration ou de licence en cours ;
- ✓ au moins un produit en phase active de développement clinique par la Société.

Modalités :

Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2015.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

Fidélisation et motivation de l'équipe dirigeante de votre société.

B - Avec Yann GODFRINPersonne concernée :

- ❖ Yann Godfrin, Directeur Général Délégué de la Société.

Indemnité en cas de changement de contrôle :Nature et objet :

Indemnité en cas de changement de contrôle autorisée par le Conseil d'Administration du 31 août 2015.

Il est précisé que cette indemnité n'est pas cumulative avec la convention d'indemnité de départ autorisée par le Conseil d'administration du 24 mai 2013.

Monsieur Yann GODFRIN percevra 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, si dans les 12 mois suivant le changement de contrôle de votre société, caractérisé par l'acquisition de plus de 50 % des droits de vote, Monsieur Yann GODFRIN :

- 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 versement de cette indemnité serait subordonné à la constatation des conditions de performance suivantes :

- Respect du budget de dépenses de la Société et

- Au moins l'une des deux conditions suivantes :
 - ✓ au moins un accord de collaboration ou de licence en cours ;
 - ✓ au moins un produit en phase active de développement clinique par la Société.

Modalités :

Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2015.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

Fidélisation et motivation de l'équipe dirigeante de votre société.

M Yann GODFRIN a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 17 janvier 2016.

C - Avec Gil BEYEN

Personne concernée :

- ❖ Gil BEYEN, Président Directeur Général de la Société.

Indemnité en cas de changement de contrôle :

Nature et objet :

Il est précisé que cette indemnité n'est pas cumulative avec la convention d'indemnité de départ autorisée par le Conseil d'administration du 24 mai 2013.

Monsieur Gil BEYEN percevra 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, si dans les 12 mois suivant le changement de contrôle de votre société, caractérisé par l'acquisition de plus de 50 % des droits de vote, Monsieur Gil BEYEN :

- 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 versement de cette indemnité serait subordonné à la constatation des conditions de performance suivantes :

- Respect du budget de dépenses de la Société et
- Au moins l'une des deux conditions suivantes :
 - ✓ au moins un accord de collaboration ou de licence en cours ;
 - ✓ au moins un produit en phase active de développement clinique par la Société.

Modalités :

Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2015.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

Fidélisation et motivation de l'équipe dirigeante de votre société.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS DEJA APPROUVES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article R.225-31 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

A - Avec Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU

Personne concernée :

- ❖ Pierre-Olivier GOINEAU, Directeur Général Délégué de la Société.

a - Indemnité de départ :

Nature et objet :

Indemnité de départ, autorisée par le Conseil d'Administration du 24 mai 2013 en cas :

- d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par l'intéressé),
- de révocation (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation).

Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçues au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat.

Le versement de cette indemnité serait subordonné à la constatation des conditions de performance suivantes :

- respect du budget de dépenses de la Société et,
- au moins l'une des deux conditions suivantes :
 - ✓ un accord de collaboration ou de licence en cours,
 - ✓ un produit en phase active de développement clinique par la Société.

Modalités :

Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2015.

b - Intéressement :

Nature et objet : Intéressement

Modalités :

Le 29 novembre 2013, la société a conclu un contrat d'intéressement pour la période du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2016. Le 22 décembre 2006 votre Conseil de Surveillance avait autorisé que Pierre-Olivier GOINEAU soit inclus dans un contrat d'intéressement futur. La charge d'intéressement supportée au titre de l'exercice 2015 est de 357,23 euros brut.

a - Contrat de conseil de gestion de titres Carré VIP de la Société Générale Service Securities

Nature et objet :

Contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit auprès de la Société Générale au profit de Pierre-Olivier GOINEAU autorisé par le Conseil d'administration du 26 mars 2015.

Modalités :

Le coût du contrat VIP pour l'exercice 2015 s'est élevé à 200 €.

Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 11 janvier 2015.

B - Avec Monsieur Yann GODFRIN

Personne concernée :

Yann Godfrin, Directeur Général Délégué de la Société

a) Indemnité de départ :

Nature et objet :

Indemnité de départ, autorisée par le Conseil d'Administration du 24 mai 2013 en cas :

- d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par l'intéressé),
- de révocation (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation).

Monsieur Yann GODFRIN pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçues au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat.

Le versement de cette indemnité serait subordonné à la constatation des conditions de performance suivantes :

- respect du budget de dépenses de la Société et,
- au moins l'une des deux conditions suivantes :
 - ✓ un accord de collaboration ou de licence en cours,
 - ✓ un produit en phase active de développement clinique par la Société.

Modalités :

Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2015.

b - Intéressement :

Nature et objet : Intéressement

Modalités :

Le 29 novembre 2013, la société a conclu un contrat d'intéressement pour la période du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2016. Le 22 décembre 2006 votre Conseil de Surveillance avait autorisé que Yann GODFRIN soit inclus dans un contrat d'intéressement futur. La charge d'intéressement supportée au titre de l'exercice 2014 est de 1 825,92 euros brut.

c - Contrat de conseil de gestion de titres Carré VIP de la Société Générale Service Securities

Nature et objet :

Contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit auprès de la Société Générale au profit de Yann GODFRIN autorisé par le Conseil d'administration du 26 mars 2015.

Modalités :

Le coût du contrat VIP pour l'exercice 2015 s'est élevé à 200 €.

M Yann GODFRIN a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 17 janvier 2016.

C - Avec Monsieur Gil BEYEN

Personne concernée :

- ❖ Gil BEYEN, Président Directeur Général de la Société.

a - Indemnité de départ :

Nature et objet :

Indemnité de départ, autorisée par le Conseil d'Administration du 24 mai 2013 en cas :

- d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par l'intéressé),
- de révocation (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation).

Monsieur Gil BEYEN pourra prétendre à une indemnité égale à :

- douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçues au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat ou,
- la rémunération fixe annuelle définie par le Conseil d'Administration, en cas de révocation décidée dans les douze mois suivant la nomination de Monsieur Gil BEYEN.

Le versement de cette indemnité serait subordonné à la constatation des conditions de performance suivantes :

- respect du budget de dépenses de la Société et,
- au moins l'une des deux conditions suivantes :
 - ✓ un accord de collaboration ou de licence en cours,
 - ✓ au moins un produit en phase active de développement clinique par la Société.

Modalités :

Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2015.

a - Intéressement :

Nature et objet : Intéressement

Modalités :

Le 29 novembre 2013, la société a conclu un contrat d'intéressement pour la période du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2016. Le 24 mai 2013 votre Conseil d'administration avait autorisé que Monsieur Gil Beyen soit inclus dans un contrat d'intéressement futur. La charge d'intéressement supportée au titre de l'exercice 2015 est de 1 825,92 euros brut.

b - Contrat de conseil de gestion de titres Carré VIP de la Société Générale Service Securities

Nature et objet :

Contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit auprès de la Société Générale au profit de Gil BEYEN autorisé par le Conseil d'administration du 26 mars 2015.

Modalités :

Le coût du contrat VIP pour l'exercice 2015 s'est élevé à 200 €.

D - Avec Monsieur Jérôme BAILLY

Personne concernée :

- **Monsieur Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué de la Société.**

Intéressement

Nature et objet : Intéressement

Modalités :

Le 29 novembre 2013, la société a conclu un contrat d'intéressement pour la période du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2016. Le 11 janvier 2015 votre Conseil d'administration a rappelé que les dirigeants, font partie des bénéficiaires de cet intéressement. La charge d'intéressement supportée au titre de l'exercice 2015 est de 1 825,92 euros brut.

E - Avec l'ensemble des Directeurs Généraux

Personnes concernées :

- **Messieurs Gil Beyen, Pierre Olivier GOINEAU, Yann GODFRIN, Jérôme BAILLY.**

Nature et objet :

Votre Conseil de Surveillance en date du 24 janvier 2013 et votre Conseil d'Administration en date du 24 mai 2013 ont autorisé la prise en charge par la société de certaines prestations et frais au bénéfice des Directeurs Généraux selon le tableau ci-après, exprimé en euros.

- Modalités

Charge supportée exercice 2015	Gil BEYEN	Jérôme BAILLY	Pierre-Olivier GOINEAU	Yann GODFRIN
Prévoyance professionnelle conventionnelle APGIS (PRC)	4 062,53	1 857,84	141,94	4 022,12
Prévoyance complémentaire (VIVENS)	1 156,44	715,60	35,33	1 156,44
Contrat assurance chômage GSC			-	-
Retraite supplémentaire (AXA)	7 608,00	4 708,19	232,47	7 608,00
Mise à disposition d'un véhicule de fonction et prise en charge de carburant				
-Loyers supportés au cours de l'exercice	6 873,89	2 779,43	115,48	5 541,73
-Montant du carburant pris en charge	2 218,10	1 438,25	454,04	1 794,39
TOTAL	21 918,96	11 499,31	979,26	20 122,68

Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 11 janvier 2015.

M Yann GODFRIN a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 17 janvier 2016.

F - Avec l'ensemble des Directeurs Généraux présents au 31 décembre 2015

Personnes concernées :

- **Messieurs Gil Beyen, Yann GODFRIN, Jérôme BAILLY.**

Nature et objet :

Autorisation par le Conseil d'administration du 26 mars 2015 d'un abondement PEE et d'un abondement PERCO. Les conditions de l'abondement PEE et de l'abondement PERCO sont les mêmes que celles pratiquées pour l'ensemble des salariés.

Modalités :

Charge supportée exercice 2015	Gil BEYEN	Jérôme BAILLY	Yann GODFRIN
PEE	720,00	720,00	720,00
PERCO	-	360,00	-
TOTAL	720,00	1 080,00	720,00

Les commissaires aux comptes

Lyon, le 23 février 2016

Pour KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne

Pour RSM Rhône Alpes

Sara RIGHENZI DE VILLERS

Associée

Gaël DHALLUIN

Associé

19.2.2 Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées – Exercice clos le 31 décembre 2014

Erytech Pharma S.A.

Siège social : 60 avenue Rockefeller – Bâtiment Adénine – 69008 Lyon

Capital social : € 688 276,10

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Exercice clos le 31 décembre 2014

Aux actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé, ni à rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attache à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R.225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS SOUMIS A L'APPROBATION DE L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions et engagements non autorisés préalablement

En application des articles L. 225-42 et L. 823-12 du code de commerce, nous vous signalons que les conventions et engagements suivants n'ont pas fait l'objet d'une autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Il nous appartient de vous communiquer les circonstances en raison desquelles la procédure d'autorisation n'a pas été suivie.

Avec Monsieur Pierre-Olivier Goineau

Contrat de conseil de gestion de titres Carré VIP de la Société Générale Service Securities

Personne concernée : Pierre-Olivier Goineau, Directeur Général Délégué de la Société.

- Nature et objet : contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit pour l'exercice 2014 auprès de la Société Générale au profit de Pierre-Olivier Goineau autorisé par le Conseil d'administration du 26 mars 2015.
- Modalités : le coût du contrat VIP pour l'exercice 2014 s'est élevé à 200 €.

Monsieur Pierre-Olivier Goineau a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 11 janvier 2015.

Avec Monsieur Yann Godfrin**Contrat de conseil de gestion de titres Carré VIP de la Société Générale Service Securities**

Personne concernée : Yann Godfrin, Directeur Général Délégué de la Société.

- Nature et objet : contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit pour l'exercice 2014 auprès de la Société Générale au profit de Yann Godfrin autorisé par le Conseil d'administration du 26 mars 2015.
- Modalités : le coût du contrat VIP pour l'exercice 2014 s'est élevé à 200 €.

Avec Monsieur Gil Beyen**Contrat de conseil de gestion de titres Carré VIP de la Société Générale Service Securities**

Personne concernée : Gil Beyen, Président du Conseil d'Administration et Directeur Général de la Société.

- Nature et objet : contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit pour l'exercice 2014 auprès de la Société Générale au profit de Gil Beyen autorisé par le Conseil d'administration du 26 mars 2015.
- Modalités : le coût du contrat VIP pour l'exercice 2014 s'est élevé à 200 €.

Prestation de conseil fiscal effectuée par le cabinet Delsol

Personne concernée : Gil Beyen, Président du Conseil d'Administration et Directeur Général de la Société.

- Nature et objet : prestation de conseil effectuée au cours de l'exercice 2014 par le cabinet Delsol sur la situation fiscale de M Gil Beyen autorisée par le Conseil d'administration du 26 mars 2015.
- Modalités : la charge supportée pour l'exercice 2014 s'est élevé à 2 322 €.

Votre société a estimé que ces conventions relevaient de l'article L. 225-39 du Code de commerce et, en conséquence, que la procédure d'autorisation préalable prévue à l'article L 225-38 de ce Code ne leurs était pas applicable.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS DEJA APPROUVES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE**Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé**

En application de l'article R.225-31 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Avec Monsieur Pierre-Olivier Goineau**1. Indemnité de départ :**

Personne concernée : Pierre-Olivier Goineau, Directeur Général Délégué de la Société.

- Nature et objet : Indemnité de départ, autorisée par le Conseil d'Administration du 24 mai 2013 en cas :
 - d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par l'intéressé),
 - de révocation (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation).

Monsieur Pierre-Olivier Goineau pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçues au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat.

Le versement de cette indemnité serait subordonné à la constatation des conditions de performance suivantes :

- Respect du budget de dépenses de la Société et,
- Au moins l'une des deux conditions suivantes :
 - au moins un accord de collaboration ou de licence en cours,
 - au moins un produit en phase active de développement clinique par la Société.
- Modalités : Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2014.

2. Intéressement :

Personne concernée : Pierre-Olivier Goineau, Directeur Général Délégué de la Société.

- Nature et objet : intéressement
- Modalités : le 29 novembre 2013, la société a conclu un contrat d'intéressement pour la période du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2016. Le 22 décembre 2006 votre Conseil de Surveillance avait autorisé que Pierre-Olivier Goineau soit inclus dans un contrat d'intéressement futur. La charge d'intéressement supportée au titre de l'exercice 2014 est de 1 800 euros brut.

Monsieur Pierre-Olivier Goineau a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 11 janvier 2015.

Avec Monsieur Yann Godfrin

1. Indemnité de départ :

Personne concernée : Yann Godfrin, Directeur Général Délégué de la Société.

- Nature et objet : Indemnité de départ, autorisée par le Conseil d'Administration du 24 mai 2013 en cas :
 - d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par l'intéressé),
 - de révocation (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation).

Monsieur Yann Godfrin pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçues au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat.

Le versement de cette indemnité serait subordonné à la constatation des conditions de performance suivantes :

- Respect du budget de dépenses de la Société et,
- Au moins l'une des deux conditions suivantes :
 - au moins un accord de collaboration ou de licence en cours,
 - au moins un produit en phase active de développement clinique par la Société.
- Modalités : Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2014.

2. Intéressement :

Personne concernée : Yann Godfrin, Directeur Général Délégué de la Société.

- Nature et objet : intéressement
- Modalités : le 29 novembre 2013, la société a conclu un contrat d'intéressement pour la période du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2016. Le 22 décembre 2006 votre Conseil de Surveillance avait autorisé que Yann Godfrin soit inclus dans un contrat d'intéressement futur. La charge d'intéressement supportée au titre de l'exercice 2014 est de 1 800 euros brut.

Avec Monsieur Gil Beyen

1. Indemnité de départ :

Personne concernée : Gil Beyen, Président du Conseil d'Administration et Directeur Général de la Société.

- Nature et objet : Indemnité de départ, autorisée par le Conseil d'Administration du 24 mai 2013 en cas :
 - d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par l'intéressé),
 - de révocation (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation).

Monsieur Gil Beyen pourra prétendre à une indemnité égale à :

- douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçues au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat ou,
- la rémunération fixe annuelle définie par le Conseil d'Administration, en cas de révocation décidée dans les douze mois suivant la nomination de Monsieur Gil Beyen.

Le versement de cette indemnité serait subordonné à la constatation des conditions de performance suivantes :

- Respect du budget de dépenses de la Société et,
- Au moins l'une des deux conditions suivantes :
 - au moins un accord de collaboration ou de licence en cours,
 - au moins un produit en phase active de développement clinique par la Société.
- Modalités : Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2014.

2. Intéressement :

Personne concernée : Gil Beyen, Président du Conseil d'Administration et Directeur Général de la Société.

- Nature et objet : intéressement
- Modalités : le 29 novembre 2013, la société a conclu un contrat d'intéressement pour la période du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2016. Le 24 mai 2013 votre Conseil d'administration avait autorisé que Monsieur Gil Beyen soit inclus dans un contrat d'intéressement futur. La charge d'intéressement supportée au titre de l'exercice 2014 est de 1 800 euros brut.

Avec Monsieur Jérôme Bailly

- Personne concernée : Monsieur Jérôme Bailly, Directeur Général Délégué de la Société.
- Nature et objet : Modification de la rémunération annuelle brute fixe dans le cadre du contrat de travail de Monsieur Jérôme Bailly à compter du 1er janvier 2014. Cette convention a été autorisée par votre Conseil d'Administration du 22 janvier 2014.
- Modalités : La rémunération annuelle fixe de Monsieur Jérôme Bailly est fixée à 60 000 € payable sur douze mois. La rémunération brute allouée au cours de l'exercice 2014, part variable incluse, s'est élevée à 75 132,70 €.

Avec l'ensemble des Directeurs Généraux

- Personnes concernées : Messieurs Gil Beyen, Pierre Olivier Goineau, Yann Godfrin, Jérôme Bailly.
- Nature et objet : Votre Conseil de Surveillance en date du 24 janvier 2013 et votre Conseil d'Administration en date du 24 mai 2013 ont autorisé la prise en charge par la société de certaines prestations et frais au bénéfice des Directeurs Généraux selon le tableau ci-après, exprimé en euros.

- Modalités

Charge supportée exercice 2014	Gil BEYEN	Jérôme BAILLY	Pierre-Olivier GOINEAU	Yann GODFRIN
Prévoyance professionnelle conventionnelle APGIS (PRC)	3 932,16	1 394,15	3 519,23	3 517,89
Prévoyance complémentaire (VIVENS)	1 096,44	504,65	1 096,44	1 096,44
Assurance chômage (GSC)			8 562,79	8 566,02
Retraite supplémentaire (AXA)	7 509,60	3 456,63	7 509,60	7 509,60
Mise à disposition d'un véhicule de fonction et prise en charge de carburant				
-Loyers supportés au cours de l'exercice	17 185,15	6 191,40	10 778,46	10 877,87
-Montant du carburant pris en charge	1 874,18	1 282,46	1 811,20	2 066,60
TOTAL	31 597,53	12 829,29	33 277,72	33 634,42

Monsieur Pierre-Olivier Goineau a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 11 janvier 2015.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS AUTORISES DEPUIS LA CLOTURE

Nous avons été avisés des conventions et engagements suivants, autorisés depuis la clôture de l'exercice écoulé, qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre Conseil d'Administration :

Avec l'ensemble des Directeurs Généraux

- Personnes concernées : Messieurs Gil Beyen, Yann Godfrin, Jérôme Bailly.
- Nature et objet : autorisation par le Conseil d'administration du 26 mars 2015 d'un abondement PEE et d'un abondement PERCO
- Modalités : aucune charge n'a été enregistrée au cours de l'exercice 2014 au titre de ces conventions

Avec Monsieur Jérôme Bailly

- Personne concernée : Monsieur Jérôme Bailly, Directeur Général Délégué de la Société.
- Nature et objet : Modification de la rémunération annuelle brute fixe dans le cadre du contrat de travail de Monsieur Jérôme Bailly à compter du 1er janvier 2015. Cette convention a été autorisée par votre Conseil d'Administration du 11 janvier 2015.
- Modalités : La rémunération annuelle fixe de Monsieur Jérôme Bailly est dorénavant fixée à 90 000 €, payable sur douze mois.

Les commissaires aux comptes

Lyon, le 30 mars 2015

Pour KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne

Sara RIGHENZI DE VILLERS

Commissaire aux Comptes Associé

Pour RSM CCI Conseils

Gaël DHALLUIN

20 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE

20.1 Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015....	201
ETATS FINANCIERS CONSOLIDES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2015.....	201
20.2 Comptes sociaux établis (normes françaises) pour l'exercice clos le 31 décembre 2015...	236
20.3 Rapport des commissaires aux comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015.....	265
20.4 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis pour l'exercice clos le 31 décembre 2015.....	267
20.5 Date des dernières informations financières	268
20.6 Tableau des résultats des cinq derniers exercices (société Erytech Pharma S.A., comptes sociaux selon les normes comptables françaises).....	269
20.7 Politique de distribution des dividendes.....	269
20.7.1 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices	269
20.7.2 Politique de distribution des dividendes	269
20.8 Procédures judiciaires et d'arbitrage	269
20.9 Changement significatif de la situation financière ou commerciale	270
20.10 Exposé sur les résultats économiques et financiers (comptes sociaux selon les normes comptables françaises)	270
20.11 Affectation du résultat Il sera proposé à l'Assemblée Générale de bien vouloir approuver les comptes annuels (bilan, compte de résultat et annexe) tels qu'ils vous sont présentés et d'affecter la perte de -11 797 253 euros au compte « report à nouveau».....	270
20.12 Dépenses somptuaires et charges non déductibles fiscalement	270
20.13 Information sur les délais de paiement.....	271

20.1 Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015

ETATS FINANCIERS CONSOLIDES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2015

ETAT DU RESULTAT NET CONSOLIDE ET ETAT DES AUTRES ELEMENTS DU RESULTAT GLOBAL

(en K€)	notes	31.12.2015 (12 mois)	31.12.2014 (12 mois)
Chiffre d'affaires			
Autres produits de l'activité	6.1	2 929	2 026
Produits des activités courantes		2 929	2 026
Frais de recherche et développement	6.2 à 6.4	(10 776)	(6 613)
Frais de structure et généraux		(7 736)	(4 361)
Résultat opérationnel courant		(15 583)	(8 948)
Produits financiers	6.5	631	142
Charges financières	6.5	(64)	(73)
Résultat financier		567	68
Résultat avant impôt		(15 016)	(8 880)
Impôt sur le résultat	6.6	3	20
RESULTAT NET		(15 013)	(8 860)
Eléments recyclables ultérieurement en résultat			
Activités à l'étranger – réserve de conversion		(9)	
Eléments non recyclables ultérieurement en résultat			
Réévaluation du passif au titre des régimes à prestations définies		8	59
Effet d'impôt		(3)	(20)
Autres éléments du résultat global		(3)	38
RESULTAT GLOBAL		(15 017)	(8 822)
Résultat de base par action (en €)		(2,16)	(1,51)
Résultat dilué par action (en €)		(2,16)	(1,51)

ETAT DE LA SITUATION FINANCIERE CONSOLIDEE

ACTIF (en K€)	notes	31.12.2015	31.12.2014
ACTIFS NON COURANTS		1 076	1 080
Immobilisations incorporelles	7.1	61	31
Immobilisations corporelles	7.2	918	967
Actifs financiers non courants	7.3	97	82
Autres actifs non courants			
Impôt différé actif			
ACTIFS COURANTS		51 929	39 526
Stocks	7.4	166	198
Clients et comptes rattachés	7.5	424	105
Autres actifs courants	7.6	5 705	2 235
Trésorerie et équivalents de trésorerie	7.7	45 634	36 988
TOTAL ACTIF		53 004	40 607
PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES (en K€)		31.12.2015	31.12.2014
CAPITAUX PROPRES		47 132	35 824
Capital	7.8	792	688
Primes	7.8	95 931	72 427
Réserves	7.8	(34 578)	(28 431)
Résultat net		(15 013)	(8 860)
PASSIFS NON COURANTS		251	525
Provisions – Part à plus d'un an	7.9	100	89
Passifs financiers – Part à plus d'un an	7.10	151	436
Impôt différé passif			
Autres passifs non courants			
PASSIFS COURANTS		5 621	4 258
Provisions – Part à moins d'un an	7.9	81	
Passifs financiers – Part à moins d'un an	7.10	557	334

Dettes fournisseurs et comptes rattachés		3 672	2 085
Autres passifs courants	7.11	1 311	1 840
TOTAL PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES		53 004	40 607

ETAT DES VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDES

TABLEAUX DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES (en K€)	Capital	Prime d'émission	Réserves	Résultat	Capitaux propres
31/12/2013	551	42 741	(21 560)	(8 145)	13 587
Résultat de la période				(8 860)	(8 860)
Réévaluations du passif (de l'actif) net au titre des régimes à prestations définies			38		38
Résultat global			38	(8 860)	(8 822)
Affectation du Résultat N-1			(8 145)	8 145	
Emission d'actions ordinaires	132				132
Augmentation prime d'émission		29 040			29 040
Titres auto-détenus	5	646			651
Paiements fondés sur des actions			1 236		1 236
31/12/2014	688	72 427	(28 431)	(8 860)	35 824
31/12/2014	688	72 427	(28 431)	(8 860)	35 824
Résultat de la période				(15 013)	(15 013)
Réévaluations du passif (de l'actif) net au titre des régimes à prestations définies			6		6
Variation de la réserve de conversion			(9)		(9)
Résultat global			(3)	(15 013)	(15 017)
Affectation du Résultat N-1			(8 860)	8 860	
Emission d'actions ordinaires	104				104
Augmentation prime d'émission		23 440			23 440
Titres auto-détenus	0	64			64
Paiements fondés sur des actions			2 716		2 716
31/12/2015	792	95 931	(34 578)	(15 013)	47 132

TABLEAU DES FLUX DE TRESORERIE CONSOLIDE

(en K€)	31.12.2015	31.12.2014
Résultat net	(15 013)	(8 860)
Charges (produits) sans incidence sur la trésorerie		
- Dotations (reprises) aux amortissements	288	277
- Dotations (reprises) aux provisions - Part à plus d'un an	20	
- Charges (produits) au titre des paiements en actions	2 716	1 236
Charges d'intérêt	30	43
Charge d'impôt (exigible et différé)	(3)	(20)
Flux net de trésorerie généré par l'activité avant variation du BFR	(11 962)	(7 325)
Variation des stocks	32	(60)
Variation des clients et comptes rattachés	(319)	(18)
Variation des autres actifs courants	(3 470)	(534)
Variation des dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 588	663
Variation des autres passifs courants	(528)	28
Variation des provisions (part à moins d'un an)	81	
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	(2 616)	79
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(14 578)	(7 246)
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		
- Acquisitions d'immobilisations incorporelles	(49)	(26)
- Acquisitions d'immobilisations corporelles	(220)	(396)
- Acquisitions d'immobilisations financières	(15)	(0)
- Cessions d'immobilisations financières	-	1
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	(284)	(420)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		
Augmentation de capital en numéraire	23 544	29 173
Remboursement d'emprunts	(85)	(281)
Titres auto détenus	64	651
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement	23 524	29 542
Effet de la variation des taux de change sur la trésorerie détenue	(16)	
Variation de trésorerie	8 646	21 876
Trésorerie en début d'exercice	36 988	15 113
Trésorerie en fin d'exercice	45 634	36 988
	-	-
Variation de la trésorerie nette	8 646	21 876
Intérêts versés	34	31
Impôts versés	-	-

GROUPE ERYTECH PHARMA

NOTES ANNEXES AUX ETATS FINANCIERS

La présente annexe fait partie intégrante des comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

Les comptes ont été arrêtés par le conseil d'administration en date du 19 février 2016 et seront soumis à l'approbation de la prochaine assemblée générale.

1. DESCRIPTION DE L'ACTIVITE DU GROUPE

L'activité principale du Groupe est la recherche et le développement dans les domaines du traitement des leucémies aiguës et d'autres maladies orphelines, en s'appuyant sur sa plateforme technologique d'encapsulation de principes actifs dans les globules rouges.

Depuis sa création, le Groupe a concentré ses efforts :

- Sur le développement de sa plateforme technologique brevetée et basée sur l'encapsulation d'enzymes dans les globules rouges, offrant une approche novatrice du traitement des leucémies aiguës et d'autres tumeurs solides. Le développement du principal produit, Grasp[®], initié dès la création du Groupe a conduit à la délivrance de 13 familles de brevets détenues en nom propre. Le Groupe a également mis en place un procédé industriel breveté capable de produire des lots cliniques de Grasp[®], 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 Grasp[®] sur le plan de la sécurité d'emploi et de la toxicologie grâce à une étude clinique de phase I dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les patients adultes et enfants en rechute dans la LAL. Fort des résultats obtenus, le Groupe 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. Le Groupe a terminé une étude clinique de phase III à l'issue de laquelle ERYTECH Pharma a déposé en septembre 2015 une demande d'autorisation de mise sur le marché européenne pour Grasp[®] dans la LAL. Le Groupe a également entamé une étude de phase IIb dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM) et dans le cancer du pancréas.

Le modèle d'affaires du Groupe est de développer ses produits et jusqu'à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché en Europe et en Israël, puis dans un second temps aux Etats-Unis. Les partenariats commerciaux noués par ERYTECH Pharma permettront d'assurer la distribution de Grasp[®] en Europe et en Israël. Différentes options de distribution aux Etats-Unis et dans le reste du monde sont à l'étude. ERYTECH Pharma a les capacités d'assurer les premières années de vente de Grasp[®] en Europe grâce à son unité de production de Lyon.

2. FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE

2.1 Management de la société

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.

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

ERYTECH Pharma S.A. a également renforcé son équipe dirigeante, en nommant Eric Soyer en qualité de Directeur financier et Directeur des Opérations. Eric Soyer a également remplacé Pierre-Olivier Goineau en tant que trésorier et secrétaire générale de la filiale américaine ERYTECH Pharma Inc.

Au cours de l'exercice 2015, des bons de souscription supplémentaires ont été attribués de la façon suivante (voir note 6.3) :

- 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 basée aux Etats-Unis au sein de la filiale ERYTECH Pharma Inc ;
- Le Conseil d'Administration qui s'est tenu le 31 août 2015 a attribué 3 585 BSA2012 aux membres indépendants du Conseil ;
- Eric Soyer s'est vu attribué 2 000 BSPCE 2014 lors de son embauche, en septembre 2015.

2.2 Levée de fonds en bourse

La Société-Mère ERYTECH Pharma S.A. a levé 25,4 M€ (hors frais d'émission) en décembre 2015 sur Euronext, portant sur un total de 940 000 actions nouvelles émises dans le cadre d'une augmentation de capital, sous forme de placement privé auprès d'investisseurs institutionnels de premier plan aux Etats-Unis et en Europe, représentant environ 14 % du nombre d'actions en circulation (post émission).

Le prix d'Emission a été fixé à 27 euros par action, conformément aux résolutions n°15 et 17 de l'Assemblée Générale Mixte du 23 juin 2015. Ce prix fait ressortir une décote de 3,1 % par rapport au cours de clôture du jour précédant la fixation du prix et de 4,8 % par rapport à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société-Mère des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix.

La société a confirmé son intention de s'introduire en bourse au NASDAQ US lorsque les conditions seront réunies.

2.3 Principaux éléments opérationnels

→ GRASPA® en Europe (ERYASP)

Le comité d'experts indépendants (Data Safety Monitoring Board ou DSMB) en charge de surveiller l'étude clinique de Phase 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 a soumis son dossier d'AMM auprès de l'EMA en septembre 2015. La revue du dossier par l'EMA a débuté le 1^{er} octobre 2015.

L'Union Européenne a accordé le statut de médicament orphelin à GRASPA® dans la LAM.

L'ANSM a accordé à ERYTECH Pharma le droit de commencer une étude de Phase IIb dans la LAM. ERYTECH Pharma 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 Pharma 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 Etats-Unis

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

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

- La société a déposé une 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) ;
- ERYTECH Pharma a pu lancer le 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 Etats-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 ;
- La société a confirmé la finalisation de nouveaux projets de développement pour ERY-ASP/GRASPA dans la LAL avec la participation de leaders d'opinion.
- La politique de recrutement est conforme aux attentes des patients pour l'étude de Phase IIb européenne dans la Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM) ;
- ERYTECH Pharma a reçu les avis positifs du DSMB1 sur la tolérance du produit ERY-ASP dans l'étude de Phase II sur le cancer du pancréas ;
- La société prépare le lancement des études cliniques sur le lymphome non-hodgkinien ;
- ERYTECH Pharma a reçu la notification de délivrance de l'Office Européen des Brevets pour un brevet clef couvrant l'utilisation d'ERY-ASP pour le traitement du cancer du pancréas. Ce brevet dénommé « Médicament pour le traitement du cancer du pancréas » avait été soumis fin 2007 et a été depuis délivré en Australie, en Israël et à Singapour. Pour rappel, ERYTECH Pharma avait obtenu en mai 2015 l'autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) pour débiter une étude clinique de phase II avec ERY-ASP dans le cancer du pancréas.

2.4 Autres informations

ERYTECH Pharma S.A. fait l'objet d'une vérification de comptabilité de la part de l'administration fiscale depuis le 21 octobre 2015. Cette vérification est toujours en cours au 31 décembre 2015.

La Société-Mère ERYTECH Pharma S.A. a créé sa filiale « ERYTECH Pharma Inc. » aux USA en avril 2014. Au 31 décembre 2015, les états financiers du Groupe intègrent la consolidation de la filiale américaine détenue à 100 %.

3. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

M. Godfrin, co-fondateur de l'entreprise ERYTECH Pharma S.A. et Directeur Général Délégué, a présenté sa démission au Groupe lors du Conseil d'Administration de la Société-Mère du 10 janvier 2016.

La recherche de son successeur a déjà été initiée. Pendant cette phase de transition, M. Godfrin continuera de soutenir le développement de l'entreprise en tant que consultant.

4. BASE DE PREPARATION

Les états financiers ont été établis selon le principe de la continuité d'exploitation. La situation déficitaire historique du Groupe s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche et de développement de plusieurs années.

Le compte de résultat présente le classement des charges et des produits par fonction à l'exception des autres produits et charges opérationnels. L'information comparative est présentée selon une classification identique.

Le Groupe a clôturé ses comptes en date du 31 décembre 2015.

Les comptes consolidés du Groupe pour l'exercice clos au 31 décembre 2015 ont été établis en Euro, qui est la monnaie fonctionnelle de la Société. Tous les montants mentionnés sont libellés en milliers d'Euros, sauf indication contraire.

5. PRINCIPES ET METHODES COMPTABLES

En application du règlement européen 1606/2002 du 19 juillet 2002, les états financiers du Groupe ERYTECH Pharma sont établis conformément aux normes IFRS (International Financial Reporting Standards) publiées par l'IASB (International Accounting Standards Board) telles qu'adoptées par l'Union Européenne à la date d'arrêt des comptes par le Conseil d'administration qui sont applicables au 31 décembre 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.htm).

Les méthodes comptables exposées ci-après ont été appliquées d'une façon permanente à l'ensemble des périodes présentées dans les états financiers d'ERYTECH Pharma, après prise en compte, ou à l'exception des nouvelles normes et interprétations décrites ci-dessous.

5.1. Nouvelles normes, amendements de normes et interprétations applicables à partir de l'exercice ouvert au 1er janvier 2015

Les principes comptables retenus pour leur préparation sont ceux appliqués par le Groupe au 31 décembre 2015 à l'exception des nouvelles normes et interprétations suivantes appliquées pour la première fois à compter du 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.
- Améliorations annuelles des normes IFRS – cycle 2011-2013 : ces amendements de normes sont d'application prospective. Les normes concernées sont :
 - o IFRS 3 – Regroupements d'entreprises. Cet amendement vient préciser que :
 - La création de toutes formes de partenariats tels que défini par IFRS 11 – Partenariats (c'est-à-dire coentreprises et opérations conjointes) est exclue du champ d'IFRS 3 ;
 - Cette exclusion s'applique uniquement aux états financiers des coentreprises ou opérations conjointes.
 - o IFRS 13 – Evaluation à la juste valeur. Cet amendement vient préciser que l'exception d'IFRS 13 qui permet de mesurer la juste valeur d'un ensemble d'actifs et passifs financiers sur une base nette s'applique à tous les contrats qui relèvent d'IAS 39 – Instruments financiers – comptabilisation et évaluation ou IFRS 9 – Instruments financiers, qu'ils répondent ou non à la définition des actifs ou passifs financiers selon IAS 32 – Instruments financiers – Présentation.
 - o IAS 40 – Immeubles de placement. Cet amendement vient préciser que :
 - L'utilisation du jugement est nécessaire pour déterminer si l'acquisition d'un immeuble de placement consiste en l'acquisition d'un actif, d'un groupe d'actifs ou d'un regroupement d'entreprises entrant dans le champ d'application d'IFRS 3 – Regroupements d'entreprises ;
 - Ce jugement doit être basé sur les dispositions contenues dans IFRS 3 – Regroupements d'entreprises.

Ces nouveaux textes publiés par l'IASB n'ont pas eu d'incidence significative sur les comptes du Groupe.

5.2. Normes et interprétations publiées mais non encore entrées en vigueur

Textes non adoptés par l'Union européenne à la date de clôture

L'IASB a publié les normes, amendements de normes et interprétations suivants non encore adoptés par l'Union européenne :

- IFRS 16 – Contrats de location
- IFRS 9 – Instruments financiers
- IFRS 15 – Produits des activités ordinaires provenant de contrats conclus avec des clients
- Amendements à IFRS 10 et IAS 28 – Vente ou apport d'actifs entre un investisseur et une entreprise associée ou une co-entreprise

Textes adoptés par l'Union européenne à la date de clôture mais non entrés en vigueur

Le Groupe n'a pas anticipé l'application de normes et interprétations mentionnées ci-après dont l'application n'est pas obligatoire au 1er janvier 2015 :

- Amendements à IAS 1 – Signification de « normes IFRS effectives »
- Amendements à IAS 19 – Régimes à prestations définies, contributions des membres du personnel
- Amendements à IAS 16 et IAS 38 – Eclaircissements sur les modes d’amortissement acceptables
- Amendements à IFRS 11 – Comptabilisation des acquisitions d’intérêts dans une entreprise commune
- Améliorations annuelles des IFRS (cycles 2010-2012 et 2012-2014)

Ces amendements ne devraient pas avoir d’incidence significative pour le Groupe.

5.3. Présentation

Le compte de résultat consolidé présente le classement des charges et des produits par fonction (frais de recherche et développement, frais de structure et généraux).

L’information comparative est présentée selon une classification identique.

Les comptes consolidés sont établis selon les principes de la continuité d’exploitation et de permanence des méthodes comptables.

5.4. Date de clôture

Le Groupe a clôturé ses comptes en date du 31 décembre 2015.

5.5. Principes de consolidation

La société ERYTECH Pharma S.A (siège social : 60 av Rockefeller, Bioparc Bat Adenine, 69008 LYON, FRANCE) détient à 100 % sa filiale ERYTECH Pharma Inc. (siège social : 185 Alewife Brook Parkway Ste 410, CAMBRIDGE, MA 02138, USA). Les états financiers du Groupe intègrent la consolidation de la filiale américaine.

Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du Groupe ont été éliminés.

5.6 Conversion des comptes des filiales étrangères

La devise fonctionnelle de la société est l’euro qui est également retenu comme devise de présentation des comptes consolidés.

Les comptes de la filiale ERYTECH Pharma Inc sont établis en dollar américain (devise de fonctionnelle).

Le bilan de la filiale ERYTECH Pharma Inc a été converti en euros en utilisant le taux de change à la clôture de l’exercice et le compte de résultat en utilisant le taux moyen de change du mois de comptabilisation. Les écarts de conversion correspondants sont enregistrés dans les autres éléments du résultat global.

5.7 Transactions en devises étrangères

Les transactions en devises étrangères sont enregistrées au taux de change en vigueur à la date de transaction. Les actifs et passifs monétaires libellés dans ces autres monnaies sont convertis au taux en vigueur à la date de clôture. Les pertes et gains latents résultant de cette conversion sont comptabilisés en résultat de l’exercice (résultat financier).

5.8. Tableau de flux de trésorerie consolidé

Le tableau de flux de trésorerie est établi en utilisant la méthode indirecte et présente de manière distincte les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles, d’investissement et de financement.

Les activités opérationnelles correspondent aux principales activités génératrices de produits de l’entité et toutes les autres activités qui ne remplissent pas les critères d’investissement ou de financement. Le Groupe a choisi de classer dans cette catégorie les subventions reçues. Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles sont calculés en

ajustant le résultat net des variations de besoin en fonds de roulement, des éléments sans effets de trésorerie (amortissement, dépréciation), des gains sur cession, des charges calculées.

Les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement correspondent aux flux de trésorerie liés aux acquisitions d'immobilisations, nettes des dettes fournisseurs sur immobilisations, aux cessions d'immobilisations et autres placements.

Les activités de financement sont les opérations qui résultent des changements dans l'importance et la composition du capital apporté et des emprunts de l'entité. Les augmentations de capital, obtention ou remboursement des emprunts sont classés dans cette catégorie. Le Groupe a choisi de classer dans cette catégorie les avances remboursables.

Les augmentations des actifs et passifs sans effet sur la trésorerie sont éliminés. Ainsi, les biens financés par le biais d'un contrat de location financement ne sont pas inclus dans les investissements de la période. La diminution de la dette financière liée aux crédits baux est alors incluse dans les remboursements d'emprunts de la période.

5.9. Recours à des estimations

La préparation des comptes consolidés en conformité avec les IFRS implique que le Groupe procède à un certain nombre d'estimations et retienne certaines hypothèses qui ont une incidence sur les montants portés à l'actif et au passif. 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. La principale estimation faite par le Groupe lors de l'établissement des états financiers porte sur les paiements en actions (note 6.3).

5.10. Immobilisations incorporelles

Immobilisations incorporelles générées en interne – Frais de Recherche et développement

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

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

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

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

Selon la norme IAS 38 « Immobilisations incorporelles », les frais de développement doivent être comptabilisés en immobilisations incorporelles lorsque des conditions précises, liées à la faisabilité technique et aux perspectives de commercialisation et de rentabilité, sont remplies. Compte tenu de la forte incertitude attachée aux projets de développement conduits par le Groupe, ces conditions ne sont satisfaites que lorsque les procédures réglementaires nécessaires à la commercialisation des produits ont été finalisées. L'essentiel des dépenses étant engagé avant cette étape, les frais de développement sont comptabilisés dans les charges de l'exercice au cours duquel ils sont encourus.

Autres immobilisations incorporelles

Les autres immobilisations incorporelles sont comptabilisées à leur coût diminué du cumul des amortissements et des éventuelles pertes de valeur. L'amortissement est calculé sur une base linéaire en fonction de la durée d'utilisation de

l'immobilisation. La durée d'utilisation, et le mode d'amortissement sont revus à chaque clôture. Toute modification significative de l'utilisation prévue de l'immobilisation est comptabilisée de manière prospective.

Les autres immobilisations incorporelles, sont principalement constituées de logiciels informatiques et sont amorties sur une base linéaire de 1 à 5 ans.

Une dépréciation est constatée lorsque la valeur comptable de l'immobilisation est supérieure à sa valeur recouvrable (voir Note 7.1).

5.11. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont inscrites au bilan à leur coût d'acquisition composé de leur prix d'achat et de tous les coûts directement attribuables engagés pour mettre l'actif en place et en état de fonctionner selon l'utilisation prévue par la direction.

Ces immobilisations sont amorties selon le mode linéaire en fonction de leur durée d'utilisation.

Les principales durées d'utilisation retenues sont les suivantes :

- Matériel industriel : 1 à 5 ans ;
- Installations et agencements : 3 à 10 ans ;
- Matériel de bureau : 3 ans ;
- Mobilier : 3 à 5 ans.

La durée d'utilisation des immobilisations corporelles, les éventuelles valeurs résiduelles et le mode d'amortissement sont revus à chaque clôture et, donnent lieu, en cas de modification significative, à une révision prospective des plans d'amortissement.

Conformément aux normes IFRS, les différents composants d'une même immobilisation corporelle qui ont une durée d'utilisation différente ou qui procureront à l'entreprise des avantages économiques selon un rythme différent, sont comptabilisés séparément.

5.12. Tests de Dépréciation

Selon la norme IAS 36 « Dépréciation d'actifs », une perte de valeur doit être comptabilisée lorsque la valeur nette comptable est inférieure à la valeur recouvrable. La valeur recouvrable d'un actif étant la valeur la plus élevée entre la juste valeur diminuée des coûts de sortie et la valeur d'utilité.

La juste valeur diminuée des coûts de sortie est le montant qui peut être obtenu de la vente d'un actif lors d'une transaction dans des conditions de concurrence normale entre des parties bien informées et consentantes, diminuée des coûts de sortie.

La valeur d'utilité est la valeur actualisée des flux de trésorerie futurs estimés attendus de l'utilisation continue d'un actif. La valeur d'utilité est déterminée à partir des flux de trésorerie estimés sur la base des budgets et plans puis actualisés en retenant des taux du marché à long terme après impôt qui reflètent les estimations du marché de la valeur temps de l'argent et les risques spécifiques des actifs.

Immobilisations corporelles et incorporelles amortissables

Lorsque des événements ou des situations nouvelles indiquent que la valeur comptable de certains actifs corporels ou incorporels est susceptible de ne pas être recouvrable, cette valeur est comparée à sa valeur recouvrable, approchée à partir de la valeur d'utilité ou de sa juste valeur moins les coûts de sortie. Si la valeur recouvrable est inférieure à la valeur nette comptable de ces actifs, cette dernière est ramenée à sa valeur recouvrable par comptabilisation d'une perte de valeur d'actif en « Dotations aux dépréciations ». La nouvelle valeur de l'actif est alors amortie prospectivement sur la nouvelle durée de vie résiduelle de l'actif.

5.13. Autres actifs financiers non courants

L'évaluation et la comptabilisation des instruments financiers sont définies par la norme IAS 39 « Instruments financiers : comptabilisation et évaluation ». La société ne détient aucun instrument dérivé pour couvrir le risque de change.

Prêts et créances

Ils représentent les actifs financiers, émis ou acquis par le Groupe qui sont la contrepartie d'une remise directe d'argent, de biens ou de services à un débiteur. Ils sont évalués au coût amorti en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif. Les prêts et créances à long terme non rémunérés ou rémunérés à un taux inférieur à celui du marché sont, lorsque les sommes sont significatives, actualisés. Les dépréciations éventuelles sont enregistrées en résultat.

Actifs financiers à la juste valeur par le biais du compte de résultat

Un actif financier est classé en tant qu'actif financier à la juste valeur par le biais du compte de résultat s'il est classé comme détenu à des fins de transactions ou désigné comme tel lors de sa comptabilisation initiale. Ils sont évalués à la juste valeur, et toute variation en résultant, qui prend en compte les produits des intérêts et des dividendes, est comptabilisée en résultat net. Le Groupe peut ainsi désigner à la juste valeur dès l'origine des placements de trésorerie.

Actifs disponibles à la vente

Les actifs disponibles à la vente sont des actifs que la société a l'intention de conserver pour une période non déterminée et qui peuvent être vendus pour répondre à des besoins de liquidité ou des changements de taux d'intérêts. A chaque date d'arrêté comptable, ils sont évalués à leur juste valeur et les variations de juste valeur sont comptabilisées en capitaux propres.

Toute baisse de valeur significative ou durable donne lieu à la comptabilisation d'une dépréciation en résultat.

Juste valeur des instruments financiers

Les évaluations à la juste valeur sont détaillées selon la hiérarchie de juste valeur suivante en conformité avec la norme IFRS 7 :

- Niveau 1 : l'instrument est coté sur un marché actif,
- Niveau 2 : l'évaluation fait appel à des techniques de valorisation s'appuyant sur des données observables, directement (prix) ou indirectement (dérivé de prix),
- Niveau 3 : au moins une composante significative de la juste valeur s'appuie sur des données non observables.

5.14. Clients et comptes rattachés

Les créances clients sont valorisées à leur valeur nominale qui est équivalente à leur juste valeur compte tenu de leur échéance court terme. Le cas échéant, ces créances sont dépréciées, pour les ramener à leur valeur nette de réalisation estimée.

5.15. Stocks

Conformément à la norme IAS 2 « Stocks », les stocks sont comptabilisés à leur coût ou à leur valeur nette de réalisation, si celle-ci est inférieure. Dans ce dernier cas, la perte de valeur est enregistrée en résultat opérationnel courant. Les stocks sont évalués selon la méthode FIFO (First in First out).

5.16. Trésorerie et équivalents de trésorerie

Le poste « Trésorerie et équivalents de trésorerie » du bilan regroupe les titres très liquides dont l'échéance initiale est égale ou inférieure à trois mois, assimilés à des liquidités. Ces placements sont facilement convertibles en un montant

de trésorerie connu et sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ils sont classés à l'actif en équivalents de trésorerie et évalués à la juste valeur par le biais du compte de résultat (résultat financier).

5.17. Provisions et passifs éventuels

Une provision est comptabilisée lorsque le Groupe a une obligation actuelle juridique ou implicite résultant d'un événement passé, que l'obligation peut être estimée de façon fiable et qu'il est probable qu'une sortie de ressources représentatives d'avantages économiques sera nécessaire pour éteindre l'obligation. La part à moins d'un an d'une provision est enregistrée en courant, le solde en non courant. Les provisions sont actualisées lorsque l'impact est significatif.

Les provisions comprennent notamment :

- les obligations relatives aux indemnités de départ en retraite,
- les provisions pour litiges.

Une information est donnée dans les notes détaillées sur les actifs et passifs éventuels, si l'impact est significatif, sauf si la probabilité de survenance est faible.

Provisions pour indemnités de départ en retraite – régimes à prestations définies

Conformément à la norme IAS 19 «Avantages du personnel», dans le cadre des régimes à prestations définies, les avantages postérieurs à l'emploi et autres avantages à long terme sont évalués tous les ans suivant la méthode des unités de crédits projetées. Selon cette méthode, chaque période de service donne lieu à une unité supplémentaire de droits à prestations, et chacune de ces unités est évaluée séparément pour obtenir l'obligation finale. Cette obligation finale est ensuite actualisée.

Ces calculs intègrent principalement :

- une hypothèse de date de versement de la prestation ;
- un taux d'actualisation financière ;
- un taux d'inflation ;
- des hypothèses d'augmentation de salaires, de taux de rotation du personnel et de mortalité.

Les principales hypothèses actuarielles retenues au 31 décembre 2015 sont décrites en note 7.9.

Les écarts actuariels positifs ou négatifs comprennent les effets sur l'engagement du changement des hypothèses de calcul ainsi que les ajustements de l'obligation liés à l'expérience. Conformément à la norme IAS 19 « Avantages postérieurs à l'emploi », le Groupe comptabilise ces écarts actuariels en autres éléments du résultat global pour les avantages postérieurs à l'emploi.

La provision figurant au bilan sur une ligne spécifique, correspond à l'engagement total à la date de clôture ajusté, le cas échéant, du coût des services passés. Le coût des services passés liés à un changement de plan sont comptabilisés en compte de résultat.

La charge de la période composée du coût des services rendus et de la charge financière de désactualisation constitue une charge d'exploitation.

Provisions pour risques

Les provisions pour risques correspondent aux engagements résultant de litiges et de risques divers dont les dates d'exigibilité et les montants sont incertains.

Le montant comptabilisé dans les comptes consolidés en provision pour risques est la meilleure estimation de coûts nécessaires pour éteindre le litige.

5.18. Evaluation et comptabilisation des passifs financiers

Passifs financiers au coût amortis

Les emprunts et autres passifs financiers sont évalués initialement à la juste valeur puis au coût amorti, calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif (« TIE »).

Les frais de transaction qui sont directement attribuables à l'acquisition ou à l'émission d'un passif financier viennent en diminution de ce passif financier. Ces frais sont ensuite amortis actuariellement sur la durée de vie du passif, sur la base du TIE.

Le TIE est le taux qui égalise le flux attendu des sorties de trésorerie futures à la valeur nette comptable actuelle du passif financier afin d'en déduire son coût amorti.

Passifs à la juste valeur par le compte de résultat

Les passifs à la juste valeur par le compte de résultat sont évalués à leur juste valeur.

5.19. Contrats de location

Au commencement d'un accord, le Groupe détermine si l'accord est ou contient un contrat de location. Les contrats de location du Groupe sont comptabilisés en application de la norme IAS 17 qui distingue les contrats de location-financement et les contrats de location simple.

Contrat de location-financement :

Un contrat de location est considéré comme étant un contrat de location financement dès lors qu'il transfère au preneur la quasi-totalité des risques et avantages inhérents à la propriété du bien. Les autres contrats sont considérés comme étant des contrats de location simple.

Les biens détenus dans le cadre d'un contrat de location financement sont comptabilisés à l'actif et au passif du bilan pour leur juste valeur au commencement du contrat ou, si celle-ci est inférieure, à la valeur actualisée des paiements minimaux au titre de la location. Ces actifs sont ensuite amortis en fonction de la durée la plus courte entre la durée du contrat et la durée d'utilisation attendue du bien.

Contrat de location simple :

Les autres contrats de location sont classés en contrats de location simple et ne sont pas comptabilisés au bilan du Groupe. Les paiements effectués au titre de contrats de location simple sont comptabilisés au compte de résultat sur une base linéaire sur la durée du contrat de location. Les avantages reçus du bailleur font partie intégrante du total net des charges locatives et sont comptabilisées en moins des charges sur la durée de location. Les engagements sur contrats de location simple (note 9) correspondent aux paiements minimaux futurs fixes calculés sur la durée non résiliable des contrats de location simple.

5.20. Capital social

Le capital social est présenté dans les capitaux propres. Les coûts des opérations sur le capital qui sont directement imputables à l'émission de nouveaux titres ou d'options sont comptabilisés en déduction de fonds perçus au titre de l'émission en valeur nette après impôt.

5.21. Paiements fondés sur des actions

Conformément à la norme IFRS 2, les avantages octroyés à certains salariés sous la forme de paiements en actions sont évalués à la juste valeur des instruments accordés.

Cette rémunération peut prendre la forme soit d'instruments réglés en actions, soit d'instruments réglés en trésorerie.

Des options d'achat et de souscription d'actions sont accordées aux dirigeants et à certains salariés du Groupe.

Conformément à la norme IFRS 2 « Paiement fondé sur des actions », les options sont évaluées à la date d'octroi.

Le Groupe utilise pour les valoriser le modèle mathématique Black & Scholes. Ce dernier permet de tenir compte des caractéristiques du plan (prix d'exercice, période d'exercice), des données du marché lors de l'attribution (taux sans risque, volatilité, dividendes attendus) et d'une hypothèse comportementale des bénéficiaires. Les évolutions de valeur postérieures à la date d'octroi sont sans incidence sur cette évaluation initiale.

La valeur des options est notamment fonction de leur durée de vie attendue. Cette valeur est enregistrée en charges de personnel linéairement entre la date d'octroi et la date de maturité (période d'acquisition des droits) avec une contrepartie directe en capitaux propres.

5.22. Autres produits de l'activité

Subventions

ERYTECH Pharma bénéficie de financements publics, provenant d'organismes locaux, d'état ou communautaires, permettant de couvrir tout ou partie de la recherche et développement sur des projets ou thématiques spécifiques. Ces aides peuvent revêtir la forme de subventions ou d'avances remboursables.

Les autres produits de l'activité comportent des produits relatifs aux subventions. Les subventions sont comptabilisées initialement à leur juste valeur en produits différés lorsqu'il existe une assurance raisonnable qu'elles seront reçues et le Groupe se conformera aux conditions qui leur sont attachées.

Elles sont ensuite comptabilisées en produits, en fonction de l'avancement des dépenses engagées à la date de clôture conformément à IAS 20. De ce fait, des subventions à recevoir peuvent être enregistrées dans les comptes si le contrat d'attribution est signé mais que les subventions n'ont pas encore été reçues.

Avances conditionnées

Les avances conditionnées ne sont remboursables qu'en cas de succès de projets de recherche et développement qu'elles financent. Elles sont comptabilisées en dettes à long terme selon la norme IAS 20. Les versements et remboursements d'avances conditionnées sont présentés dans la rubrique flux de trésorerie liés aux activités de financement dans le tableau de flux de trésorerie consolidé.

Crédit d'impôt recherche

Certaines dépenses de recherche et développement donnent droit en France à un crédit d'impôt recherche reconnu à l'issu de l'exercice pendant lequel les dépenses ont été comptabilisées et le crédit d'impôt demandé. Lorsqu'il n'a pu être utilisé par imputation sur une charge d'impôt, le crédit d'impôt peut faire l'objet d'un remboursement en fonction des dispositions fiscales en vigueur. Le crédit d'impôt recherche, assimilé à une aide publique selon IAS 20, est comptabilisé au compte de résultat dans la rubrique « Autres produits des activités courantes ».

La Société n'a pas encore recouvré le Crédit d'Impôt Recherche (CIR) 2014 au 31 décembre 2015 pour un montant de 1 524 K€ ; la créance dans les comptes de bilan au 31 décembre 2015 correspond donc au CIR de l'exercice 2015 et du solde de l'exercice 2014.

Partenariat avec Orphan Europe

Dans le cadre de son accord de partenariat avec Orphan Europe sur le développement de la LAM, le Groupe refacture sans marge certains coûts cliniques engagés et facturés au Groupe par des prestataires externes.

En application de la norme IAS 18, le Groupe estime que dans le cadre de ce partenariat, il agit en tant qu'agent en ce qui concerne les coûts externes refacturés puisque :

- Le Groupe n'a pas la responsabilité principale pour la fourniture du bien ou du service, la majorité des services étant fournie par des tiers, dont le plus important, le CRO (la société qui gère les essais cliniques) facture directement Orphan Europe. Le Groupe n'est directement facturé que pour les prestations annexes.
- Le Groupe ne supporte pas le risque d'inventaire,
- Le Groupe n'a aucune capacité à déterminer les prix, l'ensemble des coûts externes étant facturés à l'euro près, sans marge, et il n'absorbe aucun changement de prix pratiqué par les fournisseurs.
- Le Groupe supporte un risque de crédit considéré comme non significatif.

En conséquence, la refacturation de ces coûts externes à Orphan Europe est présentée en diminution des charges correspondantes supportées par le Groupe. Au titre de l'année 2015, le montant des coûts externes refacturés dans le cadre de ce partenariat s'élève à 341 443 euros.

Dans le cadre de ce même accord, le Groupe refacture également certains coûts cliniques internes, tels que les frais de personnel liés à la gestion des essais cliniques, ou de personnel de production des lots nécessaires à l'essai clinique

LAM. Ces coûts internes refacturés sont reconnus par le Groupe comme des autres produits des activités ordinaires. Ils s'élèvent à 340 959 euros au titre de l'exercice 2015.

5.23. Résultat financier

Les produits financiers :

- les produits d'intérêts de la trésorerie et des équivalents de trésorerie ;
- les gains de change.

Les autres charges sont constituées :

- des autres frais payés aux banques sur les opérations financières ;
- des pertes de change ;
- des incidences sur le résultat des valeurs mobilières de placement ;
- les charges d'intérêts sur la dette financière (coût de l'endettement financier brut intégrant les frais financiers, les frais d'émission sur les dettes financières) constituée des emprunts et des autres dettes financières (notamment découverts et dettes sur contrat de location financement).

5.24. Imposition

Imposition exigible

Compte tenu du niveau de pertes fiscales reportables, aucune charge d'impôt exigible n'est due.

Imposition différée

Des impôts différés sont calculés pour toutes les différences temporelles entre la valeur comptable d'un actif ou d'un passif et sa valeur fiscale sauf exceptions prévues par la norme IAS 12.

Les changements des taux d'imposition sont inscrits dans le résultat de l'exercice au cours duquel le changement de taux est décidé.

Les actifs d'impôts différés résultant des différences temporelles ou de reports des déficits fiscaux sont limités aux passifs d'impôts différés de même échéance, sauf si leur imputation sur les bénéfices fiscaux futurs est probable.

Les impôts différés sont calculés en fonction des derniers taux d'impôt adoptés à la date de clôture de chaque exercice.

Les actifs et passifs d'impôts différés ne sont pas actualisés et sont classés au bilan en actifs et passifs non courants.

La Société-Mère est assujettie en France à la Contribution Economique Territoriale (CET) qui regroupe la cotisation foncière des entreprises (CFE) et la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises (CVAE) :

- la cotisation foncière des entreprises, dont le montant est fonction des valeurs locatives foncières et qui peut, le cas échéant, faire l'objet d'un plafonnement à un pourcentage de la valeur ajoutée est comptabilisée en charges opérationnelles ;
- la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises répond selon l'analyse du Groupe à la définition d'un impôt sur le résultat telle qu'énoncée par IAS 12.2 (« impôts dus sur la base des bénéfices imposables »). Pour entrer dans le champ d'IAS 12, un impôt doit être calculé sur la base d'un montant net de produits et de charges et que ce montant net peut être différent du résultat net comptable. Le Groupe a jugé que la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises remplissait les caractéristiques mentionnées dans cette conclusion, dans la mesure où la valeur ajoutée constitue le niveau intermédiaire de résultat qui sert systématiquement de base, selon les règles fiscales françaises, à la détermination du montant dû au titre de la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises.

Conformément aux dispositions d'IAS 12, la qualification de la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises en tant qu'impôt sur le résultat conduit à comptabiliser des impôts différés relatifs aux différences temporelles existant à la

date de clôture, par contrepartie d'une charge nette au compte de résultat de l'exercice. Le cas échéant, cette charge d'impôt différé est présentée sur la ligne « impôts ». Pour l'instant, la Société-Mère ne paie pas de CVAE.

5.25. Résultat par actions

Le Groupe présente un résultat par action de base et un résultat par action dilué.

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net du Groupe par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice.

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le résultat par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation majoré de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives. Les actions ordinaires potentielles dilutives comprennent notamment les bons de souscription d'actions.

Le résultat dilué est identique au résultat de base lorsque le résultat de l'exercice présente une perte (les actions potentielles ne sont pas prises en compte car leurs effets seraient anti-dilutifs).

5.26. Information sectorielle

Conformément à IFRS 8 "Secteurs opérationnels", l'information par secteur opérationnel est dérivée de l'organisation interne des activités du Groupe ; 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.

La société conduit ses activités exclusivement en recherche et développement dans les domaines du traitement des leucémies aiguës et d'autres maladies orphelines, dont aucun n'est actuellement commercialisé. Ses activités sont localisées pour l'essentiel en France. La société a donc décidé de ne retenir qu'un secteur opérationnel pour l'établissement et la présentation de ses comptes.

5.27. Engagements hors bilan

Le Groupe a défini et mis en place un suivi de ses engagements hors bilan de manière à en connaître la nature et l'objet. Ce suivi vise les informations relatives aux engagements donnés suivants :

- sûretés personnelles (avals, cautions et garantie),
- sûretés réelles (hypothèques, nantissements, gages),
- locations simples, obligations d'achats et d'investissements,
- autres engagements,
- les contrats signés avec les CRO (contract research organization) et les hopitaux dans le cadre des études cliniques.

6. NOTES RELATIVES AU COMPTE DE RESULTAT NET CONSOLIDE

6.1 Autres produits de l'activité

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

(en K€)	31.12.2015	31.12.2014
Crédit d'impôt Recherche	2 219	1 524
Subventions	368	271
Autres produits	341	231
Autres produits de l'activité	2 929	2 026

Les autres produits ont principalement été générés par le crédit impôt recherche, les subventions liées à des programmes de recherche préclinique en partenariat avec BPI France.

Les « Autres produits » s'élevant à 341 K€ en 2015 représentent la somme de coûts internes supportés par le Groupe dans le cadre de l'étude LAM, et refacturés à ce titre à la société Orphan Europe. Les autres coûts externes liés à cet essai clinique sont refacturés sans marge à Orphan Europe et n'apparaissent pas en produits de l'activité mais déduits des charges concernées.

L'augmentation du crédit impôt recherche et des subventions au 31 décembre 2015 par rapport au 31 décembre 2014 est due à l'accroissement de l'activité de recherche et développement entre les deux périodes.

La subvention reconnue au résultat sur l'exercice 2015 correspond à la consommation de l'avance de 992K€ dans le cadre du projet TEDAC lors de sa mise en place. La société n'a pas perçu de nouvelle subvention au titre du projet TEDAC au 30 juin 2015 (date de fin d'étape clé 3) malgré la demande faite à BPI conformément au contrat. BPI a demandé à la société de faire une nouvelle demande au 30 juin 2016. De ce fait et malgré l'avancement du projet, aucun produit à recevoir n'a été constaté au 31 décembre 2015 au titre de la subvention compte tenu de l'incertitude existant quant à son encaissement.

6.2 Détail des charges par fonction

31/12/2015 en K€	Frais de recherche et développement	dont Autres Frais de Recherche et développement	dont Etudes cliniques	dont Propriété intellectuelle	Frais de structure et généraux	Total général
Consommables	1 040	244	796	-	36	1 076
Locations et maintenance	462	204	259	-	304	767
Prestations, sous-traitance et honoraires	4 475	1 539	2 570	366	3 022	7 497
Charges de personnel	3 977	1 506	2 384	87	1 627	5 603
Autres	572	56	513	3	2 627	3 200
Dotations nettes amortissements et provisions	250	26	224	-	120	369
Total général	10 776	3 575	6 745	456	7 736	18 512

31/12/2014 en K€	Frais de recherche et développement	dont Autres Frais de Recherche et développement	dont Etudes cliniques	dont Propriété intellectuelle	Frais de structure et généraux	Total général
Consommables	424	252	172	-	28	452
Locations et maintenance	495	217	278	-	291	785
Prestations, sous-traitance et honoraires	2 959	356	2 187	416	1 045	4 004
Charges de personnel	2 443	1 351	1 017	75	2 368	4 811
Autres	71	35	33	3	601	672
Dotations nettes amortissements et provisions	222	32	190	-	28	250
Total général	6 613	2 244	3 875	493	4 361	10 974

L'augmentation des frais de recherche et développement de 4 163 K€ est due principalement à :

- La hausse des prestations externes de 1 516 K€ principalement liées au développement du projet TEDAC
- La hausse des frais de personnel de 1 534 K€ (cf note 6.3).

L'augmentation des frais de structure et généraux de 3 375 K€ s'explique principalement par :

- La hausse des prestations externes de 1 977 K€ principalement liées au projet d'introduction en bourse au NASDAQ.
- Les BSA2014 attribués aux administrateurs sur l'exercice pour une valeur de 1 593 K€.
- Partiellement compensées par la baisse des frais de personnel de 741 K€ (cf note 6.3).

6.3 Frais de personnel

Les frais de personnel se ventilent comme suit :

31/12/2015 en K€	Frais de recherche et développement	dont Autres Frais de Recherche et développement	dont Etudes cliniques	dont Propriété intellectuelle	Frais de structure et généraux	Total général
Salaires et traitements	2 235	953	1 238	43	896	3 131
JV de plan de rémunération basé sur des actions (IFRS 2)	822	126	678	19	301	1 124
Charges sociales	920	427	468	25	429	1 348
Total Frais de personnel	3 977	1 506	2 384	87	1 627	5 603

31/12/2014 en K€	Frais de recherche et développement	dont Autres Frais de Recherche et développement	dont Etudes cliniques	dont Propriété intellectuelle	Frais de structure et généraux	Total général
Salaires et traitements	1 408	733	632	43	1 051	2 459
JV de plan de rémunération basé sur des actions (IFRS 2)	384	284	89	11	852	1 236
Charges sociales	651	335	296	20	464	1 115
Total Frais de personnel	2 443	1 351	1 017	75	2 368	4 811

La hausse des frais de personnel de 792 K€ est principalement due à l'augmentation de la masse salariale de la filiale ERYTECH Pharma Inc de l'ordre de 300 K€ et d'ERYTECH Pharma S.A. de l'ordre de 670 K€ suite à l'accroissement de l'effectif.

6.4 Paiement fondé sur des actions (IFRS 2)

Des options sur actions ont été attribuées aux dirigeants, à certains salariés, ainsi qu'aux membres du conseil d'administration sous forme de Bons de Souscription d'Actions (« BSA ») ou de Bons Créateurs d'Entreprise (« BSPCE »).

6.4.1 « Plan 2012 »

Dans le cadre des plans BSA₂₀₁₂, le Conseil d'administration du 29 avril 2015 et du 31 août 2015 a attribué respectivement 2 150 et 3 585 BSA₂₀₁₂ aux administrateurs, sans condition d'acquisition.

Attribution de 2 150 BSA du 29 avril 2015

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur de ces instruments sont :

- Prix du sous jacent : 31,19 € correspondant au cours de bourse à la date du conseil d'administration ;
- Taux sans risque : -0,07 % (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.

La juste valeur des bons attribués en 2015 au titre du plan 2012 a été évaluée à 512 K€ et en l'absence de condition d'acquisition a été comptabilisée en totalité en résultat sur l'exercice 2015 (en frais de structure et généraux).

Attribution de 3 585 BSA du 31 août 2015

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur de ces instruments sont :

- Prix du sous jacent : 37,52 € correspondant au cours de bourse à la date du conseil d'administration ;
- Taux sans risque : -0,08 % (en fonction de la courbe des taux d'obligations d'Etat zéro-coupon) ;
- Dividendes attendus : zéro ;
- Volatilité : 22,55 % basée sur les volatilités historiques observées sur l'indice NextBiotech ;

– Maturité attendue : 2,36 ans.

La juste valeur des bons attribués en 2015 au titre du plan 2012 a été évaluée à 1 081 K € et en l'absence de condition d'acquisition a été comptabilisée en totalité en résultat sur l'exercice 2015 (en frais de structure et généraux).

A fin 2015, les bons de souscription du plan 2012 se décomposent ainsi :

Types de titres	BSPCE ₂₀₁₂	BSA ₂₀₁₂
Nombre de bons autorisés à être émis	45 050	
Nombre de bons attribués	33 788	10 760
Nombre de bons exercés	16 352	5 525
Date de l'assemblée générale	21-mai-12	
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	€ 7,362	
Date limite d'exercice des bons	20-mai-2020	
Parité	1 bon pour 10 actions	
Conditions générales d'exercice	Les bons sont exerçables dès leur date d'acquisition.	
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites	231 730	

6.4.2 « Plan 2014 »

Attribution de 2014

Le 22 janvier 2014, le Conseil d'administration a utilisé la délégation accordée par l'Assemblée Générale Mixte du 2 avril 2013 pour attribuer à titre gratuit 12 000 BSPCE₂₀₁₄ au profit des dirigeants du Groupe, dont 6 000 pour Gil Beyen, Président Directeur Général, 3 000 pour Pierre-Olivier Goineau et 3 000 Yann Godfrin Directeurs Généraux délégués. Les bons sont acquis à hauteur d'un tiers par année. Compte tenu de cette condition de service, les bons font l'objet d'une période d'acquisition graduelle sur 3 ans.

En cas de départ du Groupe d'un bénéficiaire, pour quelque cause que ce soit, ledit bénéficiaire conserve les bons qu'il a souscrits avant son départ. En revanche, en cas de départ du Groupe d'un bénéficiaire, pour quelque raison que ce soit, préalablement à l'acquisition des bons auxquels il a droit, les bons deviennent caducs à son encontre et peuvent être réalloués au remplaçant de la personne ayant quitté la Société.

Suite au départ de Pierre-Olivier Goineau en janvier 2015, 2 000 BSPCE sur les 3 000 initialement attribués n'ont pas été acquis. Ils ont été réattribués à son remplaçant, Eric Soyer, le 1^{er} Septembre 2015.

Suite au départ de Yann Godfrin en janvier 2016, 1 000 BSPCE sur les 3 000 initialement attribués ne seront pas acquis.

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

- Prix du sous jacent : 12,77 € correspondant au cours de bourse à la date du conseil d'administration ;
- Taux sans risque : entre 1,31 % et 1,60 % en fonction des tranches (en fonction de la courbe des taux d'obligations d'Etat zéro-coupon) ;
- Dividendes attendus : zéro ;
- Volatilité : 18,98 % basée sur les volatilités historiques observées sur l'indice NextBiotech ;
- Maturité attendue : entre 5,6 et 6,7 ans en fonction des tranches d'attribution.

La juste valeur résiduelle du plan a été évaluée à 118 K€. Cette charge est étalée de manière graduelle sur la durée résiduelle du plan conformément à IFRS 2 (« graded vesting method»). Une charge de 66 K€ a été comptabilisée à ce titre en charges de personnel au 31 décembre 2015 et réparties en coûts de personnel R&D pour 13 K€ et en coûts de personnel administratif pour 53 K€. Cette juste valeur a été révisée en tenant compte des départs de Pierre-Olivier Goineau en 2015 et celui de Yann Godfrin en janvier 2016.

Attributions 2015

Attribution de 2 500 BSPCE du 23 juin 2015

Dans le cadre des plans BSPCE₂₀₁₄, le Conseil d'administration du 23 juin 2015 a attribué respectivement 2 500 BSPCE₂₀₁₄ à 25 salariés sans condition d'acquisition.

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

- Prix du sous jacent : 32,75 € correspondant au cours de bourse à la date du conseil d'administration ;
- Taux sans risque : entre 0,21 % et 0,40 % 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 a été évaluée à 517 K€. En l'absence de condition d'acquisition, la charge correspondante a été intégralement comptabilisée en charges de personnel au 31 décembre 2015 et réparties en fonction de l'affectation des bénéficiaires en coûts de personnel R&D pour 425 K€ et en coûts de personnel administratif pour 92 K€.

Attribution de 3 000 BSA du 23 juin 2015

Suite au recrutement de la Directrice Médicale au sein de la filiale ERYTECH Pharma Inc. le Conseil d'administration lui a attribué 3 000 BSA₂₀₁₄. 1 000 bons sont acquis immédiatement, l'acquisition des 2 000 bons résiduels se fait par moitié sur les 2 années suivantes.

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

- Prix du sous jacent : 32,75 € correspondant au cours de bourse à la date du conseil d'administration ;
- Taux sans risque : entre 0,21 % et 0,40 % 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 K€. Une charge sera comptabilisée graduellement sur une période de 2 ans conformément à IFRS2. Une charge de 385 K€ a été comptabilisée en charges de personnel (charges de personnel R&D) au 31 décembre 2015.

Attribution de 2 000 BSPCE du 1^{er} septembre 2015

Suite au recrutement du nouveau Directeur Financier en remplacement de Pierre-Olivier Goineau, les 2 000 BSPCE₂₀₁₄ résiduels lui ont été attribués dans les mêmes conditions d'acquisition que son prédécesseur.

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des BSA₂₀₁₄ attribués au Directeur Financier sont :

- Prix du sous jacent : 35,44 € ;
- Taux sans risque : entre 0,24 % et 0,33 % en fonction des tranches (en fonction de la courbe des taux d'obligations d'Etat zéro-coupon) ;
- Dividendes attendus : zéro ;
- Volatilité : entre 20,37 % et 21,55 % basée sur les volatilités historiques observées sur l'indice NextBiotech ;
- Maturité attendue : 4,55 ans pour la 1^{re} tranche et 5,05 ans pour la 2^{de} tranche

La juste valeur de ce plan de BSPCE₂₀₁₄ a été évaluée à 468 K€. Une charge sera comptabilisée graduellement sur la période d'acquisition résiduelle conformément à IFRS2. Une charge de 156 K€ a été comptabilisée en charges de personnel (en frais de structure et généraux uniquement) au 31 décembre 2015.

A fin 2015, les bons de souscription du plan 2014 se décomposent ainsi :

Types de titres	BSPCE ₂₀₁₄	BSA ₂₀₁₄
Nombre de bons autorisés à être émis	22 500	
Nombre de bons attribués	13 500	3 000
Nombre de bons exercés	140	0
Date du Conseil d'Administration	22-janv-14	
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	€ 12,250	
Date limite d'exercice des bons	22-janv-2024	
Parité	1 bon pour 10 actions	1 bon pour 10 actions
Conditions générales d'exercice	Les bons sont exerçables dès leur date d'acquisition.	
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites	223 600	

6.5 Dotation nette aux amortissements et provisions

en K€	31.12.2015	31.12.2014
Frais de recherche et développement	26	32
Etudes Cliniques	224	190
Coûts de propriété intellectuelle	-	-
Frais de structure et généraux	120	28
Total dotation nette aux amortissements et aux provisions	369	250

6.6 Résultat financier

(en K€)	31.12.2015	31.12.2014
Interêts sur crédits-bails	(5)	(7)
Interêts sur avances remboursables	(25)	(39)
Autres Charges Financières	(34)	(28)
Total charges financières	(64)	(73)
Intérêts courus sur CAT	523	141
Autres produits financiers	108	1
Total produits financiers	631	142
Total Produits (Charges)	567	68

Les produits financiers correspondent principalement aux intérêts courus sur les comptes à terme. Les autres charges financières correspondent aux pertes de change comptabilisées sur les transactions courantes.

6.7 Impôts sur le résultat

en euros	31.12.2015	31.12.2014
Impôt différé actif	-	-
Impôt différé passif	-	-
Imposition différée nette	-	-

Preuve d'impôt

en K€	31.12.2015	31.12.2014
Résultat avant impôt	(15 016)	(8 880)
Produit d'impôt théorique	5 170	3 057
Déficit de l'exercice non activé	(5 001)	(3 145)
Non imposition CICE	18	15
Crédits d'impôts	764	525
Impact du retraitement IFRS 2	(935)	(426)
Différence de taux d'imposition	(7)	
Autres différences	(6)	(6)
(Charge) / Produit d'impôt effective	3	20

Par prudence, les déficits reportables ont été activés uniquement à hauteur des impôts différés passifs.

Le montant des déficits fiscaux reportables s'élève au 31 décembre 2015 à 59 M€.

7 Notes relatives à l'état de la situation financière consolidée

7.1 Immobilisations incorporelles

en K	31.12.2014	Acquisitions/ Dotations aux amort.	Cessions	31.12.2015
Autres immobilisations incorporelles				
Brut	135	49	-	184
Amortissement et dépréciation	(104)	(18)	-	(122)
Valeur nette comptable	31	30		61

7.2 Immobilisations corporelles

en K€	31.12.2014	Acquisitions / dotations aux amort.	Cessions / Transferts	31.12.2015
Biens financés par crédit bail				
Matériel de laboratoire				
Brut	974			974
Amortissement et dépréciation	(753)	(78)		(831)
Valeur nette comptable	221			143
Immobilisations en cours				
	-			-
Biens non financés par crédit bail				
Installations techniques, matériel et outillage				
Brut	617	110		727
Amortissement et dépréciation	(346)	(79)		(426)
Valeur nette comptable	271			301
Installations générales et aménagements divers				
Brut	959	120		1 079
Amortissement et dépréciation	(636)	(98)		(733)
Valeur nette comptable	323			345
Matériel de bureau et informatique				
Brut	76	59		134
Amortissement et dépréciation	(36)	(15)		(51)
Valeur nette comptable	40			83
Immobilisations en cours				
	112	29	(98)	44
TOTAL GENERAL				
Brut	2 738	318	(98)	2 958
Amortissement et dépréciation	(1 771)	(270)	-	(2 041)
Valeur nette comptable	967	48	(98)	918

7.3 Actifs financiers non courants

en K€	31.12.2015	31.12.2014
Dépôts et cautionnements	97	82
Total autres actifs financiers non courants	97	82

7.4 Stocks

en K€	31.12.2015	31.12.2014
Stocks production	79	123
Stocks laboratoire	87	75
Total stocks	166	198

7.5 Comptes clients et comptes rattachés

(en K€)	31.12.2015	31.12.2014
Clients	424	105
Créances clients et comptes rattachés	424	105

Les créances clients correspondent principalement aux créances détenues sur Orphan Europe au titre de la refacturation de l'étude clinique AML 2012-10. Le règlement a été effectué en janvier 2016.

7.6 Autres actifs courants

en K€	31.12.2015	31.12.2014
Crédit d'impôt recherche	3 743	1 524
Créances fiscales (TVA...) et autres créances	1 190	494
Actionnaires - Apports en numéraire	553	-
Charges constatées d'avance	220	217
Autres subventions à recevoir	-	-
Autres actifs courants	5 705	2 235

La société fait l'objet d'un contrôle fiscal qui a été notifié en novembre 2015. A ce titre les créances sur le trésor n'ont à ce jour pas été remboursées, à savoir le CIR 2014 pour 1 524 K€ ainsi que les créances fiscales principalement liées à la TVA à récupérer.

Les apports en numéraires au 31 décembre 2015 pour 553 K€ correspondent à l'exercice de 7508 bons de Yann Godfrin. Le montant a été versé par Société Générale Securities Services en janvier 2016.

7.7 Trésorerie et équivalents de trésorerie

en K€	31.12.2015	31.12.2014
Trésorerie et équivalents de trésorerie	45 634	36 988
Découverts bancaires	-	-
Trésorerie nette	45 634	36 988

La trésorerie est composée des éléments suivants :

- Au 31.12.2015 :
 - 20 181 K€ de comptes courants,
 - 25 453 K€ de comptes à termes répartis entre 3 établissements bancaires, d'échéances de 1 mois à 3 ans, mais disponibles sans pénalités sous respect d'un préavis de 32 jours.
- Au 31.12.2014 :
 - 3 001 K€ d'OPCVM Monétaires,
 - 1 988 K€ de comptes courants,
 - 32 000 K€ de comptes à termes répartis entre 3 établissements bancaires, d'échéances de 1 mois à 3 ans, mais disponibles sans pénalités sous respect d'un préavis de 32 jours.

Contrat de liquidité

Au titre du contrat de liquidité portant sur les actions de la société ERYTECH Pharma, confié à Bryan, Garnier & Co, les moyens suivants figuraient au compte de liquidité à la date du 23 décembre 2015, date de résiliation du contrat :

- 2 500 titres ERYTECH Pharma ;
- 351 K€ en espèces.

Il est rappelé que lors du bilan semestriel du 30 juin 2015, les moyens qui figuraient au compte de liquidité étaient strictement identiques.

Il est en outre rappelé que 600 000 euros en espèces avaient été initialement apportés au compte de liquidité avant d'être déjà réduit à 200 000 euros en espèces le 25 mars 2014.

Suite à la résiliation du contrat de liquidité effective le 23 décembre 2015, la Société Bryan, Garnier & Co a retourné à ERYTECH Pharma la somme de 351 K€. La Société ERYTECH Pharma a également conservé dans son portefeuille de titres les 2 500 actions en auto-détention. Ces actions seront destinées à une attribution future aux salariés.

ERYTECH Pharma n'entend pas mettre en place un nouveau contrat de liquidité dans l'immédiat.

7.8 Capitaux propres

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

Suite à une nouvelle levée de fonds sur le marché Euronext en décembre 2015 ainsi que suite à l'exercice de bons de souscriptions, le capital a été porté à 7 924 611 actions de nominal 0,1 euro.

Nombre d'actions

Nombre d'actions au 31 décembre 2014	6 882 761
Exercice de bons de souscriptions	101 850
Emission des actions nouvelles sur Euronext	940 000
Nombre d'actions au 31 décembre 2015	7 924 611

Les frais d'émissions des nouveaux titres sur le marché réglementé, d'un montant de 2 592 K€, ont été imputés sur la prime d'émission.

Il s'agit principalement des commissions bancaires, des honoraires d'avocats et de commissaires aux comptes.

Au 31 décembre 2015, la société détient 2 500 actions propres au prix moyen de 28,4 € soit 71 K€ (4 500 actions au prix moyen de 28,0 € soit 126 K€ au 31 décembre 2014).

Résultat de base par action et résultat dilué par action

en K€	31.12.2015	31.12.2014
Résultat net	(15 013)	(8 860)
Nombre d'actions pondéré de la période	6 957 654	5 874 794
Résultat de base par action	(2,16)	(1,51)
Résultat dilué par action	(2,16)	(1,51)

Au 31 décembre 2015, les 455 330 actions potentielles pouvant être émises dans le cadre de l'exercice des bons de souscription émis ne sont pas prises en compte dans le calcul du résultat dilué car leurs effets seraient anti-dilutifs.

7.9 Provisions

Les provisions pour risques et charges se décomposent de la manière suivante

en K€	31.12.2015	31.12.2014
Provisions IDR	100	89
Provisions pour litiges	81	-
Provisions	181	89

Le régime applicable chez ERYTECH Pharma est défini par la convention collective de l'industrie pharmaceutique.

Le Groupe comptabilise les écarts actuariels en autres éléments du résultat global. Les engagements de retraite ne sont pas couverts par des actifs de régime. La part de la provision dont l'échéance est inférieure à un an est non significative.

La société a réglé le litige avec BPI France portant sur la subvention GR-SIL pour 81 K€ ainsi que l'avance remboursable résiduelle pour 23 K€. Le remboursement a été effectué en janvier 2016 pour 104 K€.

Les hypothèses de calcul pour l'évaluation de la provision concernant les salariés sont les suivantes :

	31.12.2015	31.12.2014
Taux d'actualisation	2,03%	1,49%
Augmentation des salaires	2%	2%
Taux de contribution sociale	Non cadre 44% Cadre 54%	Non cadre 44% Cadre 54%
Age de départ à la retraite	65 - 67 ans	65 - 67 ans
Table de mortalité	INSEE 2014	INSEE 2014

La ventilation des provisions est la suivante :

en K€	OUVERTURE	Autres *	Dotations	Reprises non utilisées	Reprises utilisées	CLOTURE
Période du 01.01 au 31.12.2015						
Provision IDR	89	-	8	20		100
Provision pour litiges	-			81		81
Solde net à la clôture	89	-	8	101	-	181
Période du 01.01 au 31.12.2014						
Provision IDR	117	(59)	30			89
Provision pour litiges	-					-
Solde net à la clôture	117	(59)	30	-	-	89

* Les « Autres mouvements » correspondent aux écarts actuariels comptabilisés.

7.10 Endettement

Endettement par nature

en K€	31.12.2015	31.12.2014
Dettes financières liées aux crédits bails	144	220
Découverts bancaires	-	-
Avances conditionnées	563	549
Obligations convertibles	-	-
Emprunts	-	-
Dettes financières	708	770

Endettement par maturité

en K€	2015		
	Montants dus		TOTAL
	A moins d'un an	A plus d'un an	
Emprunts			-
Avances conditionnées	501	63	563
Dettes financières liées aux crédits bails	56	88	144
Obligations convertibles			-
Découverts bancaires			-
Total emprunts	557	151	708

en K€	2014		
	Montants dus		TOTAL
	A moins d'un an	A plus d'un an	
Emprunts			-
Avances conditionnées	258	292	549
Dettes financières liées aux crédits bails	76	144	220
Obligations convertibles			-
Découverts bancaires			-
Total emprunts	334	436	770

Les avances conditionnées auprès des collectivités publiques font l'objet de contrats avec BPI FRANCE. Le Groupe bénéficie de trois contrats d'avances remboursables avec BPI FRANCE Innovation. Ces avances ne portent pas intérêt et sont remboursables à 100 % (valeur nominale) en cas de succès technique et/ou commercial.

Dans le référentiel IFRS, le fait que l'avance remboursable ne supporte pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que le Groupe a bénéficié d'un prêt à taux zéro, soit plus favorable que les conditions de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée au taux sans risque (OAT 10 ans) majoré d'un spread de crédit estimé est considérée comme une subvention perçue de l'Etat. Ces subventions sont étalées sur la durée estimée des projets financés par ces avances.

La part à plus d'un an des avances conditionnées est enregistrée en dettes financières – part non courante, tandis que la part à moins d'un an est enregistrée en dettes financières – part courante.

Depuis sa création, le Groupe a bénéficié de 3 aides remboursables sous certaines conditions de la part de BPI FRANCE dont les principaux termes sont présentés ci-après :

- **BPI FRANCE / PANCREAS**

La première aide, accordée par BPI FRANCE, d'un montant total de 735 000 €, concerne le programme ayant pour objet le « développement d'un nouveau traitement contre le cancer du pancréas par l'administration de globules rouges allogéniques incorporant la L-Asparaginase ».

Cette aide est distribuée en 3 phases :

- 294 000 € après la signature de l'accord (versés en 2008)
- 294 000 € sur appels de fonds (versés en 2010)
- solde à l'achèvement des travaux après constat de fin de programme par BPI FRANCE (versés en 2011)

Le remboursement de cette avance conditionnée s'effectuera selon un échéancier défini qui prendra fin au plus tard le 30/06/2016.

Le Groupe s'est engagé à rembourser la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :

- 100 000 € au plus tard au 30 juin 2013
- 150 000 € au plus tard au 30 juin 2014
- 225 000 € au plus tard au 30 juin 2015
- 260 000 € au plus tard au 30 juin 2016

Au 31 décembre 2015, le prélèvement ayant dû être réalisé au 30 juin 2015 au plus tard n'a pas été fait ; la société ayant un litige ouvert avec BPI sur une autre aide, BPI a bloqué également le traitement de ce dossier.

- **BPI FRANCE FEDER**

La seconde aide, accordée par BPI FRANCE FEDER, qui prévoyait un montant total de 135 000 €, concerne le programme ayant pour objet la « validation préclinique de l'encapsulation d'ARN interférents à visée thérapeutique dans des globules rouges, notamment pour limiter l'inflammation du foie cirrhotique et/ou prévenir le développement de carcinomes hépatocellulaires ».

Cette aide prévoyait une distribution en 4 phases :

- 40 500 € après la signature de l'accord (versés en 2009)
- 40 500 € sur appels de fonds (versés en 2010)
- 27 000 € sur appels de fonds
- solde à l'achèvement des travaux après constat de fin de programme par BPI FRANCE

Le Groupe aura reçu 81 000 € de la part d'BPI FRANCE/FEDER sur ce programme. Dans la mesure où les travaux correspondant à l'aide FEDER sont aujourd'hui terminés, le Groupe ne percevra pas les deux derniers versements de 27 K€.

Le remboursement de cette avance conditionnée s'effectuera selon un échéancier défini qui prendra fin au plus tard le 30 juin 2016.

Le Groupe s'est engagé à rembourser la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :

- 7 500 € au plus tard au 30 septembre 2013
- 7 500 € au plus tard au 31 décembre 2013
- 7 500 € au plus tard au 31 mars 2014

- 7 500 € au plus tard au 30 juin 2014
- 9 250 € au plus tard au 30 septembre 2014
- 9 250 € au plus tard au 31 décembre 2014
- 9 250 € au plus tard au 31 mars 2015
- 9 250 € au plus tard au 30 juin 2015
- 14 000 € au plus tard au 30 septembre 2015

La société a remboursé l'intégralité de l'avance en janvier 2016, soit 23 K€ (solde de l'avance). Elle a également remboursé la subvention correspondante pour 81 K€ pour mettre fin au litige avec BPI France.

- **BPI FRANCE / TEDAC :**

La troisième aide, accordée par BPI FRANCE dans le cadre du projet TEDAC est d'un montant total de 4 895 052 €. Cette aide est distribuée à l'achèvement d'étapes clefs successives :

- 62 607 € après la signature de l'accord (versés en 2012)
- le reste par appels de fonds en fonction des étapes clefs.

Le Groupe s'engage à rembourser à BPI FRANCE dans un premier temps :

- a) la somme de 5 281 000 € dès l'atteinte d'un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal ou supérieur à 10 millions d'euros, selon l'échéancier suivant :
 - 500 000 € au plus tard au 30 juin de la première année d'obtention de ce chiffre d'affaires cumulé,
 - 750 000 € au plus tard au 30 juin de la deuxième année
 - 1 500 000 € au plus tard au 30 juin de la troisième année
 - 2 531 000 € au plus tard au 30 juin de la quatrième année.
- b) et le cas échéant une annuité égale à 50 % du produit généré par la cession des titres de propriété intellectuelle issus du projet, dans la limite d'un remboursement total de 5.3 M€.

Dans un deuxième temps, dès lors que le chiffre d'affaires cumulé atteint 60 000 000 €, le Groupe s'engage à verser à BPI FRANCE la somme de 2,5 % du chiffre d'affaires généré par l'exploitation des produits issus du projet, dans la limite d'un remboursement total de 15 M€ sur 15 ans.

7.11 Autres passifs

en K€	31.12.2015	31.12.2014
Autres passifs courants		
Dettes fiscales et sociales	1 241	971
Produits constatés d'avance	-	368
Autres dettes	71	501
Autres passifs courants	1 311	1 840

La baisse des produits constatés d'avance correspond à la reconnaissance du revenu sur la subvention perçue dans le cadre du projet TEDAC. Le projet ayant avancé, le revenu a été intégralement reconnu sur l'exercice 2015.

7.12 Parties liées

Messieurs Gil Beyen et Yann Godfrin sont les directeurs généraux de la société ; M. Jérôme Bailly est le pharmacien responsable de la société et directeur général délégué. M. Eric Soyer a remplacé M. Pierre-Olivier Goineau en tant que trésorier et secrétaire de la filiale américaine. Les autres parties liées sont les membres du Conseil d'Administration.

La rémunération des directeurs et des autres membres de la direction générale au cours de l'exercice est détaillée comme suivant :

en K€	31.12.2015	31.12.2014
Rémunération brute totale	1,144	973
Paiements fondés sur des actions	1,994	1,084
Total	3,138	2,057

Le Groupe n'a pas d'autres parties liées.

7.13 Instruments financiers inscrits au bilan et effet sur le résultat

31/12/2015 en K€		Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti	Juste valeur
Actifs financiers non courants	(1)	97		97		97
Clients et comptes rattachés	(1)	424		424		424
Autres actifs courants	(1)	5 705		5 705		5 705
Trésorerie et équivalents de trésorerie	(2)	45 634	45 634			45 634
						-
Total actifs financiers		51 860	45 634	6 226	-	51 860
Passifs financiers, part à plus d'un an	(1)	108			108	108
Passifs financiers, part à moins d'un an	(1)	599			599	599
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	(1)	3 672			3 672	3 672
						-
Total passifs financiers		4 380	-	-	4 380	4 380
31/12/2014 en K€						
Actifs financiers non courants	(1)	82		82		82
Clients et comptes rattachés	(1)	105		105		105
Autres actifs courants	(1)	2 235		2 235		2 235
Trésorerie et équivalents de trésorerie	(2)	36 988	36 988			36 988
						-
Total actifs financiers		39 410	36 988	2 421	-	39 410
Passifs financiers, part à plus d'un an	(1)	436			436	436
Passifs financiers, part à moins d'un an	(1)	334			334	334
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	(1)	2 085			2 085	2 085
						-
Total passifs financiers		2 854	-	-	2 854	2 854

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

(2) Juste valeur de niveau 2.

8 Gestion des risques de marche

Les principaux risques pour lesquels la société est exposée sont les risques de liquidité, risque de change sur les devises étrangères, risque de taux et risque crédit.

Risque de change

Le Groupe utilise l'euro comme devise de référence dans le cadre de ses activités d'information et de communication financière. Cependant, une part significative, de l'ordre de 15 % des dépenses d'exploitation, est libellée en dollars américains (bureau de représentation à Boston, collaborations en matière de production de lots cliniques avec l'American Red Cross, consultants en « Business Development », consultants pour élaboration d'essais cliniques aux Etats-Unis, collaborations diverses autour de tests et de projets cliniques aux Etats-Unis).

A ce jour, le Groupe n'a pas opté pour des techniques actives de couverture, et n'a pas eu recours à des instruments financiers dérivés à cette fin. Des fluctuations de change défavorables entre l'euro et le dollar difficilement prévisibles pourraient affecter la situation financière de la Société.

La dépendance va augmenter car le Groupe va mener des essais cliniques aux USA et à plus long terme vendre sur ce marché.

Les dépenses en US Dollars se sont élevées à 3 149 196 \$ lors de l'exercice comptable 2015.

Cependant, la parité EUR / USD a beaucoup décliné en fin de période pour atteindre 1,0887 \$ pour 1 € au 31 décembre 2015.

Les écarts de change ne sont pas significatifs sur les périodes présentées.

Risque de liquidité

Le Groupe est structurellement déficitaire depuis sa création. Les flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles du Groupe ont été respectivement de -15 millions d'euros au 31 décembre 2015 et -7,2 millions d'euros au 31 décembre 2014.

Historiquement, le Groupe a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres sous forme d'augmentations de capital et d'émission d'obligations convertibles. L'augmentation de capital liée à l'introduction en bourse en mai 2013 ainsi que l'opération renouvelée en 2014 et 2015 permet au Groupe d'assurer sa continuité d'exploitation.

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

en K€	2015			
	Valeur comptable	Flux de trésorerie contractuels		
		Total	A moins d'1 an	1 an à 5 ans
Emprunts				
Avances conditionnées	563	(570)	(507)	(63)
Dettes financières liées aux crédits bails	144	(149)	(59)	(91)
Obligations convertibles				
Découverts bancaires				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 672	(3 672)	(3 672)	
Total	4 380	(4 392)	(4 238)	(153)

en K€	2014			
	Valeur comptable	Flux de trésorerie contractuels		
		Total	A moins d'1 an	1 an à 5 ans
Emprunts				
Avances conditionnées	549	(580)	(258)	(323)
Dettes financières liées aux crédits bails	220	(230)	(81)	(149)
Obligations convertibles		-		
Découverts bancaires		-		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 085	(2 085)	(2 085)	
Total	2 854	(2 895)	(2 423)	(472)

Risque de taux

Le Groupe est faiblement exposé au risque de taux. Une telle exposition impliquerait des placements de fonds monétaires en devises et des comptes de dépôts à terme. Le changement des taux d'intérêt ont un impact direct sur le taux de retour sur investissement et les flux de trésorerie générés.

Le Groupe n'a pas d'emprunt ou de crédit. Le flux de remboursement des avances conditionnées de la part de BPI France n'est pas sujet au risque de taux.

Risque crédit

Le risque crédit lié à la trésorerie et aux équivalents de trésorerie de la Société n'est pas significatif à la vue de la qualité des institutions financières contractantes avec le Groupe.

Risque de juste valeur

La juste valeur des instruments échangés sur un marché actif et classés comme disponibles à la vente est basée sur les taux de marché au 31 décembre 2015. Les prix de marché utilisés par le Groupe pour valoriser les instruments financiers sont proches des prix de marché en date de valorisation. La valeur nominale, diminuée de la dépréciation, des créances et des dettes courantes est considérée comme la meilleure approximation de la juste valeur de ces éléments.

Risque d'inflation

Nous ne pensons pas que l'inflation puisse avoir un effet matériel sur nos activités, conditions financières ou résultat d'opérations. Si nos coûts venaient à être sujets à des variations inflationnistes, nous ne serions peut être pas en mesure de répercuter de forte hausse de coûts.

9 Engagements hors bilan

Essais cliniques

Les frais liés aux essais cliniques sont constatés en charges au fur et à mesure de leur engagement.

Le reste des coûts engagés pour mener jusqu'à la fin l'essai clinique fait l'objet d'un suivi hors bilan. Les tableaux ci-dessous ne reprennent que les études cliniques encours et pour lesquelles un engagement contractuel a été pris par la société.

31/12/2015 en K€

<i>Nom essai clinique</i>	Solde budgétaire	Commentaire
2012/09	768	Recrutement commencé
2012/10	-	Aucun engagement contractuel
2013/03	3 693	Recrutement commencé
Total	4 461	

31/12/2014 en K€

<i>Nom essai clinique</i>	Solde budgétaire	Commentaire
2012/09	1 014	Recrutement non commencé
2012/10	-	Aucun engagement contractuel
2013/03	4 526	Recrutement non commencé
Total	5 540	

Les engagements hors bilan au titre des locations simples s'élèvent à 885 K€ et correspondent essentiellement à la location des bâtiments. Les échéances de ces charges sont les suivantes :

Inférieures à 1 an : 322 K€

Comprises entre 1 an et 5 ans : 563 K€

Supérieures à 5 ans : 0 K€

10 Honoraires des commissaires aux comptes

Sur l'exercice 2015, les honoraires du commissaire aux comptes s'élèvent à :

- dans le cadre de sa mission légale : 119 K€ hors débours,
- dans le cadre de l'augmentation de capital de la Société-Mère : 40 K€
- dans le cadre du projet IPO NASDAQ : 277 K€

20.2 Comptes sociaux établis (normes françaises) pour l'exercice clos le 31 décembre 2015

Bilan Actif

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/15 au 31/12/15

Edition du 16/02/16

RUBRIQUES	BRUT	Amortissements	Net (N) 31/12/2015	Net (N-1) 31/12/2014
CAPITAL SOUSCRIT NON APPELÉ				
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
Frais d'établissement				
Frais de développement				
Concession, brevets et droits similaires	183 554	122 399	61 155	30 951
Fonds commercial				
Autres immobilisations incorporelles				
Avances et acomptes sur immobilisations incorporelles				
TOTAL immobilisations incorporelles :	183 554	122 399	61 155	30 951
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
Terrains				
Constructions				
Installations techniques, matériel et outillage industriel	727 039	425 739	301 300	271 059
Autres immobilisations corporelles	1 213 179	784 450	428 728	362 806
Immobilisations en cours	14 962		14 962	112 480
Avances et acomptes	29 326		29 326	
TOTAL immobilisations corporelles :	1 984 506	1 210 190	774 316	746 345
IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES				
Participations évaluées par mise en équivalence				
Autres participations	1		1	1
Créances rattachées à des participations				
Autres titres immobilisés				
Prêts				
Autres immobilisations financières	167 781		167 781	458 923
TOTAL immobilisations financières :	167 782		167 782	458 924
ACTIF IMMOBILISÉ	2 335 842	1 332 589	1 003 253	1 236 220
STOCKS ET EN-COURS				
Matières premières et approvisionnement	165 889		165 889	198 356
Stocks d'en-cours de production de biens				
Stocks d'en-cours production de services				
Stocks produits intermédiaires et finis				
Stocks de marchandises				
TOTAL stocks et en-cours :	165 889		165 889	198 356
CRÉANCES				
Avances, acomptes versés sur commandes				
Créances clients et comptes rattachés	457 936		457 936	104 870
Autres créances	5 546 634		5 546 634	2 128 962
Capital souscrit et appelé, non versé	552 739		552 739	
TOTAL créances :	6 557 309		6 557 309	2 233 832
DISPONIBILITÉS ET DIVERS				
Valeurs mobilières de placement				3 000 583
Disponibilités	45 493 612		45 493 612	33 654 518
Charges constatées d'avance	219 581		219 581	216 779
TOTAL disponibilités et divers :	45 713 193		45 713 193	36 871 880
ACTIF CIRCULANT	52 436 391		52 436 391	39 304 069
Frais d'émission d'emprunts à étaler				
Primes remboursement des obligations				
Écarts de conversion actif				
TOTAL GÉNÉRAL	54 772 233	1 332 589	53 439 644	40 540 288

Bilan Passif

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/15 au 31/12/15
Edition du 16/02/16

RUBRIQUES	Net (N) 31/12/2015	Net (N-1) 31/12/2014
SITUATION NETTE		
Capital social ou individuel dont versé 784 953	792 461	688 276
Primes d'émission, de fusion, d'apport, ...	94 815 820	71 375 715
Écarts de réévaluation dont écart d'équivalence		
Réserve légale		
Réserves statutaires ou contractuelles		
Réserves réglementées		
Autres réserves		
Report à nouveau	(36 058 170)	(28 774 932)
Résultat de l'exercice	(11 797 253)	(7 283 237)
TOTAL situation nette :	47 752 858	36 005 821
SUBVENTIONS D'INVESTISSEMENT		
PROVISIONS RÉGLEMENTÉES		
CAPITAUX PROPRES	47 752 858	36 005 821
Produits des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées	570 857	580 107
AUTRES FONDS PROPRES	570 857	580 107
Provisions pour risques	81 000	
Provisions pour charges		
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	81 000	
DETTES FINANCIÈRES		
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	16 181	
Emprunts et dettes financières divers		
TOTAL dettes financières :	16 181	
AVANCES ET ACOMPTES RECUS SUR COMMANDES EN COURS		
DETTES DIVERSES		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 773 307	2 096 901
Dettes fiscales et sociales	1 178 408	988 430
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Autres dettes	67 033	500 593
TOTAL dettes diverses :	5 018 748	3 585 925
PRODUITS CONSTATÉS D'AVANCE		368 436
DETTES	5 034 929	3 954 360
Ecarts de conversion passif		
TOTAL GÉNÉRAL	53 439 644	40 540 288

Compte de Résultat (Première Partie)

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/15 au 31/12/15

Edition du 16/02/16

RUBRIQUES	France	Export	Net (N) 31/12/2015	Net (N-1) 31/12/2014
Ventes de marchandises				
Production vendue de biens				
Production vendue de services	682 403	34 236	716 639	791 853
Chiffres d'affaires nets	682 403	34 236	716 639	791 853
Production stockée				
Production immobilisée				
Subventions d'exploitation			368 436	271 231
Reprises sur amortissements et provisions, transfert de charges			34 687	39 754
Autres produits			6	10 294
PRODUITS D'EXPLOITATION			1 119 767	1 113 132
CHARGES EXTERNES				
Achats de marchandises [et droits de douane]				
Variation de stock de marchandises				
Achats de matières premières et autres approvisionnement			1 017 426	613 929
Variation de stock [matières premières et approvisionnement]			32 467	(60 118)
Autres achats et charges externes			9 910 097	5 866 460
TOTAL charges externes :			10 959 991	6 420 271
IMPOTS, TAXES ET VERSEMENTS ASSIMILÉS			110 986	66 537
CHARGES DE PERSONNEL				
Salaires et traitements			2 707 422	2 359 456
Charges sociales			1 464 009	1 211 628
TOTAL charges de personnel :			4 171 431	3 571 084
DOTATIONS D'EXPLOITATION				
Dotations aux amortissements sur immobilisations			210 120	151 645
Dotations aux provisions sur immobilisations				
Dotations aux provisions sur actif circulant				
Dotations aux provisions pour risques et charges			81 000	
TOTAL dotations d'exploitation :			291 120	151 645
AUTRES CHARGES D'EXPLOITATION			201 702	88 250
CHARGES D'EXPLOITATION			15 735 230	10 297 787
RÉSULTAT D'EXPLOITATION			(14 615 463)	(9 184 655)

Compte de Résultat (Seconde Partie)

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/15 au 31/12/15
Edition du 16/02/16

RUBRIQUES	Net (N) 31/12/2015	Net (N-1) 31/12/2014
RÉSULTAT D'EXPLOITATION	(14 615 463)	(9 184 655)
Bénéfice attribué ou perte transférée Perte supportée ou bénéfice transféré		
PRODUITS FINANCIERS		
Produits financiers de participation		
Produits des autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé		
Autres intérêts et produits assimilés	531 585	317 545
Reprises sur provisions et transferts de charges		100 607
Différences positives de change	94 184	605
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement	988	513
	626 758	419 270
CHARGES FINANCIÈRES		
Dotations financières aux amortissements et provisions		
Intérêts et charges assimilées	27	499
Différences négatives de change	32 625	24 867
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		
	32 652	25 367
RÉSULTAT FINANCIER	594 106	393 903
RÉSULTAT COURANT AVANT IMPÔTS	(14 021 357)	(8 790 751)
PRODUITS EXCEPTIONNELS		
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	5 262	201
Produits exceptionnels sur opérations en capital		
Reprises sur provisions et transferts de charges		
	5 262	201
CHARGES EXCEPTIONNELLES		
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	211	15 605
Charges exceptionnelles sur opérations en capital		770
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	352	
	563	16 375
RÉSULTAT EXCEPTIONNEL	4 699	(16 174)
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise		
Impôts sur les bénéfices	(2 219 406)	(1 523 688)
TOTAL DES PRODUITS	1 751 786	1 532 603
TOTAL DES CHARGES	13 549 039	8 815 841
BÉNÉFICE OU PERTE	(11 797 253)	(7 283 237)

Annexe au bilan avant répartition de l'exercice, se caractérisant par :

- total du bilan en € :	53 439 644,20 €
- chiffre d'affaires en € :	716 638,66 €
- résultat net comptable en € :	(11 797 253,71 €)

L'exercice a une durée de 12 mois, couvrant la période du 01/01/2015 au 31/12/2015.

Les notes et les tableaux présentés ci-après, font partie intégrante des comptes annuels.

1 FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE

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.

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

ERYTECH Pharma S.A. a également renforcé son équipe dirigeante, en nommant Eric Soyer en qualité de Directeur financier et Directeur des Opérations. Eric Soyer a également remplacé Pierre-Olivier Goineau en tant que trésorier et secrétaire générale de la filiale américaine ERYTECH Pharma Inc.

Au cours de l'exercice 2015, des bons de souscription supplémentaires ont été attribués de la façon suivante :

- 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 basée aux Etats-Unis au sein de la filiale ERYTECH Pharma Inc ;
- Le Conseil d'Administration qui s'est tenu le 31 août 2015 a attribué 3 585 BSA2012 aux membres indépendants du Conseil ;
- Eric Soyer s'est vu attribué 2 000 BSPCE 2014 lors de son embauche, en septembre 2015.

ERYTECH Pharma S.A. fait l'objet d'une vérification de comptabilité de la part de l'administration fiscale depuis le 21 octobre 2015. Cette vérification est toujours en cours au 31 décembre 2015.

La Société-Mère ERYTECH Pharma S.A. a levé 25,4 M€ (hors frais d'émission) en Décembre 2015 sur Euronext, portant sur un total de 940 000 actions nouvelles émises dans le cadre d'une augmentation de capital, sous forme de placement privé auprès d'investisseurs institutionnels de premier plan aux Etats-Unis et en Europe, représentant environ 14 % du nombre d'actions en circulation (post émission).

Le prix d'émission a été fixé à 27 euros par action, conformément à la résolution n°15 et 17 de l'Assemblée Générale Mixte du 23 juin 2015. Ce prix fait ressortir une décote de 4,8 % par rapport à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société-Mère des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix.

- La société a déposé une 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)
- ERYTECH Pharma S.A. a pu lancer le passage à la dose supérieure et la modification du protocole en vue d'un recrutement accéléré dans l'étude de Phase I avec ERY-ASP aux Etats-Unis dans la LAL chez l'adulte
- Treize patients «doublement allergiques» ont été traités dans le cadre d'un programme d'accès étendu (EAP ; Expanded Access Program) en France
- La société a confirmé la finalisation de nouveaux projets de développement pour ERY-ASP/GRASPA dans la LAL avec la participation de leaders d'opinion

- La politique de recrutement est conforme aux attentes des patients pour l'étude de Phase IIb européenne dans la Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM)
- ERYTECH Pharma S.A. a reçu les avis positifs du DSMB1 sur la tolérance du produit ERY-ASP dans l'étude de Phase II sur le cancer du pancréas
- La société prépare le lancement des études cliniques sur le lymphome non-hodgkinien
- ERYTECH Pharma S.A. a reçu la notification de délivrance de l'Office Européen des Brevets pour un brevet clef couvrant l'utilisation d'ERY-ASP pour le traitement du cancer du pancréas. Ce brevet dénommé « Médicament pour le traitement du cancer du pancréas » avait été soumis fin 2007 et a été depuis délivré en Australie, en Israël et à Singapour. Pour rappel, ERYTECH Pharma S.A. avait obtenu en mai 2015 l'autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) pour débiter une étude clinique de phase II avec ERY-ASP dans le cancer du pancréas. La société a poursuivi l'extension de son portefeuille de brevets.

2 EVENEMENTS SIGNIFICATIFS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Mr Yann Godfrin, co-fondateur de l'entreprise ERYTECH Pharma S.A. et Directeur Général Délégué, a présenté sa démission lors du Conseil d'Administration de la Société du 10 janvier 2016.

La recherche de son successeur a déjà été initiée. Pendant cette phase de transition, Yann Godfrin continuera de soutenir le développement de l'entreprise en tant que consultant.

3 CONTINUITE D'EXPLOITATION

La situation déficitaire historique de la société s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche et de développement de plusieurs années. Les conventions générales comptables ont été appliquées dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base :

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices,

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

4 PRINCIPE ET METHODES COMPTABLES

4.1 Principe et conventions générales

Les comptes de l'exercice ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables en vigueur en France dans le respect du principe de prudence et d'indépendance des exercices et en présumant la continuité d'exploitation.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du Code de commerce, du décret comptable du 29 novembre 1983, ainsi que des Règlements du CRC n° 2000-06, n° 2004-06, n° 2002-10 et du règlement de l'ANC n° 2014-03 du 5 juin 2014 relatif au Plan comptable général.

4.2 Permanence des méthodes

Aucun changement de réglementation comptable ou de méthode comptable n'est intervenu au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

4.3 Autres principes comptables

Les principales autres méthodes utilisées sont les suivantes :

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'entrée ou à leur coût de revient.

Les frais de R&D sont comptabilisés selon la méthode suivante en phase de recherche :

- Aucune immobilisation incorporelle résultant de la recherche ne peut être comptabilisée,

- Les dépenses de recherche (ou la phase de recherche d'un projet interne) doivent être comptabilisées en charges lorsqu'elles sont encourues,
- L'immobilisation incorporelle est comptabilisée si, et seulement si, l'entreprise peut démontrer :
 - * la faisabilité technique,
 - * l'intention et la capacité d'achever l'immobilisation ou de la vendre,
 - * la façon dont l'immobilisation incorporelle générera des avantages économiques futurs probables,
 - * la disponibilité de ressources pour achever le développement, utiliser ou vendre l'immobilisation incorporelle,
 - * la capacité à évaluer de façon fiable les dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle ou au cours de son développement.

Les frais de développement doivent être comptabilisés en immobilisations incorporelles lorsque des conditions précises, liées à la faisabilité technique et aux perspectives de commercialisation et de rentabilité, sont remplies. Compte tenu de la forte incertitude attachée aux projets de développement conduits par la société, ces conditions ne sont satisfaites que lorsque les procédures réglementaires nécessaires à la commercialisation des produits ont été finalisées. L'essentiel des dépenses étant engagé avant cette étape, les frais de développement sont comptabilisés dans les charges de l'exercice au cours duquel ils sont encourus

Le solde du poste Frais de recherche et développement est nul au bilan. En effet, tous les critères de comptabilisation en immobilisation n'ont pas été réunis, les dépenses correspondantes ont donc été maintenues en charges sur l'exercice. La méthode retenue sera l'activation des frais de développement en cas d'obtention de l'AMM (autorisation de mise sur le marché).

IMMOBILISATIONS CORPORELLES

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires, hors frais d'acquisition des immobilisations) ou à leur coût de production.

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire ou dégressif en fonction de la durée de vie prévue :

- Concessions, logiciels, brevets 1 à 10 ans
- Installations techniques 3 à 10 ans
- Matériel et outillages industriel 1 à 5 ans
- Matériel de bureau et mobiliers 3 à 5 ans

PARTICIPATION, AUTRES TITRES IMMOBILISES, VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT

La valeur brute est constituée par le coût d'achat hors frais accessoires. Lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur brute, une provision pour dépréciation est constituée du montant de la différence.

STOCKS

Les stocks sont évalués suivant la méthode FIFO.

La valeur brute des marchandises et approvisionnements comprend le prix d'achat et les frais accessoires.

Les produits fabriqués sont valorisés au coût de production comprenant les consommations et les charges directes et indirectes de production, les amortissements des biens concourant à la production. Le coût de la sous-activité est exclu de la valeur des stocks.

Une provision pour dépréciation des stocks égale à la différence entre la valeur brute déterminée suivant les modalités indiquées ci-dessus et le cours du jour ou la valeur de réalisation déduction faite des frais proportionnels de vente, est effectuée lorsque cette valeur brute est supérieure à l'autre terme énoncé.

CREANCES

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale. Une provision pour dépréciation est pratiquée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptable.

RECONNAISSANCE DES PRODUITS DE SUBVENTION

Le produit de subvention est comptabilisé dès qu'elle est octroyée.

Selon le principe de rattachement des charges aux produits, il est tenu compte du rythme des dépenses correspondantes et, le cas échéant, il est constaté une partie de la subvention en « Produits constatés d'avance » lorsque la convention d'octroi de la subvention prévoit explicitement les dépenses à effectuer de manière obligatoire. A contrario, un produit à recevoir est constaté lorsque les dépenses engagées permettent de constater une quote-part de subvention à recevoir.

La société constate donc un produit constaté d'avance correspondant à la fraction de la subvention reçue correspondante aux dépenses non réalisées. Au 31 décembre 2015, l'ensemble des subventions ont été consommées et ne donnent pas lieu à des produits constatés d'avance.

AVANCES CONDITIONNEES

Les avances reçues de l'Etat comportent généralement une part en subventions dont le remboursement n'est pas requis, et une part remboursable en cas de succès technique ou commercial, classée en avances conditionnées.

Les avances conditionnées sont présentées au bilan dans la rubrique « Autres fonds propres » tant qu'il existe un doute quant au succès technique ou commercial.

Une subvention publique est comptabilisée en produits à recevoir sur l'exercice au cours duquel les dépenses afférentes au programme concerné sont réalisées, soit en compensation de charges ou de pertes déjà encourues, soit à titre de soutien financier immédiat à la Société sans coûts futurs liés.

ESSAIS CLINIQUES

Les frais liés aux essais cliniques sont constatés en charges au fur et à mesure de leur engagement.

Le reste des coûts engagés pour mener jusqu'à la fin l'essai clinique fait l'objet d'un suivi en hors bilan.

PROVISIONS

Une provision pour risques et charges est constatée dès qu'un élément du patrimoine a une valeur économique négative pour l'entité, qui se traduit par une obligation à l'égard d'un tiers dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci.

TRANSACTIONS AVEC LES PARTIES LIEES QUI N'ONT PAS ETE CONCLUES AUX CONDITIONS NORMALES DE MARCHÉ

Au cours de l'exercice, des options sur actions ont été attribuées gratuitement aux dirigeants ainsi qu'aux membres du conseil d'administration sous forme de Bons de Souscription d'Actions (« BSA ») ou de Bons Créateurs d'Entreprise (« BSPCE »). Cette information est détaillée dans la note « Bons de souscription ».

Une convention inter-compagnie a été signée par la société avec sa filiale américaine ERYTECH Pharma Inc. Celle-ci prévoit la refacturation des charges supportées par ERYTECH Pharma S.A. au titre des dépenses engagées par ERYTECH Pharma Inc et payées par ERYTECH Pharma S.A. Un mark-up (marge) de 10 % est appliqué via un avenant à la convention inter-compagnie (se référer à la note 19.1.2).

ENGAGEMENT EN MATIERE DE PENSIONS ET RETRAITES

La société n'a signé aucun accord particulier en matière d'engagements de retraite.

Ces derniers se limitent donc à l'indemnité conventionnelle de départ à la retraite. Aucune provision pour charge n'a été comptabilisée au titre de cet exercice.

La méthode retenue est la méthode des unités de crédits projetées (ou méthode du prorata des droits au terme).

Les hypothèses techniques utilisées sont les suivantes :

Age de départ à la retraite : 65-67 ans

Turnover moyen (non cadres), fort (cadres)

Evolution des salaires : cadres et non cadres à 2 %

Table de mortalité INSEE 2014

Taux d'actualisation : taux IBOXX Corporates AA en décembre 2015 de 2,03 %

Taux de charges patronales retenus : 50 % (non cadres) et 54 % (cadres et dirigeants).

CREDIT D'IMPOT POUR LA COMPETITIVITE ET L'EMPLOI (CICE)

Le crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi (CICE) est un avantage fiscal qui concerne les entreprises employant des salariés et équivaut à une baisse de leurs charges sociales.

Le CICE doit être imputé sur l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'année au cours de laquelle les rémunérations prises en compte pour le calcul du CICE ont été versées.

Suivant les recommandations de l'ANC, la Société comptabilise le CICE au crédit d'un sous-compte dédié du compte 64 « Charges de personnel ».

5 COMPLEMENT D'INFORMATION RELATIF AU BILAN

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Le montant des frais de recherche comptabilisés en charge sur l'exercice et non activés s'élèvent à 8 169 096 €.

IMMOBILISATIONS FINANCIERES

La Société a soldé le contrat de liquidité avec la société Bryan Garnier le 23 décembre 2015.

A cette fin, la société a reçu sur son compte bancaire 351 101 € ainsi que repris 2500 titres ERYTECH Pharma SA qui seront destinés à une attribution future aux salariés. Ces 2500 titres ont été comptabilisés en actions propres.

Les autres immobilisations financières sont constituées de dépôts & cautionnements à hauteur de 97 056 €.

La société détient en titres de participation 100 % du capital de la filiale ERYTECH Pharma Inc. soit 1 USD valorisé à 0,73 €

Les participations de la société se résument ainsi :

	Capital	Réserves et report à nouveau avant affectation des résultats	Quote-part du capital détenue (en %)	Valeurs comptables des titres détenus		Prêts et avances consentis par la société et non encore remboursés	Montant des cautions et avals donnés par la société	Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice écoulé	Résultats (bénéfice ou perte du dernier exercice clos)	Dividendes encaissés par la société au cours de l'exercice	Observations
				Brute	Nette						
A- RENSEIGNEMENTS DETAILLES CONCERNANT LES FILIALES ET PARTICIPATIONS											
1. Filiale (+50 % du capital détenu par la société) - ERYTECH PHARMA Inc.	0,73	-1 384,10	100,00	0,73	0,73	494 063,00	0,00	0,00	-461 847,62	0,00	
2. Participations (10 à 50 % du capital détenu par la société)											
B - RENSEIGNEMENTS GLOBAUX SUR LES AUTRES FILIALES ET PARTICIPATIONS											
1. Filiales non reprises en A											
1. françaises											
2. étrangères											
2. Participations non reprises en A											
1. françaises											
2. étrangères											

Immobilisations

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/15 au 31/12/15
Edition du 15/02/16

RUBRIQUES	Valeur brute début exercice	Augmentations par réévaluation	Acquisitions apports, création virements
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES			
Frais d'établissement et de développement			
Autres immobilisations incorporelles	134 975		48 579
TOTAL immobilisations incorporelles :	134 975		48 579
IMMOBILISATIONS CORPORELLES			
Terrains			
Constructions sur sol propre			
Constructions sur sol d'autrui			
Constructions installations générales			
Installations techniques et outillage industriel	617 457		109 582
Installations générales, agencements et divers	958 845		119 994
Matériel de transport			
Matériel de bureau, informatique et mobilier	75 656		58 684
Emballages récupérables et divers			
Immobilisations corporelles en cours	112 480		14 962
Avances et acomptes			29 326
TOTAL immobilisations corporelles :	1 764 438		332 548
IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES			
Participations évaluées par mises en équivalence			
Autres participations	1		
Autres titres immobilisés			
Prêts et autres immobilisations financières	458 923		25 459
TOTAL immobilisations financières :	458 924		25 459
TOTAL GÉNÉRAL	2 358 337		406 586

RUBRIQUES	Diminutions par virement	Diminutions par cessions mises hors service	Valeur brute fin d'exercice	Réévaluations légales
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
Frais d'étab. et de développement				
Autres immobilisations incorporelles			183 554	
TOTAL immobilisations incorporelles :			183 554	
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Constructions installations générales				
Install. techn., matériel et out. industriels			727 039	
Inst. générales, agencements et divers			1 078 839	
Matériel de transport				
Mat. de bureau, informatique et mobil.			134 340	
Emballages récupérables et divers				
Immobilisations corporelles en cours	112 480		14 962	
Avances et acomptes			29 326	
TOTAL immobilisations corporelles :	112 480		1 984 506	
IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES				
Participations mises en équivalence				
Autres participations			1	
Autres titres immobilisés				
Prêts et autres immo. financières		316 601	167 781	
TOTAL immobilisations financières :		316 601	167 782	
TOTAL GÉNÉRAL	112 480	316 601	2 335 842	

Amortissements

ERYTECH PHARMA

 Période du 01/01/15 au 31/12/15
 Edition du 16/02/16

SITUATIONS ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE				
IMMOBILISATIONS AMORTISSABLES	Montant début exercice	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
Frais d'étab. et de développement				
Autres immobilisations incorporelles	104 025	18 375		122 399
TOTAL immobilisations incorporelles :	104 025	18 375		122 399
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Constructions installations générales				
Installations techn. et outillage industriel	346 398	79 341		425 739
Inst. générales, agencements et divers	635 854	97 553		733 407
Matériel de transport				
Mat. de bureau, informatique et mobil.	35 841	15 203		51 044
Emballages récupérables et divers				
TOTAL immobilisations corporelles :	1 018 093	192 097		1 210 190
TOTAL GÉNÉRAL	1 122 117	210 472		1 332 589

VENTILATIONS DES DOTATIONS AUX AMORTISSEMENTS DE L'EXERCICE			
IMMOBILISATIONS AMORTISSABLES	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES			
Frais d'établissement et de développement			
Autres immobilisations incorporelles	18 375		
TOTAL immobilisations incorporelles :	18 375		
IMMOBILISATIONS CORPORELLES			
Terrains			
Constructions sur sol propre			
Constructions sur sol d'autrui			
Constructions installations générales			
Installations techniques et outillage industriel	79 341		
Installations générales, agencements et divers	97 553		
Matériel de transport			
Matériel de bureau, informatique et mobilier	15 203		
Emballages récupérables et divers			
TOTAL immobilisations corporelles :	192 097		
Frais d'acquisition de titres de participations			
TOTAL GÉNÉRAL	210 472		

Variation Détaillée des Stocks et des En-Cours

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/15 au 31/12/15
Edition du 11/02/16

RUBRIQUES	A la fin de l'exercice	Au début de l'exercice	Variation des stocks	
			Augmentation	Diminution
Marchandises Stocks revendus en l'état Marchandises				
Approvisionnement Stocks approvisionnement Matières premières Autres approvisionnements	79 010 86 879	122 936 75 420	11 459	43 926
TOTAL I	165 889	198 356		32 467
Production Produits intermédiaires Produits finis Produits résiduels				
TOTAL II				
Production en cours Produits Travaux Études Prestations de services				
TOTAL III				
PRODUCTION STOCKEE (ou déstockage de production)		II + III		

La ligne « Matières premières » concerne le stock de produits dédiés à la production de lots à usages cliniques.

La ligne « Autres approvisionnements » concerne le stock de produits dédiés à la recherche préclinique.

État des Échéances des Créances et Dettes

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/15 au 31/12/15
Edition du 15/02/16

ÉTAT DES CRÉANCES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
DE L'ACTIF IMMOBILISÉ			
Créances rattachées à des participations			
Prêts			
Autres immobilisations financières	167 781	70 725	97 056
TOTAL de l'actif immobilisé :	167 781	70 725	97 056
DE L'ACTIF CIRCULANT			
Clients douteux ou litigieux			
Autres créances clients	457 936	457 936	
Créance représent. de titres prêtés ou remis en garantie			
Personnel et comptes rattachés			
Sécurité sociale et autres organismes sociaux			
État - Impôts sur les bénéfices	3 743 094	3 743 094	
État - Taxe sur la valeur ajoutée	1 025 711	1 025 711	
État - Autres impôts, taxes et versements assimilés	95 650	95 650	
État - Divers			
Groupe et associés	1 046 802	1 046 802	
Débiteurs divers	120 000	120 000	
TOTAL de l'actif circulant :	6 489 193	6 489 193	
CHARGES CONSTATÉES D'AVANCE	219 581	219 581	
TOTAL GÉNÉRAL	6 876 555	6 779 499	97 056

ÉTAT DES DETTES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an et 5 ans au plus	A plus de 5 ans
Emprunts obligataires convertibles				
Autres emprunts obligataires				
Auprès des établissements de crédit :				
- à 1 an maximum à l'origine				
- à plus d' 1 an à l'origine	16 181	16 181		
Emprunts et dettes financières divers				
Fournisseurs et comptes rattachés	3 778 063	3 778 063		
Personnel et comptes rattachés	543 382	543 382		
Sécurité sociale et autres organismes	508 136	508 136		
Impôts sur les bénéfices				
Taxe sur la valeur ajoutée	70 617	70 617		
Obligations cautionnées				
Autres impôts, taxes et assimilés	56 274	56 274		
Dettes sur immo. et comptes rattachés				
Groupe et associés				
Autres dettes				
Dette représentat. de titres empruntés				
Produits constatés d'avance	67 033	67 033		
TOTAL GÉNÉRAL	5 039 685	5 039 685		

CREDIT D'IMPOT RECHERCHE

La Société bénéficie depuis sa création en 2004 du Crédit d'Impôt Recherche (CIR), tel que défini par l'article 244 quater B I du code général des impôts.

Son montant est comptabilisé en résultat en moins de l'impôt sur les bénéfices, en contrepartie d'une créance fiscale.

Le montant du CIR de la Société au titre des trois derniers exercices s'élève à :

- 2015 : 2 219 406 €

- 2014 : 1 523 688 €

- 2013 : 1 366 356 €

CREDIT D'IMPOT POUR LA COMPETITIVITE ET L'EMPLOI (CICE)

La Société bénéficie du crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi (CICE) créé par l'article 66 de la loi n° 2012-1510 du 29 décembre 2012 de finances rectificative pour 2012.

Le montant au titre de l'exercice 2015 s'élève à 52 814,70 € et a été constaté en moins des charges de salaires, avec pour contrepartie au bilan une créance fiscale.

Suite à l'avis de vérification de la comptabilité par l'administration fiscale, le crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi (CICE) 2014 n'a pas encore été versé à ce jour.

DEBITEURS DIVERS

Les débiteurs divers concernent des avoirs à recevoir auprès de fournisseurs ayant fourni des services pour lesquels la société se fera rembourser une partie des dépenses.

DISPONIBILITES

La trésorerie de la Société s'établit à 45 477 430 €, dont 25 053 893 € placés en Comptes A Terme (CAT), souscrits :

- pour 4 000 000 € auprès de la Société Générale, échéance 1 mois renouvelable tacitement,

- pour 16 000 000 € auprès de la Banque Populaire, échéance 18 mois, mobilisable à vue,

- pour 5 053 893 € auprès de la banque CIC, échéance 18 mois, mobilisable à vue

La trésorerie se répartie donc selon les catégories suivantes :

Comptes courants	20 024 406,00 €
Comptes A Terme	25 053 893,00 €
Intérêts courus	399 131,08 €
Total	45 477 430,08 €

Charges et Produits Constatés d'Avance

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/15 au 31/12/15
Edition du 11/02/16

RUBRIQUES	Charges	Produits
Charges ou produits d'exploitation	219 581	
Charges ou produits financiers		
Charges ou produits exceptionnels		
TOTAL	219 581	

Les charges constatées d'avances concernent prioritairement les contrats de maintenance ainsi que les contrats de locations mobilières et immobilières.

Produits à Recevoir

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/15 au 31/12/15
Edition du 02/02/16

MONTANT DES PRODUITS À RECEVOIR INCLUS DANS LES POSTES SUIVANTS DU BILAN	Montant
Immobilisations financières	
Créances rattachées à des participations	
Autres immobilisations financières	
Créances	
Créances clients et comptes rattachés	
Personnel	
Organismes sociaux	
État	95 650
Divers, produits à recevoir	
Autres créances	120 000
Valeurs Mobilières de Placement	
Disponibilités	
TOTAL	215 650

Composition du Capital Social

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/15 au 31/12/15
Edition du 11/02/16

CATEGORIES DE TITRES	Nombre	Valeur nominale
1 - Actions ou parts sociales composant le capital soc. au début de l'exercice	6882761	0,1
2 - Actions ou parts sociales émises pendant l'exercice	1041850	0,1
3 - Actions ou parts sociales remboursées pendant l'exercice		
4 - Actions ou parts sociales composant le capital social en fin d'exercice	7924611	0,1

La Société a procédé à l'admission en bourse sur EURONEXT de 940 000 nouveaux titres en décembre 2015.

L'exercice de BSA₂₀₁₂ et de BSPCE₂₀₁₂ a créé 101 850 nouveaux titres sur l'exercice. De plus, l'exercice de BSPCE₂₀₁₄ a créé 1 400 titres nouveaux sur l'exercice également.

**Tableau de variation des capitaux propres
(en euros, normes françaises)**

	Nombre d'actions	Capital Social	Prime d'émission	Réserves & à-nouveau	Résultat de l'exercice	Provisions réglementées	Total Capitaux Propres
Solde au 31 dec 2014	6 882 761	688 276€	71 375 715€	(28 774 932€)	(7 283 237€)	- €	36 005 821€
Affectation du résultat 2014				(7 283 237€)	7 283 237€		
Capitalisation des intérêts d'OC							
Conversion des OC							
admission de nouveaux titres	940 000	94 000€	25 286 000€				
Imputation des frais liés aux titres			(2 592 269€)				
Conversion de BSA & BSPCE	101 850	10 185€	746 478€				
Résultat de l'exercice 2015					(11 797 253€)		
Solde au 31 dec 2015	7 924 611	792 461€	94 815 923€	(36 058 169€)	(11 797 253€)	- €	47 752 962€

AVANCES CONDITIONNEES

Les avances conditionnées d'un total de 570 857 € se répartissent au 31/12/2015 de la façon suivante :

- **BPI FRANCE / PANCREAS**

La première aide, accordée par BPI FRANCE, d'un montant total de 735 000 €, concerne le programme ayant pour objet le « développement d'un nouveau traitement contre le cancer du pancréas par l'administration de globules rouges allogéniques incorporant la L-Asparaginase ».

Cette aide est distribuée en 3 phases :

- 294 000 € après la signature de l'accord (versés en 2008)
- 294 000 € sur appels de fonds (versés en 2010)
- solde à l'achèvement des travaux après constat de fin de programme par BPI FRANCE (versés en 2011)

Le remboursement de cette avance conditionnée s'effectuera selon un échéancier défini qui prendra fin au plus tard le 30/06/2016.

ERYTECH Pharma S.A. s'est engagée à rembourser la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :

- 100 000 € au plus tard au 30 juin 2013
- 150 000 € au plus tard au 30 juin 2014
- 225 000 € au plus tard au 30 juin 2015
- 260 000 € au plus tard au 30 juin 2016

Au 31 décembre 2015, le prélèvement ayant dû être réalisé au 30 juin 2015 au plus tard n'a pas été fait ; la société ayant un litige ouvert avec BPI sur une autre aide, BPI a bloqué également le traitement de ce dossier.

- **BPI FRANCE FEDER**

La seconde aide, accordée par BPI FRANCE FEDER, qui prévoyait un montant total de 135 000 €, concerne le programme ayant pour objet la « validation préclinique de l'encapsulation d'ARN interférents à visée thérapeutique dans des globules rouges, notamment pour limiter l'inflammation du foie cirrhotique et/ou prévenir le développement de carcinomes hépatocellulaires ».

Cette aide prévoyait une distribution en 4 phases :

- 40 500 € après la signature de l'accord (versés en 2009)
- 40 500 € sur appels de fonds (versés en 2010)
- 27 000 € sur appels de fonds
- solde à l'achèvement des travaux après constat de fin de programme par BPI FRANCE

ERYTECH Pharma S.A. aura reçu 81 000 € de la part d'BPI FRANCE/FEDER sur ce programme. Dans la mesure où les travaux correspondant à l'aide FEDER sont aujourd'hui terminés, ERYTECH Pharma S.A. ne percevra pas les deux derniers versements de 27 K€.

Le remboursement de cette avance conditionnée s'effectuera selon un échéancier défini qui prendra fin au plus tard le 30 juin 2016.

ERYTECH Pharma S.A. s'est engagée à rembourser la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :

- 7 500 € au plus tard au 30 septembre 2013
- 7 500 € au plus tard au 31 décembre 2013
- 7 500 € au plus tard au 31 mars 2014
- 7 500 € au plus tard au 30 juin 2014
- 9 250 € au plus tard au 30 septembre 2014
- 9 250 € au plus tard au 31 décembre 2014
- 9 250 € au plus tard au 31 mars 2015
- 9 250 € au plus tard au 30 juin 2015

- 14 000 € au plus tard au 30 septembre 2015

ERYTECH Pharma S.A. a remboursé le solde de l'avance en janvier 2016, soit 23 K€. Elle a également remboursé la subvention correspondante pour 81 K€ pour mettre fin au litige avec BPI France.

- **BPI FRANCE / TEDAC :**

La troisième aide, accordée par BPI FRANCE dans le cadre du projet TEDAC est d'un montant total de 4 895 052 €. Cette aide est distribuée à l'achèvement d'étapes clefs successives :

- 62 607 € après la signature de l'accord (versés en 2012)
- le reste par appels de fonds en fonction des étapes clefs.

ERYTECH Pharma S.A. s'engage à rembourser à BPI FRANCE dans un premier temps :

- c) la somme de 5 281 000 € dès l'atteinte d'un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal ou supérieur à 10 millions d'euros, selon l'échéancier suivant :
 - 500 000 € au plus tard au 30 juin de la première année d'obtention de ce chiffre d'affaires cumulé,
 - 750 000 € au plus tard au 30 juin de la deuxième année
 - 1 500 000 € au plus tard au 30 juin de la troisième année
 - 2 531 000 € au plus tard au 30 juin de la quatrième année.
- d) et le cas échéant une annuité égale à 50 % du produit généré par la cession des titres de propriété intellectuelle issus du projet, dans la limite d'un remboursement total de 5.3 M€.

Dans un deuxième temps, dès lors que le chiffre d'affaires cumulé atteint 60 000 000 €, ERYTECH Pharma S.A. s'engage à verser à BPI FRANCE la somme de 2,5 % du chiffre d'affaires généré par l'exploitation des produits issus du projet, dans la limite d'un remboursement total de 15 M€ sur 15 ans.

Provisions Inscrites au Bilan

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/15 au 31/12/15
Edition du 02/02/16

RUBRIQUES	Montant début exercice	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice
Prov. pour reconstitution des gisements Provisions pour investissement Provisions pour hausse des prix Amortissements dérogatoires Dont majorations exceptionnelles de 30% Provisions fiscales pour implantation à l'étranger constituées avant le 1.1.1992 Provisions fiscales pour implantation à l'étranger constituées après le 1.1.1992 Provisions pour prêts d'installation Autres provisions réglementées				
PROVISIONS RÉGLEMENTÉES				
Provisions pour litiges Prov. pour garant. données aux clients Prov. pour pertes sur marchés à terme Provisions pour amendes et pénalités Provisions pour pertes de change Prov. pour pensions et obligat. simil. Provisions pour impôts Prov. pour renouvellement des immo. Provisions pour gros entretien et grandes révisions Provisions pour charges sociales et fiscales sur congés à payer Autres prov. pour risques et charges				
PROV. POUR RISQUES ET CHARGES		81 000		81 000
Prov. sur immobilisations incorporelles Prov. sur immobilisations corporelles Prov. sur immo. titres mis en équival. Prov. sur immo. titres de participation Prov. sur autres immo. financières Provisions sur stocks et en cours Provisions sur comptes clients Autres provisions pour dépréciation				
PROVISIONS POUR DÉPRÉCIATION				
TOTAL GÉNÉRAL		81 000		81 000

La société a comptabilisé une provision de 81 000 € pour un litige portant sur la subvention reçue dans le cadre du projet GR-SIL.

La société a réglé postérieurement à la clôture, le litige avec BPI France portant sur la subvention GR-SIL pour 81 K€ ainsi que les avances remboursables pour 23 K€. Le remboursement a été effectué en janvier 2016 pour 104 K€.

Charges à Payer

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/15 au 31/12/15
Edition du 11/02/16

MONTANT DES CHARGES À PAYER INCLUS DANS LES POSTES SUIVANTS DU BILAN	Montant
Emprunts obligataires convertibles	
Autres emprunts obligataires	
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	
Emprunts et dettes financières divers	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	497 597
Dettes fiscales et sociales	750 695
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	
Disponibilités, charges à payer	
Autres dettes	67 033
TOTAL	1 315 325

6 COMPLEMENT D'INFORMATION RELATIF AU RESULTAT

Chiffre d'Affaires

Pour rappel la société a conclu en 2012 un accord de distribution exclusive de son produit dans l'indication de la leucémie lymphoblastique aiguë auprès d'Orphan Europe.

La société a également contracté avec le groupe Recordati, la prise en charge de l'essai clinique GRASPA AML 2012-01 dans la LM, à hauteur de 5 M€.

A ce titre la société continue de refacturer sans marge et sur une base mensuelle les couts relatifs à l'essai qui s'élèvent à 682 402 € au titre de 2015.

La refacturation est comptabilisée dans les produits divers.

Subvention d'exploitation

La subvention reconnue au résultat sur l'exercice 2015 correspond à la consommation de l'avance de 992K€ dans le cadre du projet TEDAC lors de sa mise en place. La société n'a pas perçu de nouvelle subvention au titre du projet TEDAC au 30 juin 2015 (date de fin d'étape clé 3) malgré la demande faite à BPI conformément au contrat. BPI a demandé à la société de faire une nouvelle demande au 30 juin 2016. De ce fait et malgré l'avancement du projet, aucun produit à recevoir n'a été constaté au 31 décembre 2015 au titre de la subvention compte tenu de l'incertitude existant quant à son encaissement.

Rémunération des dirigeants

La rémunération brute globale versée aux mandataires sociaux dirigeants s'élève à 894 453 €.

Les titres ouvrant droit à une part du capital à terme détenus sont présentés dans le tableau détaillé « Bons de souscription ».

INCIDENCE DE LA FISCALITE DIFFEREE

	Montant
Résultat de l'exercice	(11 797 253 €)
Impôt sur les bénéfices	(2 219 406 €)
Résultat avant impôt	(14 016 659 €)
Résultat hors évaluations fiscales dérogatoires avant impôt	(14 016 659 €)
Résultat Fiscal de l'exercice	(16 552 035 €)
Déficits restant à reporter au titre de l'exercice précédent	43 130 417 €
Total des déficits restant à reporter	59 682 452 €

IMPOT SUR LES BENEFICES

VENTILATION DE L'IMPOT ENTRE RESULTAT COURANT ET RESULTAT EXEPTIONNEL

	Montant	Résultat courant	Résultat exceptionnel
Résultat de l'exercice	(11 797 253 €)	(11 801 952 €)	4 699 €
Impôt sur les bénéfices	(2 219 406 €)	(2 219 406 €)	
Résultat avant impôt	(14 016 659 €)	(14 021 358 €)	4 699 €

Le montant d'impôt sur les bénéfices correspond au CIR. Sa base de constitution correspond à des coûts de recherches exclus du résultat exceptionnel.

7 AUTRES INFORMATIONS**Essais cliniques**

Les frais liés aux essais cliniques sont constatés en charges au fur et à mesure de leur engagement.

Le reste des coûts engagés pour mener jusqu'à la fin l'essai clinique fait l'objet d'un suivi hors bilan. Les tableaux ci-dessous ne reprennent que les études cliniques encourus et pour lesquelles un engagement contractuel a été pris par la société.

31/12/2015 en K€

<i>Nom essai clinique</i>	Solde budgétaire	Commentaire
2012/09	768	Recrutement commencé
2012/10	-	Aucun engagement contractuel
2013/03	3 693	Recrutement commencé
Total	4 461	

31/12/2014 en K€

<i>Nom essai clinique</i>	Solde budgétaire	Commentaire
2012/09	1 014	Recrutement non commencé
2012/10	-	Aucun engagement contractuel
2013/03	4 526	Recrutement non commencé
Total	5 540	

Indemnité de départ à la retraite

Compte tenu des données de l'entreprise, des hypothèses actuarielles retenues, soit principalement un taux d'actualisation brut de 2,03 %, le total de l'engagement au titre des indemnités de fin de carrière évalué au 31/12/2015 s'élève à 100 241 euros.

Aucune provision pour charges n'a été comptabilisée au titre de cet exercice.

Engagement envers les dirigeants

Pour rappel, le Conseil d'Administration du 24 mai 2013, a autorisé des indemnités de départ au bénéfice de :

- Mr Gil BEYEN. Cet engagement prévoit qu'en cas de départ de Mr BEYEN de la société, c'est-à-dire en cas :
 - o d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par Mr BEYEN) ou
 - o de révocation (sauf pour faute grave ou lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de Cassation)

Mr BEYEN pourra prétendre à une indemnité égale à :

- o douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçus au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat ou
- o la rémunération fixe annuelle définie par le Conseil d'Administration, en cas de révocation décidée dans les douze mois suivant la nomination de Mr BEYEN.

- Mr Yann GODFRIN. Cet engagement prévoit qu'en cas de départ de Mr GODFRIN de la société, c'est-à-dire en cas :

- o d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par Mr GODFRIN) ou
- o de révocation (sauf pour faute grave ou lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de Cassation)

Mr GODFRIN pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçus au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat. Mr Yann GODFRIN a démissionné de ses fonctions de Directeur Général lors du Conseil d'Administration du 10 janvier 2016.

Dans le cadre de sa démission, il est précisé que Mr Pierre-Olivier GOINEAU n'a bénéficié d'aucune indemnité.

Honoraires des commissaires aux comptes

Sur l'exercice 2015, les honoraires du commissaire aux comptes payés sur l'exercice s'élèvent à :

- dans le cadre de sa mission légale : 118 750 € hors débours,
- au titre de l'augmentation de capital : 40 000 €.
- dans le cadre du projet IPO Nasdaq : 276 387 €.

Bons de souscription

Des options sur actions ont été attribuées aux dirigeants, à certains salariés, ainsi qu'aux membres du conseil d'administration sous forme de Bons de Souscription d'Actions (« BSA ») ou de Bons Créateurs d'Entreprise (« BSPCE »).

– « Plan 2012 »

A fin 2015, les bons de souscription du plan 2012 se décomposent ainsi :

Types de titres	BSPCE ₂₀₁₂	BSA ₂₀₁₂
Nombre de bons autorisés à être émis	45 050	
Nombre de bons attribués	33 788	10 760
Nombre de bons exercés	16 352	5 525
Date de l'assemblée générale	21-mai-12	
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	€ 7,362	
Date limite d'exercice des bons	20-mai-2020	
Parité	1 bon pour 10 actions	
Conditions générales d'exercice	Les bons sont exerçables dès leur date d'acquisition.	
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites	231 730	

Dans le cadre des plans BSA₂₀₁₂, le Conseil d'administration du 29 avril 2015 et du 31 août 2015 a attribué respectivement 2 150 et 3 585 BSA₂₀₁₂ aux administrateurs.

– « Plan 2014 »

Attribution de 2014

Le 22 janvier 2014, le Conseil d'administration a utilisé la délégation accordée par l'Assemblée Générale Mixte du 2 avril 2013 pour attribuer à titre gratuit 12 000 BSPCE₂₀₁₄ au profit des dirigeants du Groupe, dont 6 000 pour Gil Beyen, Président Directeur Général, 3 000 pour Pierre-Olivier Goineau et 3 000 Yann Godfrin Directeurs Généraux délégués. Les bons sont acquis à hauteur d'un tiers par année. Compte tenu de cette condition de service, les bons font l'objet d'une période d'acquisition graduelle sur 3 ans.

En cas de départ du Groupe d'un bénéficiaire, pour quelque cause que ce soit, ledit bénéficiaire conserve les bons qu'il a souscrits avant son départ. En revanche, en cas de départ du Groupe d'un bénéficiaire, pour quelque raison que ce soit, préalablement à l'acquisition des bons auxquels il a droit, les bons deviennent caducs à son encontre et peuvent être réalloués au remplaçant de la personne ayant quittée la Société.

Suite au départ de Pierre-Olivier Goineau en janvier 2015, 2 000 BSPCE sur les 3 000 initialement attribués n'ont pas été acquis. Ils ont été réattribués à son remplaçant, Eric Soyer, le 1^{er} Septembre 2015.

Suite au départ de Yann Godfrin en janvier 2016, 1 000 BSPCE sur les 3 000 initialement attribués ne seront pas acquis.

Attributions 2015

Dans le cadre des plans BSPCE₂₀₁₄ / BSA₂₀₁₄, le Conseil d'administration du 23 juin 2015 a attribué respectivement 2 500 BSPCE₂₀₁₄ aux salariés et 3 000 BSA₂₀₁₄ à la Directrice Médicale nouvellement recrutée.

Suite au recrutement du nouveau Directeur Financier en remplacement de Pierre-Olivier Goineau, les 2 000 BSPCE₂₀₁₄ résiduels lui ont été attribués dans les mêmes conditions d'acquisition que son prédécesseur

A fin 2015, les bons de souscription du plan 2014 se décomposent ainsi :

Types de titres	BSPCE₂₀₁₄	BSA₂₀₁₄
Nombre de bons autorisés à être émis	22 500	
Nombre de bons attribués	13 500	3 000
Nombre de bons exercés	140	0
Date du Conseil d'Administration	22-janv-14	
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	€ 12,250	
Date limite d'exercice des bons	22-janv-2024	
Parité	1 bon pour 10 actions	1 bon pour 10 actions
Conditions générales d'exercice	Les bons sont exerçables une dès leur date d'acquisition. Les bos non exercés au 22 janvier 2024 deviendront caducs de plein droit.	
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites	223 600	

Compte personnel de formation

Dans le cadre du droit individuel à la formation institué par la loi 2004-391 du 4 mai 2004 relative à la formation professionnelle tout au long de la vie, au 31/12/2015, le volume d'heures de formation cumulées relatif aux droits acquis et non exercés est de 2 988,58 heures.

Il est à noter que suite :

- à la loi n° 2014-288 du 5 mars 2014 relative à la formation professionnelle, à l'emploi et à la démocratie sociale
- au décret n°2014-1120 du 2 octobre 2014 relatif aux modalités d'alimentation et de mobilisation du CPF,

Le dispositif du CPT a remplacé le droit individuel à la formation (anciennement DIF) au 1er janvier 2015.

Ce tableau recense les crédits-bails finançant du matériel pour la R&D et la Production.

L'échéance la plus lointaine est à décembre 2018.

Crédit-Bail

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/15 au 31/12/15

Edition du 15/02/16

RUBRIQUES	Terrains	Constructions	Installations matériel outillage	Autres	Total
Valeur d'origine				973 877	973 877
Amortissements :					
- cumuls exercices antérieurs				752 747	752 747
- dotations de l'exercice				77 850	77 850
TOTAL				143 280	143 280

REDEVANCES PAYÉES :					
- cumuls exercices antérieurs				843 262	843 262
- dotations de l'exercice				80 757	80 757
TOTAL				924 019	924 019

REDEV. RESTANT À PAYER :					
- à un an au plus				58 815	58 815
- à plus d'un an et cinq ans au plus				90 666	90 666
- à plus de cinq ans					
TOTAL				149 481	149 481

VALEUR RÉSIDUELLE					
- à un an au plus				143 279	143 279
- à plus d'un an et cinq ans au plus				3 009	3 009
- à plus de cinq ans					
TOTAL				146 288	146 288

Mont. pris en charge dans l'exercice					
--------------------------------------	--	--	--	--	--

Rappel : Redevance de crédit bail					81 105
-----------------------------------	--	--	--	--	--------

Effectif Moyen

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/15 au 31/12/15
Edition du 02/02/16

EFFECTIFS	Personnel salarié	Personnel mis à disposition de l'entreprise
Cadres	20	
Agents de maîtrise et techniciens		
Employés	29	
Ouvriers		
TOTAL	49	

La société a connu sur l'exercice 12 embauches, ainsi que 6 départs de salariés.

Engagements Financiers

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/15 au 31/12/15
Edition du 11/02/16

ENGAGEMENTS DONNÉS	Montant
Effets escomptés non échus	
Avals et cautions	
Engagements en matière de pensions, retraites et indemnités	101 241
Autres engagements donnés :	

TOTAL	101 241
--------------	----------------

ENGAGEMENTS RECUS	Montant
Avals et cautions et garanties	
Autres engagements reçus :	1 812 000

TOTAL	1 812 000
--------------	------------------

L'engagement de Recordati sur l'étude GRASPA-AML s'élève contractuellement à 5 293 000 €, et est valorisé à hauteur de 1 812 000 € fin 2015, l'écart correspondant à la refacturation 2013, 2014 et 2015.

Risque de marché

ERYTECH Pharma S.A. utilise l'euro comme devise de référence dans le cadre de ses activités d'information et de communication financière. Cependant, une part significative, de l'ordre de 15 % des dépenses d'exploitation, est libellée en dollars américains (bureau de représentation à Boston, collaborations en matière de production de lots cliniques avec

l'American Red Cross, consultants en « Business Development », consultants pour élaboration d'essais cliniques aux Etats-Unis, collaborations diverses autour de tests et de projets cliniques aux Etats-Unis).

A ce jour, ERYTECH Pharma S.A. n'a pas opté pour des techniques actives de couverture, et n'a pas eu recours à des instruments financiers dérivés à cette fin. Des fluctuations de change défavorables entre l'euro et le dollar difficilement prévisibles pourraient affecter la situation financière de la Société.

La dépendance va augmenter car la société, via sa filiale ERYTECH Pharma Inc va mener des essais cliniques aux USA et à plus long terme vendre sur ce marché.

Les dépenses en US Dollars se sont élevées à 3 149 196 \$ lors de l'exercice comptable 2015.

Cependant, la parité EUR / USD a beaucoup décliné en fin de période pour atteindre 1,0887 \$ pour 1 € au 31 décembre 2015.

Les écarts de change ne sont pas significatifs sur les périodes présentées.

20.3 Rapport des commissaires aux comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2015

Erytech Pharma S.A.

Siège social : 60 avenue Rockefeller – Bâtiment Adénine – 69008 Lyon

Capital social : €.792 461

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2015

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2015 sur :

- le contrôle des comptes consolidés de la société Erytech Pharma S.A., tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- la vérification spécifique prévue par la loi.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

OPINION SUR LES COMPTES CONSOLIDES

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes consolidés. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

JUSTIFICATION DES APPRECIATIONS

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants.

Autres produits de l'activité

La note 5.22 «Autres produits de l'activité» de l'annexe des comptes consolidés expose notamment les règles et méthodes comptables relatives à la reconnaissance du revenu et des produits relatifs aux subventions.

Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre groupe, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables visées ci-dessus et des informations fournies dans l'annexe des comptes consolidés et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes consolidés, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

VERIFICATION SPECIFIQUE

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations données dans le rapport sur la gestion du groupe.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Les commissaires aux comptes

Lyon, le 23 février 2016

KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne

Sara Righenzi de Villers

Associée

Lyon, le 23 février 2016

RSM Rhône-Alpes

Gaël Dhalluin

Associé

Lyon, le 23 février 2016

KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne

Sara Righenzi de Villers

Associée

Lyon, le 23 février 2016

RSM Rhône-Alpes

Gaël Dhalluin

Associé

20.4 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis pour l'exercice clos le 31 décembre 2015

Erytech Pharma S.A.

Siège social : 60 avenue Rockefeller – Bâtiment Adénine – 69008 Lyon

Capital social : €.792 461

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2015

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2015, sur :

le contrôle des comptes annuels de la société Erytech Pharma S.A., tels qu'ils sont joints au présent rapport ;

la justification de nos appréciations ;

les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

OPINION SUR LES COMPTES ANNUELS

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

JUSTIFICATION DES APPRECIATIONS

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants.

La note «4.3 Reconnaissance des produits de subvention» de l'annexe expose les règles et méthodes comptables relatives à la comptabilisation des subventions.

Dans le cadre de notre appréciation sur les règles et principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables visées ci-dessus et des informations fournies dans l'annexe des comptes et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

VERIFICATIONS ET INFORMATIONS SPECIFIQUES

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les informations relatives à l'identité des détenteurs du capital vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Lyon, le 23 février 2016

Lyon, le 23 février 2016

KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne

RSM Rhône-Alpes

Sara Righenzi de Villers

Gaël Dhalluin

Associée

Associé

20.5 Date des dernières informations financières

31 décembre 2015

20.6 Tableau des résultats des cinq derniers exercices (société Erytech Pharma S.A., comptes sociaux selon les normes comptables françaises)

	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013	31/12/2012	31/12/2011
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Nbre des actions ordinaires existantes	7 924 611	6 882 761	5 558 952 ***	315 355	315 355
Nbre des actions à dividendes prioritaires existantes	7 924 611	6 882 761	5 558 952 ***	315 355	315 355
Nbre maximal d'actions futures à créer					
- par conversion d'obligations		-	-	135 833 *	67 916 *
- par exercice de droit de souscription	455 330	452 180	22 736	244 855	172 876 **
OPERATIONS ET RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	716 639	791 853	483 964		
Résultat avant impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(13 725 539)	(8 755 887)	(7 592 464)	(2 149 309)	(6 605 757)
Impôts sur les bénéfices	(2 219 406)	(1 523 688)	(1 366 656)	(812 570)	(798 967)
Participation des salariés au titre de l'exercice					
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(11 797 253)	(7 283 237)	(6 478 994)	(2 011 394)	(5 983 691)
Résultat distribué					
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôts, participation des salariés mais avant dotations aux amortissements et provisions	(1,45)	(1,05)	(1,12)	(4,23)	(18,41)
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(1,49)	(1,06)	(1,17)	(6,38)	(18,97)
Dividende distribué à chaque action					
PERSONNEL					
Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice	49	38	36	38	41
Montant de la masse salariale de l'exercice	2 707 422	2 402 291	2 504 423	1 718 300	1 847 841
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice	1 211 628	1 168 792	1 164 033	827 736	833 826

*selon l'hypothèse d'une levée de fonds de 18 millions d'euros avec une valorisation de 73,62 euros par action

** ne comprenant pas les bons de souscription devenus caducs au 31/12

*** division par 10 du nominal de l'action en 2013

20.7 Politique de distribution des dividendes

20.7.1 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

Néant.

20.7.2 Politique de distribution des dividendes

Il n'est pas prévu d'initier une politique de dividende à court terme compte tenu du stade de développement de la Société.

20.8 Procédures judiciaires et d'arbitrage

A la date d'enregistrement du présent Document de Référence, il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée,

susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière, l'activité ou les résultats de la Société et/ou de sa filiale.

20.9 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Il n'y a pas eu, à la connaissance de la Société, de changement significatif de la situation financière ou commerciale de la Société depuis le 31 décembre 2015.

20.10 Exposé sur les résultats économiques et financiers (comptes sociaux selon les normes comptables françaises)

Le chiffre d'affaires H.T. s'est élevé à 716 639 euros suite aux refacturations sans marge de l'essai clinique GRASPA-AML à Orphan Europe / Groupe Recordati, contre 791 852 euros en 2014.

Le total des produits d'exploitation s'élève à 1 119 767 euros contre 1 113 132 euros au titre de l'exercice précédent. Cette augmentation est liée à la reconnaissance des subventions d'exploitation dans le cadre de l'avancement du projet TEDAC.

Les charges d'exploitation de l'exercice se sont élevées à 15 735 230 euros contre 10 297 787 euros au titre de l'exercice précédent, soit une variation de 52,8 %. Cette variation des charges d'exploitation s'explique par une augmentation très significative des achats et charges externes liés aux développements cliniques et précliniques de ERY-ASP/GRASPA[®], ainsi que des charges de personnel.

Le résultat d'exploitation ressort à une perte de 14 615 463 euros contre une perte 9 184 655 euros au titre de l'exercice précédent, soit une variation de +59,1 %.

L'effectif salarié moyen est en hausse à 49 contre 38 au titre de l'exercice précédent, soit une variation de +11 personnes compte tenu du fort développement de la Société.

Le résultat financier est de 594 106 euros contre 393 903 euros au titre de l'exercice précédent, résultant principalement des performances des placements en comptes-à-termes.

Le résultat courant avant impôt de l'exercice ressort en perte à 14 021 357 euros contre une perte de 8 790 751 euros pour l'exercice précédent, soit une variation de +59,55 %.

Compte tenu des éléments ci-dessus,

- du résultat exceptionnel de 4 699 euros contre -16 174 euros au titre de l'exercice précédent,
- du crédit d'impôt sur la recherche de 2 219 406 euros.

Le résultat de l'exercice se solde par une perte de 11 797 253 euros contre une perte 7 283 237 euros au titre de l'exercice précédent, soit une variation de 62 %.

Au 31 décembre 2015, le total du bilan de la Société s'élevait à 53 439 644 euros contre 40 540 288 euros pour l'exercice précédent, soit une variation de +32 %.

20.11 Affectation du résultat

Il sera proposé à l'Assemblée Générale de bien vouloir approuver les comptes annuels (bilan, compte de résultat et annexe) tels qu'ils vous sont présentés et d'affecter la perte de -11 797 253 euros au compte « report à nouveau ».

Compte tenu de cette affectation, les capitaux propres de la Société s'élèveront à 47 752 858 euros.

20.12 Dépenses somptuaires et charges non déductibles fiscalement

Les comptes de l'exercice 2015 prennent en charge une somme de 25 942 euros, correspondant à des dépenses non déductibles fiscalement.

Par conséquent, l'impôt supporté en raison des dites dépenses et charges s'élève à 8 647 euros.

20.13 Information sur les délais de paiement

La décomposition, à la clôture des deux derniers exercices, du solde des dettes à l'égard des fournisseurs, par date d'échéance :

Exercice 2015 :

ECHU	TOTAL
Inférieur à 1 mois	58 903
Entre 1 et 3 mois	4 063
Entre 3 et 6 mois	- 41 170
Supérieur à 6 mois	- 10 320
TOTAL =	11 476 euros
A ECHOIR	TOTAL
Inférieur à 1 mois	1 992 689
Entre 1 et 3 mois	710 874
Entre 3 et 6 mois	646
Supérieur à 6 mois	560 065
TOTAL =	3 264 274 euros

Soit un total pour le poste de dettes fournisseurs de 3 275 750 euros

Exercice 2014 :

ECHU	TOTAL
Inférieur à 1 mois	345 332
Entre 1 et 3 mois	187 552
Entre 3 et 6 mois	107 799
Supérieur à 6 mois	28 088
TOTAL =	668 771 euros
A ECHOIR	TOTAL
Inférieur à 1 mois	1 224 565
Entre 1 et 3 mois	33 266
Entre 3 et 6 mois	-
Supérieur à 6 mois	-
TOTAL =	1 257 832 euros

Soit un total pour le poste de dettes fournisseurs de 1 926 603 euros

21 INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

21.1 Capital social.....	273
21.1.1 Montant du capital souscrit	273
21.1.2 Actions non représentatives du capital	273
21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions.....	273
21.1.4 Autres titres donnant accès au capital	275
21.1.5 Capital autorisé non émis.....	276
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	280
21.1.7 Evolution du capital social	280
21.1.8 Evolution du titre	284
21.2 Principales dispositions statutaires	284
21.2.1 Objet social (article 3 des statuts).....	284
21.2.2 Administration et direction générale (article 17 à 24 des statuts)	284
21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions (article 9 à 16 des statuts).....	288
21.2.4 Actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires	290
21.2.5 Assemblées générales (articles 26 à 30 des statuts)	290
21.2.6 Clauses statutaires susceptibles d’avoir une incidence sur la survenance d’un changement de contrôle.....	292
21.2.7 Franchissement de seuil statutaire	292
21.2.8 Stipulations particulières régissant les modifications du capital social.....	292

21.1 Capital social

21.1.1 Montant du capital souscrit

Au 31 décembre 2015, le capital social, entièrement libéré, s'élève à 792 461,10 euros, divisé en 7 924 611 actions ordinaires de 0,10 euro de valeur nominale chacune, toutes de même catégorie.

21.1.2 Actions non représentatives du capital

Néant.

21.1.3 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 ; et
- 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'en 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 2015, 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 23 décembre 2015
Titres achetés	167 345	52 181
Valeur nominale de l'action	0,10 euro	
Cours moyen de l'action	19,487 euros	28,239 euros
Montant total versé 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 euro	
Cours moyen de l'action	18,129 euros	28,378 euros
Montant total perçu pour la cession des titres	3 911 775,10 euros	1 537 537,31 euros

Le montant des frais de négociation s'élève à 3 011,23 euros pour l'exercice 2015 contre 7 223,09 euros pour l'exercice clos 2014.

Suite à la résiliation du contrat de liquidité effective le 23 décembre 2015, la société Bryan, Garnier & Co a retourné à la Société la somme de 351 101,16 euros. Au 31 décembre 2015, la Société a conservé dans son portefeuille de titres 2 500 actions en auto-détention (0,03 % du capital social).

ERYTECH Pharma n'entend pas mettre en place un nouveau contrat de liquidité dans l'immédiat.

21.1.4 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 décembre 2015, sont décrits dans le tableau ci-après :

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	33 787	11 263	19 500	3 000
Nombre maximal de bons attribués non encore exercés	17 435	5 235	13 360	3 000
Nombre de bons attribués	33 787	10 760	13 500	3 000
Date de l'assemblée générale	21 mai 2012		2 avril 2013	
Prix de souscription des bons	0,00 euro			
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	7,362 euros		12,25 euros	
Date limite d'exercice des bons	20 mai 2020		22 janvier 2024	
Parité	1 bon pour 10 actions			
Conditions générales d'exercice	<p>En cas de survenance d'une opération ferme et définitive de première cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché boursier réglementé ou non, français ou de l'Union européenne ou une bourse de valeurs étrangères, les titulaires de bons ne pourront exercer leurs bons :</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) qu'en en une seule fois ou (ii) en plusieurs fois dans les limites de deux fois par an et d'au moins 100 bons. <p>En cas de survenance de l'une des opérations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) acceptation par les actionnaires représentant soixante six virgule soixante sept pour cent (66,67 %) au moins des titres composant le capital de la Société d'une offre ferme et définitive de rachat portant sur le contrôle (au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce) de la Société ; (ii) la conclusion d'un traité de fusion prévoyant l'absorption de la Société ; 		<p>Les BSPCE₂₀₁₄ pourront être exercés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en une seule fois ou ; - sauf en cas d'opération de M&A, au maximum quatre (4) fois par an, et pour l'exercice d'un minimum de cinquante (50) BSPCE₂₀₁₄. <p>Par exception, la possibilité d'un exercice anticipé a été prévu en cas de (i) changement de contrôle au sens de l'article L. 233-3, 1° du Code de commerce ou de (ii) fusion-absorption de la Société, et ce, sans condition de seuil minimum, ni de fréquence.</p> <p>Les titres auxquels les bons donneront droit sont des actions ordinaires.</p>	

	<p>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>	Chaque bon donnera droit à dix (10) actions du capital social de la Société.	Les actions nouvelles résultant de l'exercice des BSPCE feront l'objet de demandes périodiques d'admission aux négociations sur le marché réglementé NYSE Euronext.		
Nombre d'actions émises	163 520	55 250	1 400	0	
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être émises relatives aux bons attribués non exercés*	174 350	52 350	133 600	30 000	
<i>Dont le nombre maximal d'actions pouvant être exercés par :</i>	<i>Yann GODFRI N</i>	0	n.a.	30 000**	n.a.
	<i>Jérôme BAILLY</i>	5 840	n.a.	800	n.a.
	<i>Gil BEYEN</i>	78 630	n.a.	60 000	0
Dilution maximale en actions et % issue de l'exercice des bons	390 300 actions soit une dilution maximale d'environ 4,93 %***				
<p>* <i>Post division de la valeur nominale des actions de la Société.</i></p> <p>** <i>Suite à sa démission au 18 janvier 2016, 10 000 actions issues de 1 000 BSPCE₂₀₁₄ sont devenues caduques à son encontre.</i></p> <p>*** <i>Sur la base de l'exercice de tous les instruments dilutifs attribués et non encore exercés, (à savoir les BSA et BSPCE) et d'un capital social de 792 461,10 €.</i></p>					

A la date du Document de Référence, il n'existe plus de bons de souscription d'actions dits « *garantie de valeur* » (*ratchet*). Ces dits 233 855 bons antérieurement en circulation ont été annulés par l'assemblée générale du 2 avril 2013.

21.1.5 Capital autorisé non émis

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 ^e 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 donnant accès à des actions ordinaires avec maintien du droit préférentiel de souscription (10 ^e 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 ^e 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	100 000 € 80 000 000 € (titres de créance)		18 mois 23/12/2016	Néant	100 000 € 80 000 000 € (titres de créance)

	terme à des actions ordinaires, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories de bénéficiaires* (12 ^e résolution)					
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 ^e 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 ^e 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	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	03/12/2015 à hauteur de 94 000 €	906 000 € dans la limite de 20 % du capital social

	L. 411-2 du Code monétaire et financier (15 ^e résolution)					
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 ^e résolution)	Limitée à 15 % de l'émission initiale en application des 11 ^e , 12 ^e et 13 ^e 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 ^e , 14 ^e et 15 ^e 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 ^e résolution)	1 000 000 € (s'imputant sur le plafond fixé à la 14 ^e et 15 ^e Résolution de l'Assemblée Générale en date du 23/06/2015)	26 mois 23/08/2017	Néant	906 000 €	
23/06/2015	Augmentation de capital social par incorporation de réserves, bénéfices ou primes (20 ^e 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 ^e 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 ^e résolution)	5 % du capital social	38 mois 23/08/2018	Néant	5 % du capital social	
<p>* 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.</p> <p>** Mandataires sociaux et salariés de la Société ainsi que les personnes liées par un contrat de service ou de consultant à la Société.</p> <p>*** 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.</p>						

Utilisation de ces délégations :

L'assemblée générale mixte du 23 juin 2015 a, dans sa 15^e résolution, délégué au Conseil d'administration sa compétence à l'effet de procéder, en une ou plusieurs fois, à l'émission d'actions ordinaires de la Société dans le cadre d'offres dites de placement privé au profit d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs, visés au II de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier et dont la souscription pourra être opérée soit en espèces, soit par compensation de créances pour un nombre 1 381 906 actions ordinaires nouvelles, représentant au maximum 20 % du capital social existant de la Société.

Le Conseil d'administration a fait usage de cette délégation de compétence lors de sa réunion du 2 décembre 2015 en décidant le principe d'une augmentation de capital selon certaines conditions et a donné tous pouvoirs au Président Directeur Général lequel a fait usage de cette délégation le 3 décembre 2015 et a décidé de procéder à une augmentation de capital en numéraire avec suppression du droit préférentiel de souscription pour un montant nominal de 94 000 euros par émission de 940 000 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euro de valeur nominale à un prix fixé à 27 euros par action (soit 0,10 euro de valeur nominale et 26,90 euros de prime d'émission) soit une augmentation de capital de 94 000 euros et, prime d'émission incluse, de 25 380 000 euros. Le Président Directeur Général a constaté la réalisation définitive de cette augmentation en date du 7 décembre 2015.

Le Conseil d'administration a constaté l'utilisation de ces délégations par le Président Directeur Général le 10 janvier 2016 et a par conséquent modifié les statuts de la Société.

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

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'options d'achat ou de vente ou d'autres engagements au profit des actionnaires de la Société ou consenties par ces derniers portant sur des actions de la Société

21.1.7 Evolution du capital social

Le tableau ci-dessous indique l'évolution du capital social de la Société au cours des trois derniers exercices, étant précisé qu'au cours de l'exercice 2015 la Société a procédé :

- Le 23 juin 2015 à une augmentation de capital issue de l'exercice de bons pour un montant de 653 euros par émission de 6 530 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euro de valeur nominale ;
- le 2 décembre 2015,
 - à une augmentation de capital issue de l'exercice des bons au 31 octobre 2015 pour un montant nominal de 1 375 euros par émission de 13 750 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euro de valeur nominale ;
 - à une augmentation de capital issue de l'exercice des bons au 30 novembre 2015 pour un montant nominal de 649 euros par émission de 6 490 actions nouvelles de 0,10 euro de valeur nominale ;
- le 11 décembre 2015, à une augmentation de capital par émission, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et par voie de placement privé, de 940 000 actions ordinaires nouvelles d'une valeur nominale unitaire de 0,10 euro, soit une augmentation de 94 000 euros.

ACTIONNAIRES	31/12/2013			31/12/2014			31/12/2015		
	ACTIONS	% du capital	% des droits de vote total ¹	ACTIONS	% du capital	% des droits de vote total ¹	ACTIONS	% du capital	% des droits de vote total ¹
MANAGEMENT	558 350	10,04 %	13,16 %	599 230	8,71 %	13,94 %	225 670	2,85 %	3,80 %
Gil BEYEN				34 000	0,49 %	0,41 %	0	0,00 %	0,00 %
Pierre-Olivier GOINEAU	263 490	4,74 %	6,20 %	263 490	3,83 %	6,36 %	<i>Ne fait plus partie du management²</i>		
Yann GODFRIN ³	292 990	5,27 %	6,90 %	292 990	4,26 %	7,07 %	218 070	2,75 %	3,72 %
Jérôme BAILLY				3 500	0,05 %	0,04 %	2 040	0,03 %	0,02 %
Autres management	1 870	0,03 %	0,06 %	5 250	0,08 %	0,06 %	5 560	0,07 %	0,06 %
INVESTISSEURS FINANCIERS/PE FUNDS	2 827 284	10,04 %	60,51 %	1 069 742	15,54 %	22,70 %	1 069 742	13,50 %	22,23 %
AMORCAGE RHONE ALPES	109 200	1,96 %	2,59 %	0	0,00 %	0,00 %	0	0,00 %	0,00 %
IDINVEST Partners ⁴	1 221 392	21,97 %	25,72 %	51 530	0,75 %	1,24 %	51 530	0,65 %	1,06 %
AURIGA Partners ⁵	1 018 212	18,32 %	20,94 %	1 018 212	14,79 %	21,46 %	1 018 212	12,85 %	20,98 %
AXA	478 480	8,61 %	11,26 %	0	0,00 %	0,00 %	0	0,00 %	0,00 %
RECORDATI ORPHAN DRUGS	431 034	7,75 %	5,07 %	431 034	6,26 %	5,20 %	431 034	5,44 %	8,88 %
MEMBRES DU CA	0	0,00 %	0,00 %	10 500	0,15 %	0,13 %	12 500	0,16 %	0,13 %
AUTRES ACTIONNAIRES	67 502	1,21 %	1,54 %	61 263	0,89 %	1,21 %	163 534	2,06 %	3,11 %
SOUS-TOTAL NOMINATIF	3 884 170	69,87 %	80,29 %	2 171 769	31,55 %	43,17 %	1 902 480	24,01 %	37,96 %
SOUS-TOTAL PORTEUR	1 674 782	29,18 %	19,71 %	4 710 992	68,45 %	56,83 %	6 022 131	75,99 %	62,04 %
TOTAL	5 558 952	100,00 %	100,00 %	6 882 761³	100,00 %	100,00 %	7 924 611⁶	100,00 %	100,00 %

- (1) *Voir également la section 18.3 du Document de Référence.*
- (2) *Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU a démissionné de ses fonctions de Vice-Président, Directeur Général Délégué et administrateur à l'issue du Conseil d'administration en date du 11 janvier 2015. Par conséquent, le nombre d'actions détenues par Monsieur GOINEAU (cf. [Chap. 18.1](#)) ont été reportées au compte « Autres actionnaires ».*
- (3) *Depuis le 31 décembre 2015, Monsieur Yann GODFRIN a démissionné de ses fonctions de Directeur Général Délégué et administrateur à l'issue du Conseil d'administration en date du 10 janvier 2016.*
- (4) *Sur la base des informations disponibles, les fonds détenus par IDINVEST Partners détiennent au total 332 366 actions représentant 4,19 % de l'actionnariat et 2,39 % des droits de vote.*
- (5) *Sur la base des informations disponibles, les fonds détenus par AURIGA Partners détiennent au total 1 147 522 actions représentant 14,489 % de l'actionnariat et 22,31 % des droits de vote.*
- (6) *Augmentation du nombre d'actions résultant de l'exercice de BSPCE₂₀₁₂ et BSA₂₀₁₂. L'augmentation de capital sera constatée par un prochain Conseil d'administration conformément à l'article L. 225-149 du Code de commerce.*

La société n'a pas, à sa connaissance, de nantissement sur son capital.

Depuis le 31 décembre 2015, la Société a constaté le 10 janvier 2016 l'augmentation de capital issue de l'exercice de bons en date du 23 décembre 2015 pour un montant de 7 508 euros par émission de 75 080 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euro de valeur nominale.

Le tableau ci-dessous présente de façon synthétique les opérations survenues sur le capital social au cours des trois derniers exercices :

Date	Opération	Titres émis / exercés	Montant de l'augmentation de capital (hors prime d'émission)	Nombre d'actions/titres émis	Valeur nominale	Prime d'émission par action	Nombre d'actions après opération	Prix par action (prime d'émission incluse)	Capital post opération
30/04/13	Augmentation de capital	Compensation des intérêts obligataires	8 375 €	83 750	0,10 €	11,50 €	3 237 300	11,60 €	323 730 €
30/04/13	Augmentation de capital	Actions Nouvelles	144 058,40 €	1 440 584	0,10 €	11,50 €	4 677 884	11,60 €	467 788,40 €
30/04/13	Augmentation de capital	Obligations convertibles	86 206,80€	862 068	0,10 €	11,50 €	5 539 952	11,60 €	553 995,20 €
18/07/13	Augmentation de capital	BSA ₂₀₁₂	60 073,92 €	8 160	0,10 €	7,262 €	5 548 11 2	7,362 €	554 811,20 €
03/12/13	Augmentation de capital	BSA ₂₀₁₂	79 804,08 €	10 840	0,10 €	7,262 €	5 558 952	7,362 €	555 895,20 €
05/05/2014	Augmentation de capital	BSA ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₂	762,00 €	7 620	0,10 €	7,262 €	5 566 572	7,362 €	556 657,20 €
04/12/2014	Augmentation de capital	BSA ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₂	9 170 €	91 700	0,10 €	7,262 €	5 658 272	7,362 €	565 827,20 €
04/12/2014	Augmentation de capital	Emission d'actions nouvelles	122 448,90 €	1 224 489	0,10 €	24,40 €	6 882 761	24,50 €	688 276,1 €
23/06/15	Augmentation de capital	BSA ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₂	653 €s	6 530	0,10 €	7,262 €	6 889 291	7,362 €	688 929,10 €
02/12/15	Augmentation de capital	BSA ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₄	1 375 €	13 750	0,10 €	7,262 € BSPCE ₂₀₁₂ 12,15 € BSPCE ₂₀₁₄	6 903 041	7,362 € BSPCE ₂₀₁₂ 12,25 € BSPCE ₂₀₁₄	690 304,10 €
02/12/15	Augmentation de capital	BSPCE ₂₀₁₂	649€	6 490	0,10 €	7,262 €	6 909 531	7,362 €	690 953,10 €
03/12/15	Augmentation de capital	Emission d'actions nouvelles	94 000 €	940 000	0,10	26,90 €	7 849 531	27 €	784 953,10
10/01/16*	Augmentation de capital	BSPCE ₂₀₁₂	7 508 €	75 080	0,10	7,262 €	7 924 611	7,362 €	792 461,10

* Date de constatation l'augmentation de capital par la Conseil d'administration suite à l'exercice le 23 décembre 2015 de 7 508 bons BSPCE₂₀₁₂.

21.1.8 Evolution du titre

Depuis la première cotation des actions de la Société sur la marché réglementé de NYSE Euronext à Paris le 7 mai 2013 et jusqu'au 31 décembre 2015 un nombre de 21 802 894 titres ont été échangés.

Le titre, qui cotait 11,60 euros lors de la première cotation des actions de la Société cotait 25,62 euros au 31 décembre 2015.

Le cours le plus bas enregistré au cours de l'année 2015 s'est situé à 23,04 euros le 11 décembre 2015 et le cours le plus haut à 40,20 euros le 4 août 2015.

La capitalisation boursière au 31/12/2015 ressortait à 203 028 534 euros.

Depuis le 31 décembre 2015 et jusqu'au 31 janvier 2016 un nombre de 736 862 titres ont été échangés.

Le titre, qui cotait 11,60 euros lors de la première cotation des actions de la Société, cotait 22,38 euros au 31 janvier 2016.

La capitalisation boursière au 31 janvier 2016 ressortait à 177 352 794 d'euros.

21.2 Principales dispositions statutaires

21.2.1 Objet social (article 3 des statuts)

La Société a pour objet, en France et dans tous pays :

- La recherche, la fabrication, l'importation, la distribution et la commercialisation de médicaments expérimentaux, de médicaments, de dispositifs et d'appareil ;
- La réalisation de toutes prestations de conseil s'y rattachant ;

Et généralement, toutes opérations financières, commerciales, industrielles, civiles, immobilières ou mobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'un des objets spécifiés ou susceptible d'en faciliter la réalisation.

La société pourra agir directement ou indirectement et faire toutes ces opérations en tous pays, pour son compte ou pour le compte de tiers, soit seule, soit avec des tiers en participation, association, groupement ou société, par voie de création de sociétés nouvelles, d'apport, de commandite, de souscription, d'achat de titres ou droits sociaux, de fusion, d'alliance, de société en participation ou de prise ou de dation en location ou en gérance de tous biens et droits ou autrement.

21.2.2 Administration et direction générale (article 17 à 24 des statuts)

CONSEIL D'ADMINISTRATION

I. Nomination/ Révocation des administrateurs

La Société est administrée par un Conseil d'Administration composé de trois membres au moins et de dix-huit membres au plus, sous réserve de la dérogation prévue par la loi en cas de fusion.

Le Conseil d'Administration est composé en recherchant une représentation équilibrée des femmes et des hommes.

En cours de vie sociale, les administrateurs sont nommés, renouvelés ou révoqués par l'Assemblée Générale Ordinaire. Ils sont toujours rééligibles.

La durée des fonctions des administrateurs est de trois (3) ans ; elles prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

Nul ne peut être nommé administrateur si, ayant dépassé l'âge de soixante-quinze ans, sa nomination a pour effet de porter à plus du tiers des membres du Conseil le nombre d'administrateurs ayant dépassé cet âge. Lorsque cette limite est dépassée, l'administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire d'office.

Les administrateurs peuvent être actionnaires ou non de la Société.

Un salarié de la Société ne peut être nommé administrateur que si son contrat de travail correspond à un emploi effectif. Le nombre des administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

II. Administrateur personne morale

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était administrateur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente. Le représentant permanent d'une personne morale administrateur est soumis aux conditions d'âge qui concernent les administrateurs personnes physiques.

Le mandat du représentant permanent désigné par la personne morale nommée administrateur lui est donné pour la durée du mandat de cette dernière.

Si la personne morale révoque le mandat de son représentant permanent, elle est tenue de notifier sans délai à la Société, par lettre recommandée, cette révocation ainsi que l'identité de son nouveau représentant permanent. Il en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

La désignation du représentant permanent ainsi que la cessation de son mandat sont soumises aux mêmes formalités de publicité que s'il était administrateur en son nom propre.

III. Vacance, décès, démission

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le Conseil d'administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Lorsque le nombre des administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restant doivent convoquer immédiatement l'Assemblée Générale Ordinaire en vue de compléter l'effectif du conseil.

Les nominations provisoires effectuées par le conseil sont soumises à ratification de la plus prochaine Assemblée Générale Ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le conseil n'en demeurent pas moins valables.

En cas d'absence à plus de quatre réunions consécutives d'un administrateur aux réunions du Conseil d'Administration, ce dernier sera considéré démissionnaire d'office.

ORGANISATION DU CONSEIL

Le Conseil d'Administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Il détermine sa rémunération.

Nul ne peut être nommé Président s'il est âgé de plus de soixante-quinze ans. Si le Président en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le Président est nommé pour une durée qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur. Il est rééligible. Le Conseil d'Administration peut le révoquer à tout moment.

Le Conseil peut également nommer, parmi ses membres personnes physiques, un vice-président, lequel préside les réunions du Conseil en l'absence du Président.

Le Conseil peut désigner, dans la limite maximum de deux, un ou plusieurs censeur(s), personne(s) physique(s), administrateur(s) ou non, âgées de 65 ans au plus au jour de sa (leur) nomination.

Les censeurs sont nommés pour une durée de deux ans.

Les fonctions de censeurs sont gratuites. Les Censeurs sont convoqués à toutes les séances du Conseil d'administration et prennent part aux délibérations avec voix consultative. Les Censeurs exercent, auprès du Conseil d'administration une mission générale de conseil et de surveillance.

DELIBERATIONS DU CONSEIL

Le Conseil d'Administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur la convocation de son Président ou du Directeur Général. Lorsque le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, un tiers au moins des administrateurs, peuvent demander au Président, qui est lié par cette demande, de convoquer le Conseil d'Administration sur un ordre du jour déterminé.

Les convocations sont faites par tous moyens et même verbalement.

La réunion a lieu soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation.

Le Conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins des administrateurs sont présents.

Les décisions sont prises à la majorité des membres présents ou représentés.

En cas de partage, la voix du Président de séance est prépondérante.

Conformément aux dispositions du règlement intérieur établi par le Conseil d'Administration, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du Conseil par des moyens de visioconférence ou d'autres moyens de télécommunication permettant l'identification des participants et garantissant leur participation effective, conformément à la réglementation en vigueur.

Cette disposition n'est pas applicable pour l'arrêté des comptes annuels, des comptes consolidés et l'établissement du rapport de gestion et du rapport sur la gestion du groupe.

POUVOIRS DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Le Conseil d'Administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués par la loi aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même par les actes du Conseil d'Administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le Conseil d'Administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Chaque administrateur peut se faire communiquer tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Le Conseil d'Administration peut décider la création de comité d'études chargés d'étudier les questions que le Conseil d'Administration ou son Président lui soumet.

DIRECTION GENERALE

1 - Modalités d'exercice

La direction générale est assumée sous sa responsabilité, par une personne physique nommée par le Conseil d'Administration et portant le titre de Directeur Général. Cette personne physique peut être le Président du Conseil d'Administration.

Le Conseil d'Administration choisit entre ces deux modalités d'exercice de la direction générale.

La délibération du Conseil relative au choix de la modalité d'exercice de la direction générale est prise à la majorité des administrateurs présents ou représentés. Les actionnaires et les tiers sont informés de ce choix dans les conditions prévues par la réglementation en vigueur.

2 - Direction générale

Le Directeur Général est une personne physique choisie parmi les administrateurs ou non.

La durée des fonctions du Directeur Général est déterminée par le Conseil au moment de sa nomination. Cependant, si le Directeur Général est administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Nul ne peut être nommé Directeur Général s'il est âgé de plus de soixante-dix ans. Lorsque le Directeur Général atteint la limite d'âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'Administration. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts, sauf lorsque le Directeur Général assume les fonctions de Président du Conseil d'Administration.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Il exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'Administration.

Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le Conseil d'Administration peut limiter les pouvoirs du Directeur Général mais ces limitations sont inopposables aux tiers.

3 - Directeurs Généraux délégués

Sur proposition du Directeur Général, que cette fonction soit assumée par le Président du Conseil d'Administration ou par une autre personne, le Conseil d'Administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur Général, avec le titre de Directeur Général délégué.

Le Conseil d'Administration peut choisir les directeurs généraux délégués parmi les administrateurs ou non et ne peut pas en nommer plus de cinq (5).

La limite d'âge est fixée à soixante-dix (70) ans. Lorsqu'un Directeur Général délégué atteint la limite d'âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Les directeurs généraux délégués sont révocables à tout moment par le Conseil d'Administration, sur proposition du Directeur Général. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts.

Lorsque le Directeur Général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, les directeurs généraux délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination du nouveau Directeur Général.

En accord avec le Directeur Général, le Conseil d'Administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux directeurs généraux délégués. Les directeurs généraux délégués disposent à l'égard des tiers des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

REMUNERATION DES ADMINISTRATEURS

1 - L'Assemblée Générale peut allouer aux administrateurs en rémunération de leur activité, à titre de jetons de présence, une somme fixe annuelle, dont le montant est porté aux charges d'exploitation et reste maintenu jusqu'à décision contraire. Sa répartition entre les administrateurs est déterminée par le Conseil d'Administration.

2 - Le Conseil d'Administration détermine la rémunération du Président du Conseil d'Administration, du Directeur Général et des directeurs généraux délégués. Ces rémunérations peuvent être fixes et/ou proportionnelles.

CUMUL DES MANDATS

La limitation du cumul des mandats d'administrateur et de directeur général s'applique dans les conditions et sous réserve des dérogations prévues par la loi.

CONVENTIONS REGLEMENTEES

Toute convention réglementée intervenant directement ou par personne interposée entre la Société et l'un de ses administrateurs, son directeur général, l'un de ses directeurs généraux délégués, l'un de ses actionnaires disposant d'une fraction des droits de vote supérieure à 10 % ou, s'il s'agit d'une société actionnaire, la société la contrôlant au sens de l'article L233-3 du Code de commerce, doit être soumise à l'autorisation préalable du Conseil d'administration.

Il en est de même des conventions auxquelles une des personnes visées à l'alinéa précédent est indirectement intéressée, ainsi que les conventions intervenant entre la Société et une entreprise, si le directeur général, l'un des directeurs généraux délégués ou l'un des administrateurs de la Société est propriétaire, associé indéfiniment responsable, gérant, administrateur, membre du conseil de surveillance, ou de façon générale, dirigeant de cette entreprise.

L'autorisation préalable du Conseil d'administration est motivée en justifiant de l'intérêt de la convention pour la Société, notamment en précisant les conditions financières qui y sont attachées.

Les conventions conclues et autorisées au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution a été poursuivie au cours du dernier exercice sont examinées chaque année par le Conseil d'administration et communiquées aux Commissaires aux comptes dans les conditions prévues par la loi.

Les dispositions des alinéas qui précèdent ne sont applicables ni aux conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, ni aux conventions conclues entre deux sociétés dont l'une détient, directement ou indirectement, la totalité du capital de l'autre, le cas échéant déduction faite du nombre minimum d'actions requis pour satisfaire aux exigences de l'article 1832 du Code civil ou des articles L225-1 et L226-1 du Code de commerce.

Le rapport prévu à l'article L225-102 du Code de commerce mentionne, sauf lorsqu'elles sont des conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, les conventions intervenues directement ou par personne interposée, entre, d'une part et selon le cas, le directeur général, l'un des directeurs généraux délégués, l'un des administrateurs, ou l'un des actionnaires disposant d'une fraction des droits de vote supérieure à 10 % de la Société et, d'autre part, une autre société dont la Société possède, directement ou indirectement, plus de la moitié du capital. »

21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions (article 9 à 16 des statuts)

FRANCHISSEMENTS DE SEUILS

Tout actionnaire qui viendrait à détenir ou à cesser de détenir, directement ou indirectement, seul ou de concert, un nombre d'actions, ou de titres assimilés, représentant une fraction du capital ou des droits de vote prévue par la Loi doit en informer la Société dans les conditions prévues par la Loi et les règlements.

Le ou les actionnaires qui n'auront pas respecté ces dispositions seront privés des droits de vote attachés aux actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée. La privation du droit de vote s'appliquera pour toute assemblée d'actionnaires se tenant jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la déclaration.

AUGMENTATION DU CAPITAL SOCIAL

Le capital social est augmenté par tous moyens et selon toutes modalités prévues par la Loi.

L'Assemblée Générale Extraordinaire, sur le rapport du Conseil d'Administration, est seule compétente pour décider l'augmentation du capital. Elle peut déléguer sa compétence ou ses pouvoirs au Conseil d'administration.

Les actionnaires ont proportionnellement au montant de leurs actions, un droit de préférence à la souscription des actions de numéraire émises pour réaliser une augmentation de capital, droit auquel ils peuvent renoncer à titre individuel. L'Assemblée Générale Extraordinaire peut décider de supprimer ce droit préférentiel de souscription dans les conditions légales.

Le droit à l'attribution d'actions nouvelles aux actionnaires, à la suite de l'incorporation au capital de réserves, bénéfiques ou primes d'émission, appartient au nu-proprétaire, sous réserve des droits de l'usufruitier.

LIBERATION DES ACTIONS

Toutes les actions d'origine formant le capital initial et représentant des apports en numéraire doivent être obligatoirement libérées de la moitié au moins de leur valeur nominale lors de leur souscription.

Les actions souscrites lors d'une augmentation de capital en numéraire doivent être obligatoirement libérées d'un quart au moins de leur valeur nominale lors de leur souscription et, le cas échéant, de la totalité de la prime d'émission.

La libération du surplus doit intervenir en une ou plusieurs fois sur décision du Conseil d'Administration dans le délai de cinq ans, soit à compter du jour de l'immatriculation au Registre du Commerce et des Sociétés, soit, en cas d'augmentation de capital, à compter du jour où celle-ci est devenue définitive.

Les appels de fonds sont portés à la connaissance des souscripteurs par lettre recommandée avec accusé de réception expédiée quinze jours au moins avant la date fixée pour chaque versement. Les versements sont effectués, soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué à cet effet.

Tout retard dans le versement des sommes dues sur le montant non libéré des actions entraîne, de plein droit et sans qu'il soit besoin de procéder à une formalité quelconque, le paiement d'un intérêt au taux légal, à partir de la date d'exigibilité, sans préjudice de l'action personnelle que la Société peut exercer contre l'actionnaire défaillant et des mesures d'exécution forcée prévues par la Loi.

REDUCTION – AMORTISSEMENT DU CAPITAL SOCIAL

La réduction du capital est autorisée ou décidée par l'Assemblée Générale Extraordinaire qui peut déléguer au Conseil d'Administration tous pouvoirs pour la réaliser. En aucun cas, elle ne peut porter atteinte à l'égalité des actionnaires.

La réduction du capital social à un montant inférieur au minimum légal ne peut être décidée que sous la condition suspensive d'une augmentation de capital destinée à amener celui-ci à un montant au moins égal à ce montant minimum, sauf transformation de la Société en Société d'une autre forme.

En cas d'inobservation de ces dispositions, tout intéressé peut demander en justice la dissolution de la Société.

Toutefois, le tribunal ne peut prononcer la dissolution, si au jour où il statue sur le fond, la régularisation a eu lieu.

Le capital peut être amorti conformément aux dispositions de la Loi. L'amortissement du capital peut être décidé par l'Assemblée Générale Extraordinaire des Actionnaires et doit être réalisé, au moyen des sommes distribuables au sens de l'article L. 232-11 du Code de commerce, par voie de remboursement égal sur chaque action d'une même catégorie. Il n'entraîne pas de réduction de capital. Les actions intégralement ou partiellement amorties perdent à due concurrence le droit au remboursement de la valeur nominale. Elles conservent tous leurs autres droits

FORME DES ACTIONS

Les actions sont nominatives jusqu'à leur entière libération. Quand elles sont intégralement libérées, elles peuvent être nominatives ou au porteur, au choix des actionnaires.

Elles donnent lieu à une inscription à un compte ouvert dans les conditions et modalités prévues par les dispositions légales et réglementaires en vigueur, par la société émettrice ou par un intermédiaire financier habilité par le Ministre de l'Economie et des Finances.

INDIVISIBILITE DES ACTIONS – NUE-PROPRIETE – USUFRUIT

Les actions sont indivisibles à l'égard de la Société. Les copropriétaires indivis d'actions sont représentés aux Assemblées Générales par l'un d'eux ou par un mandataire commun de leur choix. A défaut d'accord entre eux sur le choix d'un mandataire, celui-ci est désigné par Ordonnance du Président du Tribunal de Commerce statuant en référé à la demande du copropriétaire le plus diligent.

Le droit de vote attaché à l'action appartient à l'usufruitier dans les Assemblées Générales Ordinaires et au nu-propiétaire dans les Assemblées Générales Extraordinaires. Cependant, les actionnaires peuvent convenir entre eux de toute autre répartition pour l'exercice du droit de vote aux Assemblées Générales. En ce cas, ils devront porter leur convention à la connaissance de la Société par lettre recommandée adressée au siège social, la Société étant tenue de respecter cette convention pour toute Assemblée Générale qui se réunirait après l'expiration d'un délai d'un mois suivant l'envoi de la lettre recommandée, le cachet de la poste faisant foi de la date d'expédition.

Le droit de l'actionnaire d'obtenir communication de documents sociaux ou de les consulter peut également être exercé par chacun des copropriétaires d'actions indivises, par l'usufruitier et le nu-propiétaire d'actions.

CESSION ET TRANSMISSION DES ACTIONS

Les actions sont librement négociables, sous réserve des dispositions législatives et réglementaires.

La propriété des actions délivrées sous la forme nominative résulte de leur inscription au nom du ou des titulaires sur les registres tenus à cet effet. Les actions dont la forme est obligatoirement nominative ne peuvent être négociées en bourse que si elles sont préalablement placées en compte d'administration chez un intermédiaire habilité.

Les actions qui ne revêtent pas obligatoirement la forme nominative ne peuvent être négociées en bourse que si elles sont converties au porteur.

La propriété des actions au porteur résulte de leur inscription à un compte au porteur chez un intermédiaire financier habilité.

La cession des actions nominatives ou au porteur s'opère, à l'égard des tiers et de la société, par virement de compte à compte dans les comptes de la société émettrice ou ceux de l'intermédiaire financier habilité.

La transmission d'actions, à titre gratuit ou en suite de décès, s'opère également par virement de compte à compte sur justification de la mutation dans les conditions légales.

DROITS ET OBLIGATIONS ATTACHES AUX ACTIONS

Chaque action donne droit, dans les bénéfices et l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Tout actionnaire a le droit d'être informé sur la marche de la Société et d'obtenir communication de certains documents sociaux aux époques et dans les conditions prévues par la Loi et les règlements.

Les actionnaires ne supportent les pertes qu'à concurrence de leurs apports.

La possession d'une action comporte de plein droit adhésion aux décisions de l'Assemblée Générale et aux présents statuts. La cession comprend tous les dividendes échus et non payés et à échoir, ainsi éventuellement que la part dans les fonds de réserve, sauf dispositions contraires notifiées à la Société.

Chaque fois qu'il est nécessaire de posséder un certain nombre d'actions pour exercer un droit quelconque, en cas d'échange, de regroupement ou d'attribution de titres, ou lors d'une augmentation ou d'une réduction de capital, d'une fusion ou de toute autre opération, les actionnaires possédant un nombre d'actions inférieur à celui requis, ne peuvent exercer ces droits qu'à la condition de faire leur affaire personnelle de l'obtention du nombre d'actions requis.

21.2.4 Actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires

Les droits des actionnaires peuvent être modifiés dans les conditions légales par une modification des statuts de la Société, opération que seule l'assemblée générale extraordinaire est habilitée à effectuer.

21.2.5 Assemblées générales (articles 26 à 30 des statuts)

NATURE DES ASSEMBLEES

Les décisions des actionnaires sont prises en Assemblée Générale.

Les Assemblées Générales Ordinaires sont celles qui sont appelées à prendre toutes décisions qui ne modifient pas les statuts.

Les Assemblées Générales Extraordinaires sont celles appelées à décider ou autoriser des modifications directes ou indirectes des statuts.

Les délibérations des Assemblées Générales obligent tous les actionnaires, même absents, dissidents ou incapables.

CONVOCATION ET REUNION DES ASSEMBLEES GENERALES

Tout actionnaire a le droit de participer aux Assemblées Générales ou de s'y faire représenter dans les conditions fixées par la Loi.

Les Assemblées Générales sont convoquées soit par le Conseil d'Administration ou par les Commissaires aux Comptes, soit par un mandataire désigné par le Président du Tribunal de Commerce statuant en référé à la demande d'un ou plusieurs actionnaires réunissant le dixième au moins du capital ou, en cas d'urgence, du Comité d'Entreprise.

Lorsque les actions de la Société sont admises aux négociations sur un marché réglementé ou si toutes ses actions ne revêtent pas la forme nominative, elle est tenue, trente-cinq (35) jours au moins avant la réunion de toute assemblée de publier au Bulletin des Annonces Légales Obligatoires (BALO) un avis de réunion contenant les mentions prévues par les textes en vigueur.

La convocation des assemblées générales est réalisée par l'insertion dans un journal habilité à recevoir les annonces légales dans le département du siège social et, en outre, au Bulletin des Annonces Légales et Obligatoires (BALO).

Toutefois, les insertions prévues à l'alinéa précédent peuvent être remplacées par une convocation faite, aux frais de la Société, par lettre simple ou recommandée adressée à chaque actionnaire. Cette convocation peut également être transmise par un moyen électronique de télécommunication mis en œuvre dans les conditions réglementaires.

Les réunions ont lieu au siège ou dans tout autre lieu indiqué dans l'avis de convocation.

Les Assemblées Générales se composent de tous les actionnaires, quel que soit le nombre d'actions qu'ils détiennent.

La participation aux Assemblées Générales, sous quelque forme que ce soit, est subordonnée à une inscription des actions dans les conditions et délais prévus par la réglementation en vigueur. Le Conseil d'Administration dispose de la faculté d'accepter les formulaires de vote et les procurations qui parviendraient à la Société au-delà de la date limite prévue par la réglementation en vigueur.

Un actionnaire peut se faire représenter aux Assemblées Générales par toute personne physique ou morale de son choix conformément aux dispositions légales. Les personnes morales actionnaires participent aux assemblées par leurs représentants légaux ou par tout mandataire désigné à cet effet.

Les actionnaires peuvent également voter à distance selon les modalités fixées par la Loi et la réglementation, en adressant leur formule de vote à distance soit sous forme papier, soit, sur décision du Conseil d'Administration, par des moyens de télécommunication.

Le Conseil d'Administration a la faculté de décider, au moment de la convocation de l'assemblée, que les actionnaires pourront participer et voter à toute assemblée par voie de visioconférence ou autre moyen de télécommunication et de télétransmission (y compris Internet) dans les conditions fixées par la loi et la réglementation applicables au moment de son utilisation. Cette décision est communiquée dans l'avis de réunion et l'avis de convocation publiés au Bulletin des annonces légales obligatoires (BALO).

Ceux des actionnaires qui utilisent à cette fin, dans les délais exigés, le formulaire électronique de vote proposé sur le site Internet mis en place par le centralisateur de l'assemblée, sont assimilés aux actionnaires présents ou représentés. La saisie et la signature du formulaire électronique peuvent être directement effectuées sur ce site par tout procédé arrêté par le Conseil d'Administration et répondant aux conditions définies à la première phrase du deuxième alinéa de l'article

1316-4 du code civil, à savoir l'usage d'un procédé fiable d'identification garantissant le lien avec le formulaire, pouvant notamment consister en un identifiant et un mot de passe.

La procuration ou le vote ainsi exprimés avant l'assemblée par tout moyen de télécommunication et de télétransmission, ainsi que l'accusé de réception qui en est donné, seront considérés comme des écrits non révocables et opposables à tous, étant précisé qu'en cas de cession de titres intervenant avant le deuxième (2ème) jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris, la Société invalidera ou modifiera en conséquence, selon le cas, la procuration ou le vote exprimé avant l'assemblée par tout moyen de télécommunication.

ORDRE DU JOUR

L'ordre du jour des Assemblées est arrêté par l'auteur de la convocation.

Un ou plusieurs actionnaires, représentant au moins la quotité du capital social requise et agissant dans les conditions et délais fixés par la Loi, ont la faculté de requérir, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception ou par télécommunication électronique, l'inscription à l'ordre du jour de l'Assemblée de points ou de projets de résolutions.

Le Comité d'Entreprise peut également requérir l'inscription de projets de résolutions à l'ordre du jour de l'Assemblée.

L'Assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour, lequel ne peut être modifié sur deuxième convocation. Elle peut toutefois, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs membres du Conseil d'Administration et procéder à leur remplacement.

TENUE DE L'ASSEMBLEE – BUREAU – PROCES-VERBAUX

Les Assemblées sont présidées par le Président du Conseil d'Administration ou, en son absence, par un vice-président ou par un administrateur spécialement délégué à cet effet par le Conseil. A défaut, l'Assemblée désigne elle-même son Président.

En cas de convocation par un Commissaire aux Comptes ou par mandataire de justice, l'Assemblée est présidée par l'auteur de la convocation.

Les deux actionnaires, présents et acceptants, représentant, tant par eux-mêmes que comme mandataires, le plus grand nombre de voix remplissent les fonctions de scrutateurs.

Le bureau ainsi constitué désigne un Secrétaire qui peut être pris en dehors des membres de l'Assemblée.

Une feuille de présence est tenue dans les conditions prévues par la Loi.

Les délibérations des Assemblées sont constatées par des procès-verbaux signés par les membres du bureau et établis sur un registre spécial conformément à la Loi. Les copies et extraits de ces procès-verbaux sont valablement certifiés dans les conditions fixées par la Loi.

QUORUM – VOTE

Les Assemblées Générales, qu'elles soient à caractère ordinaire, extraordinaire ou mixte, délibèrent dans les conditions de quorum et de majorité prescrites par les dispositions qui les régissent et exercent les pouvoirs qui leur sont attribués par la Loi.

Le droit de vote attaché aux actions de capital ou de jouissance est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent. Chaque action donne droit à une voix.

Un droit de vote double est toutefois attribué dans les conditions légales à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il est justifié, au plus tard le deuxième jour précédant la date de l'assemblée, d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire, ou au nom d'une personne aux droits de laquelle il se trouve, par suite de succession, de partage de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

En cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves, de bénéfices ou de primes d'émission, le droit de vote double est conféré, dès leur émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement au titre d'actions anciennes en bénéficiant déjà.

Le droit de vote double sera retiré de plein droit à toute action ayant fait l'objet d'une conversion au porteur ou d'un transfert de propriété sauf si ce transfert résulte d'une succession, d'un partage de communauté de biens entre époux ou d'une donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

21.2.6 Clauses statutaires susceptibles d'avoir une incidence sur la survenance d'un changement de contrôle

Aucune clause statutaire n'est susceptible d'avoir pour effet de retarder, de différer ou empêcher le changement de contrôle de la Société.

21.2.7 Franchissement de seuil statutaire

Les statuts de la Société ne prévoit pas d'obligations autres que les celles prévues par la Loi et les règlements (article 9 des statuts de la Société).

21.2.8 Stipulations particulières régissant les modifications du capital social

Toute modification du capital social est soumise aux prescriptions légales, les statuts ne prévoyant pas de stipulations spécifiques.

22 CONTRATS IMPORTANTS

22.1 Contrats de partenariat et collaboratifs	294
22.1.1 Contrats financés	294
22.1.1.1 Erytech / Inserm / Aphp / Diaxonhit	294
22.1.2 Accords de partenariat.....	296
22.1.2.1 Erytech / Groupe Teva	296
22.1.2.2 ERYTECH/ Orphan Europe (Groupe Recordati)	297
22.1.3 Contrat de licence	298
22.1.4 Erytech / National Institutes Of Health (Nih)	298
22.2 Contrat d’approvisionnement	298
22.2.1 Erytech / Etablissement Français Du Sang (EFS).....	298
22.2.2 Erytech / American Red Cross (Arc)	298
22.2.3 Erytech/ medac.....	298
22.2.4 Autres contrats d’approvisionnement.....	299
22.3 Contrats de sous-traitance	299
22.3.1 Erytech / American Red Cross (Arc)	299
22.3.2 Autres contrats de sous-traitance	299

Les contrats importants pour la Société au cours des deux dernières années autres que ceux conclus dans le cadre normal des affaires sont les suivants :

22.1 Contrats de partenariat et collaboratifs

22.1.1 Contrats financés

22.1.1.1 Erytech / Inserm / Aphp / Diaxonhit

Les parties ont conclu un contrat de collaboration dans le cadre du projet TEDAC : « Thérapie Enzymatique par Déplétion d'Acides aminés pour traiter les Cancers résistants à la radio et chimiothérapie ».

Ce contrat est entré en vigueur de manière rétroactive le 1^{er} janvier 2012 pour une durée de 8 ans.

Dans le cadre de ce projet, BPI France (anciennement Oséo) va financer la Société à hauteur 7 millions d'euros, qui seront versés en plusieurs fois, dont 4.9 millions d'euros en avances remboursables et 2.1 millions d'euros en subventions non remboursables.

L'aide de BPI France est composée d'une subvention, ainsi que d'une aide remboursable, selon les éléments suivants :

Bénéficiaire	Montant du projet (en €)	Cout des activités éligibles retenues (en €)			Aides maximales retenues (en €)		
		Recherche industrielle	Développement expérimental	Total	Subventions	Avances remboursables	Total des aides
ERYTECH Pharma	14 363 850	4 573 760	9 790 090	14 363 850	2 058 194	4 895 052	6 953 246*
*	<i>Soit 48 % du montant du projet.</i>						

Le suivi du projet est jalonné d'étapes-clefs définies aux fins de permettre à BPI France d'évaluer l'avancement du projet et de déterminer les aides à verser. Les étapes clefs sont les suivantes (t0 ayant été fixé au 1er juillet 2012) :

Etape Clef	chrono	date	Condition ERYTECH
Etape Clef 1	t0 + 12 mois	juil-13	Fourniture du contrat entre ERYTECH et le fournisseur d'enzyme
Etape Clef 2	t0 + 24 mois	juil-14	Capacité d'encapsulation des enzymes
Etape Clef 3	t0 + 36 mois	juil-15	Résultat étude toxicologie, choix de l'indication thérapeutique pour phase I/II
Etape Clef 4	t0 + 48 mois	juil-16	Design de l'étude I/II, accord des autorités réglementaires pour phase I/II
Etape Clef 5	t0 + 60 mois	juil-17	Résultats intermédiaires phase I/II
Etape Clef 6	t0 + 72 mois	juil-18	Design de l'étude II/III, accord des autorités réglementaires II/III, résultats de la I/II
Etape Clef 7	t0 + 84 mois	juil-19	Résultats intermédiaires phase II/III
Etape Clef 8	t0 + 96 mois	juil-20	Rapport final

Le montant prévisionnel des versements est déterminé aux tableaux suivants :

	Premier versement en subvention non remboursables	Versements en subvention non remboursables par étape clef (en €)								Total des versements en subventions (en €)
		Etape Clef 1	Etape Clef 2	Etape Clef 3	Etape Clef 4	Etape Clef 5	Etape Clef 6	Etape Clef 7	Etape Clef 8	
ERYTEC H Pharma	992 257	463 054	294 153	0	0	0	0	0	308 730	2 058 194

	Premier versement en avance remboursables	Versements en avances remboursables par étape clef (en €)								Total des versements en avances remboursables (en €)
		Etape Clef 1	Etape Clef 2	Etape Clef 3	Etape Clef 4	Etape Clef 5	Etape Clef 6	Etape Clef 7	Etape Clef 8	
ERYTEC H Pharma	62 607	0	0	217 121	901 807	1 018 028	1 454 167	507 064	734 258	4 895 052

Le premier versement est effectué après signature du Contrat Cadre auprès de BPI France. La Société a donc reçu en mai 2012 les sommes mentionnées ci-dessus, à savoir 992 257 euros en subvention non remboursables et 62 607 euros en avance remboursable.

Ces sommes sont donc reçues d'avance, et donc correspondent au montant des dépenses prévisionnelles de l'étape clef 1 auquel est appliqué le taux d'aide.

A la fin de l'étape clef 3 au 30 juin 2015, la Société a réalisé un volume de dépenses s'élevant à 981 765 €, n'atteignant pas le volume pour lequel elle a reçu l'aide d'avance de 992 257 euros. En conséquence, la Société n'a pas pu solliciter le versement d'avance de l'étape-clef suivante. La Société avait d'ailleurs déjà constaté un produit constaté d'avance dans ses comptes de décembre 2014, à hauteur de 368 436 euros.

Les versements suivants sont effectués après chaque revue d'Etape Clef. Le montant effectivement versé est plafonné au montant de l'Etape Clef considérée, éventuellement diminué du trop perçu aux Etapes Clefs précédentes. Le montant total des versements réalisés avant la dernière Etape Clef ne pourra excéder 85 % du montant de l'aide prévue.

Le dernier versement d'un montant prévisionnel de 15 % du montant total de l'aide est effectué après l'Etape Clef et la revue finale de la R&D du projet constatant la fin des travaux et acceptation par BPI France.

Dans le cadre de son arrêté comptable au 31 décembre 2015, la Société a réalisé la totalité des dépenses prévisionnelles de l'étape clef 4, l'étape s'achevant en juin 2016. Les subventions étant comptabilisées au prorata des frais engagés (comptes sociaux et IFRS), la société n'a pas constaté fin 2015 un produit à recevoir compte tenu de l'incertitude liée à l'obtention de la subvention à recevoir au 30 juin 2016 (montant non spécifié à l'étape clef 4 dans l'échéancier de versement des subventions).

Les Retours Financiers s'effectuent au moyen de versements déterminés, en fonction des prévisions de chiffres d'affaires générés par l'exploitation directe ou indirecte des produits ou services issus du Projet, ci-après inventoriés :

- Produit thérapeutique, simple ou combiné, utilisé dans le traitement d'une tumeur solide et constitué d'enzyme visant à dégrader un acide aminé spécifique, encapsulée dans les globules rouges.

Les Retours Financiers comprennent le remboursement de l'Avance Remboursable et des Versements Complémentaires expliqués ci-après. Il est précisé que le montant des échéances de remboursements de l'Avance Remboursable tient compte d'une actualisation au taux annuel de 3,05 % (trois virgule zéro cinq pour cent) calculée selon les modalités ci-dessous.

Les montants $M(m)$ des versements de l'avance et des versements du remboursement survenus le mois (m) sont ainsi ramenés aux conditions économiques du mois (m_0) de signature du contrat selon le calcul suivant :

$$M(m_0) = M(m) (1,0305)^{-(m/12)}$$

Où n représente le nombre de mois écoulés entre (m_0) et (m) ,

Et les dates à prendre en compte sont :

- pour un versement de l'Avance Remboursable, la date de décaissement par BPI ;
- pour un remboursement, la date d'encaissement constatée par BPI.

La Société s'engage à rembourser à BPI la somme de 5 281 000 € (cinq millions deux cent quatre-vingt un mille euros) dès l'atteinte d'un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal ou supérieur à 10 000 000 € (dix millions d'euros), dit « chiffre d'affaires de déclenchement », selon l'échéancier forfaitaire prévisionnel suivant :

Année 1 au plus tard le 30 juin	500 000 € (cinq cent mille euros)
Année 2 au plus tard le 30 juin	750 000 € (sept cent cinquante mille euros)
Année 3 au plus tard le 30 juin	1 500 000 € (un million cinq cent mille euros)
Année 4 au plus tard le 30 juin	2 531 000 € (deux millions cinq cent trente et un mille euros)

En cas cession des titres de propriété intellectuelle issus du projet, ainsi que de la cession des prototypes, préséries et maquettes réalisées dans le cadre du projet, une annuité égale à 50 % (cinquante pour cent) du produit généré sera due à BPI France.

Lorsque le remboursement de l'Avance Remboursable a été effectué conformément aux dispositions ci-dessus, la Société, versera à BPI, pendant une durée de cinq années consécutives après la date de la terminaison dudit remboursement et dès lors qu'il aura atteint un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal ou supérieur à 60 000 000 € (soixante millions d'euros), 2,5 % du chiffre d'affaires annuel généré par l'exploitation des produits issus du Projet.

En tout état de cause :

- le montant des Versements Complémentaires est plafonné à la somme de 15 000 000 euros,
- la période totale incluant les remboursements forfaitaires et le versement de l'intéressement est limitée à 15 ans.

Le remboursement anticipé de l'Avance Remboursable pourra être exigé par BPI, notamment dans l'hypothèse d'une cession de contrôle de la Société.

En cas de changement de contrôle, la Société devra en informer BPI. Dans les deux mois, BPI constatera soit :

- La possibilité de poursuivre le projet, ou
- L'impossibilité de poursuivre le projet.

En cas de constatation par BPI de l'impossibilité de poursuivre le projet, BPI prononcera de plein droit la répétition immédiate de l'aide à l'égard de la Société. La somme à verser à BPI sera alors égale aux sommes versées et non remboursées au titre de l'aide, augmentées, le cas échéant, des pénalités de retard au taux de 0,7 % par mois calendaire de retard.

22.1.2 Accords de partenariat

22.1.2.1 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 dans le traitement de la LAL. Par ailleurs, si d'autres autorisations de mise sur le marché sont délivrées en Europe pour GRASPA® dans des indications autres que la LAL, Teva pourra choisir d'étendre son exclusivité commerciale à ces autres indications en Israël. Le Groupe Teva est un groupe pharmaceutique diversifié avec une stratégie forte dans les produits de spécialité innovants et particulièrement 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.

22.1.2.2 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.

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).

Dans le cadre de ce partenariat, la Société a refacturé Orphan Europe des coûts supportés pour l'étude clinique de Phase II dans la LAM tel que présenté en note 5.22 dans l'annexe aux comptes consolidés.

22.1.3 Contrat de licence

22.1.4 Erytech / National Institutes Of Health (Nih)

Le NIH a concédé une licence, portant sur de la propriété intellectuelle couvrant une méthode diagnostique pour prédire l'efficacité de la L-asparaginase chez un patient (*Voir également le chapitre 11.2 Propriété intellectuelle*). Cette licence couvre le territoire américain, et le développement dans les leucémies et les cancers solides. Elle est exclusive pendant cinq ans à compter de l'autorisation par la FDA du médicament qui sera développé par ERYTECH. La licence est concédée en contrepartie d'une redevance annuelle. En cas d'utilisation commerciale de la licence, la Société versera une redevance additionnelle proportionnelle au prix de vente net.

22.2 Contrat d'approvisionnement

22.2.1 Erytech / Etablissement Français Du Sang (EFS)

Les parties ont conclu plusieurs conventions de cession de concentré de globule rouge à usage thérapeutique destiné à la fabrication d'ERY-ASP/GRASPA[®], notamment :

- le 1^{er} septembre 2009, dans le cadre de l'étude clinique GRASPALL 2009-06 ;
- Le 19 octobre 2012, dans le cadre d'une éventuelle autorisation temporaire d'utilisation du produit ERY-ASP/GRASPA[®] ;
- le 4 janvier 2013, dans le cadre de l'étude clinique GRASPA-AML-2012-01.

Afin de pérenniser les relations contractuelles avec l'EFS, la Société a également conclu le 21 octobre 2015 une convention-cadre de cession de concentré de globule rouge à usage thérapeutique destiné à la fabrication d'ERY-ASP/GRASPA[®].

22.2.2 Erytech / American Red Cross (Arc)

Les parties ont conclu un contrat au terme duquel ARC s'engage à approvisionner ERYTECH dans le cadre de ses besoins en concentré de globules rouges de la Société aux Etats-Unis.

Ce contrat est entré en vigueur le 1^{er} juillet 2009 et expirera le 4 décembre 2016.

22.2.3 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 du présent Document de Référence). Pour la fourniture à usage clinique, ce contrat est entré en vigueur le 6 avril 2011 pour une durée de 10 ans et pour la fourniture à usage commercial, celui-ci entrera en vigueur à la date de l'autorisation commerciale pour une durée de 5 ans.

Ce second contrat contient certaines dispositions selon lesquelles ERYTECH pourrait être 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.

22.2.4 Autres contrats d'approvisionnement

La Société a conclu un contrat de fourniture pour l'approvisionnement en appareils « Osmocells » ainsi que le savoir faire qui y est associé. Ce contrat est entré en vigueur le 10 septembre 2013 pour une durée d'un an renouvelable par tacite reconduction par périodes d'un an.

La Société a conclu un contrat de fourniture pour l'approvisionnement en filtres d'hémodialyse que la Société utilise dans son système de production. Le contrat est entré en vigueur le 24 novembre 2010 pour une durée de 10 ans.

22.3 Contrats de sous-traitance

22.3.1 Erytech / American Red Cross (Arc)

Les parties ont conclu un contrat de sous-traitance pour la production des lots d'ERY-ASP pour les essais cliniques de la Société aux Etats-Unis.

Le contrat est entré en vigueur le 1^{er} mars 2009 pour une durée initiale de 3 ans et est reconduit par périodes d'un an ou le cas échéant, jusqu'à la fin de l'étude clinique pour laquelle l'ARC produit les lots.

22.3.2 Autres contrats de sous-traitance

La Société a conclu un contrat de sous-traitance pour la production de solutions de lyse / rescelllement que la Société utilise dans le cadre de son activité d'encapsulation de molécules dans les globules rouges. Le contrat est entré en vigueur le 8 mars 2011 pour une durée initiale de 2 ans et est reconduit par périodes d'un an.

23 INFORMATIONS PROVENANT DES TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DE DECLARATIONS D'INTERETS

Néant.

24 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent Document de Référence sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 60 avenue Rockefeller, 69008 Lyon, France. Le présent Document de Référence peut également être consulté sur le site Internet de la Société (www.erytech.com) et sur le site Internet de l'AMF (www.amf-france.org).

Les statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires, conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

Ces documents sont également disponibles sur support papier sur simple demande auprès de la Société.

De plus, conformément à l'article 221-3 du Règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF), l'information réglementée de l'article 221-1 de ce même Règlement est disponible sur le site internet de la Société (www.erytech.com).

25 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Au 31 décembre 2015, ERYTECH Pharma détenait 100 % des titres de ERYTECH Pharma, Inc., une société américaine créée en avril 2014 et dont le but est de développer les activités de la Société aux Etats-Unis d'Amérique (*cf. Chap. 20.1 Annexes 2.3 et 5.5 et le tableau des filiales et participations dans les annexes aux comptes sociaux Chap. 20.2*).

26 GLOSSAIRE

- **AFSSAPS (devenue l'ANSM)** : l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (devenue l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), est un établissement public français dont la mission est d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments et de délivrer les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments. Elle est l'autorité unique en matière de régulation des recherches biomédicales.
- **American Red Cross (ARC)** : Organisme dont une des missions est la collection, le stockage, le traitement et la distribution du sang. Elle fournit près de 44 % des dons de sang aux Etats-Unis. Elle distribue ses produits dans près de 3000 hôpitaux et centre de transfusion aux Etats-Unis.
- **AMM** : l'Autorisation de Mise sur le Marché est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser.
- **ANR** (L'Agence Nationale de la Recherche) est une agence de financement de projets de recherches publiques et privées, sous forme de contrat de recherche.
- **Asparaginase** : Enzyme spécifique capable de supprimer l'asparagine circulante, privant ainsi les cellules cancéreuses d'un élément nutritif important pour elles, entraînant leur mort. Son introduction dans le traitement standard des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) remonte aux années 1970, notamment grâce à une version purifiée de l'enzyme à partir de bactéries (*E. coli*). Progressivement l'asparaginase s'est établi comme un pilier de la chimiothérapie anti leucémique.
- **BPF ou GMP (Bonnes Pratiques de Fabrication ou Good Manufacturing Practice)** : Ensemble de normes obligatoires régissant la fabrication de médicaments industriels qui permettent d'assurer la qualité pharmaceutique des médicaments et la sécurité des patients.
- **CGR (Concentré de Globules Rouges)** : Suspension de globules rouges obtenue aseptiquement à partir d'une unité de sang total après soustraction de plasma.
- **Demie Vie** : Durée nécessaire pour que la concentration d'une drogue présente dans un tissu (par exemple le sang) décroisse de la moitié de sa valeur initiale. En pratique, on considère qu'un médicament n'a plus d'effet pharmacologique après cinq à sept demi-vies.
- **DSMB (Data Safety Monitoring Board)** : comité d'experts indépendants en charge de surveiller le déroulement d'une étude clinique.
- **EMA (l'European Medicine Agency ou Agence Européenne du Médicament)** est un organisme de l'Union Européenne basé à Londres qui coordonne l'évaluation et la supervision du développement des nouveaux médicaments dans l'Union Européenne.
- **Erythrocytes** : globules rouges
- **FDA (Food and Drug Administration)** est l'agence gouvernementale américaine responsable de la sécurité sanitaire des produits alimentaires ainsi que du contrôle et de la réglementation des médicaments. Elle est notamment chargée d'évaluer la sécurité et l'efficacité des médicaments avant de délivrer leur autorisation de mise sur le marché américain.
- **ERY-ASP/GRASPA® ou ERY-ASP ou GRASPA®** consiste en une L-asparaginase encapsulée dans un globule rouge. Ce médicament vise notamment à traiter les patients dans les leucémies aiguës. L'encapsulation permet à la L-asparaginase de détruire l'asparagine, facteur de croissance tumoral, à l'intérieur du globule rouge, tout en évitant les réactions allergiques et en réduisant les autres effets secondaires, apportant ainsi une efficacité thérapeutique prolongée par rapport aux autres formes et un profil de tolérance considérablement amélioré, permettant de traiter les patients fragiles. La marque GRASPA® a été licenciée à Orphan Europe (Groupe Recordati) pour la commercialisation du produit dans la LAL et la LAM en Europe et au Groupe Teva en Israël.
- **IND (Investigational New Drug Application)** est une demande d'autorisation à la FDA d'administrer un médicament expérimental ou un produit biologique à l'être humain aux Etats-Unis.
- **Index Thérapeutique** : Mesure de la sécurité relative d'un médicament, exprimée sous la forme du rapport de la dose toxique à la dose efficace au plan thérapeutique.
- **KOL (Key Opinion Leader ou Leader d'Opinion)** un individu qui par sa notoriété, son expertise ou son activité sociale intensive est susceptible d'influencer les opinions ou actions d'un grand nombre d'individus.

- **Maladie Orpheline** : les maladies orphelines désignent les maladies pour lesquelles on ne dispose d'aucun traitement efficace ; les traitements proposés pour ces pathologies se limitent à en diminuer les symptômes. Les maladies orphelines sont souvent des maladies rares, à savoir des pathologies dont la prévalence est faible, même s'il existe des maladies à forte prévalence pour lesquelles il n'existe pas de traitement (comme la maladie d'Alzheimer, qui est orpheline sans être rare).
- **ODD (Orphan Drug Designation)** : Législation adoptée pour favoriser la recherche et la commercialisation de produits traitant les maladies rares. Les laboratoires éligibles à ce statut bénéficient d'une exclusivité commerciale pendant dix ans ainsi que des incitations d'ordre scientifique, financier et un appui administratif pour le développement de produits dans ces indications.
- **Phase I** : Essais cliniques effectués chez le volontaire sain. Ils poursuivent 2 objectifs : s'assurer que la toxicité chez l'homme est comparable à celle testée chez l'animal lors de l'étape préclinique et analyser le devenir du médicament dans l'organisme (pharmacocinétique).
- **Phase II** : Lors de cette phase, la dose optimale du médicament en termes d'efficacité est déterminée. Ces essais sont effectués sur un petit groupe homogène d'une centaine de malades.
- **Phase II/III** : Etude combinant une Phase II et une Phase III, évaluant à la fois l'efficacité et le rapport global bénéfices-risques.
- **Phase III** : Cette phase concerne un large groupe de malades et consiste à comparer le médicament en développement à un autre médicament ayant déjà fait ses preuves ou à un placebo (un médicament dénué d'activité thérapeutique). L'objectif est de montrer l'efficacité et d'évaluer le rapport efficacité/tolérance.
- **Processus de Pégylation** : traitement chimique non toxique d'une molécule permettant d'augmenter sa demi-vie au sein de l'organisme.
- **Solutions Hypotoniques** : solution dont la concentration moléculaire est plus faible que celle du milieu de référence (notamment le plasma sanguin). Dans une solution hypotonique, l'eau a tendance à rentrer dans les globules rouges par leur membrane semi-perméable.
- **Système réticulo-endothélial** : Ensemble de cellules disséminées dans l'organisme possédant diverses fonctions dont la fabrication des éléments du sang, la destruction des corps considérés comme étrangers et l'immunité.
- **Test Compagnon** : test spécifique à un médicament permettant de prédire la réponse du patient au traitement et de lui proposer le traitement et/ou le dosage médicamenteux le plus efficace et le plus adapté.
- **Thérapie Enzymatique** : traitement thérapeutique basé sur l'activité spécifique d'un enzyme. Les enzymes sont des protéines spécialisées qui ont chacune une action particulière telle que provoquer des réactions chimiques, réarranger les molécules, ajouter ou au contraire soustraire des composants. Les enzymes ne sont pas détruites ou changées pendant leur action.

ANNEXE 1 – Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du Président

Erytech Pharma S.A.

Siège social : 60 avenue Rockefeller – Bâtiment Adénine – 69008 Lyon

Capital social : €.792 461

Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du Président

Exercice clos le 31 décembre 2015

Aux actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société ERYTECH Pharma S.A. et en application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le Président de votre société conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

Il appartient au Président d'établir et de soumettre à l'approbation du conseil d'administration un rapport rendant compte des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place au sein de la société et donnant les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce relatives notamment au dispositif en matière de gouvernement d'entreprise.

Il nous appartient :

- de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du Président, concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et
- d'attester que ce rapport comporte les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

Nous avons effectué nos travaux conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France.

1. Informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Les normes d'exercice professionnel requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du Président. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du Président ainsi que de la documentation existante ;
- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et de la documentation existante ;
- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du Président.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques de la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du Président du conseil d'administration, établi en application des dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce.

2. Autres informations

Nous attestons que le rapport du Président du conseil d'administration comporte les autres informations requises à l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Les commissaires aux comptes

Lyon, le 23 février 2016

Pour KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne

Pour RSM Rhône Alpes

Sara RIGHENZI DE VILLERS

Gaël DHALLUIN

Associée

Associé

**ANNEXE 2 – POLITIQUE EN MATIERE DE RESPONSABILITE ENVIRONNEMENTALE,
SOCIALE ET SOCIETALE**

**RAPPORT DE
RESPONSABILITE
SOCIALE ET
ENVIRONNEMENTALE
2015**

erytech 

I. CONTRIBUTION D'ERYTECH PHARMA EN MATIERE DE DEVELOPPEMENT DURABLE

Notre groupe, ERYTECH Pharma est un laboratoire biopharmaceutique ayant vocation à devenir un leader international en médecine personnalisée dans le domaine du cancer.

La Responsabilité Sociétale de l'Entreprise (RSE) est pour nous la façon dont la société aspire à conduire chacune de ses actions.

Placer le patient au cœur de nos priorités, faire preuve d'éthique et de respect envers chacun sont des principes partagés au sein du groupe et constituent le socle de notre démarche de responsabilité d'entreprise.

Ce sont nos collaborateurs, qui portent ces valeurs et développent l'activité au quotidien. Aussi, nous nous engageons notamment à les former et à leur proposer un cadre de travail sain et sûr, afin qu'ils continuent à constituer une équipe motivée par le succès de la société.

ERYTECH Pharma investit de manière soutenue en R&D pour répondre aux enjeux de santé publique et proposer des réponses thérapeutiques innovantes et radicales notamment dans le domaine du cancer.

Nos activités actuelles se concentrent donc dans la recherche & développement et la production pour les essais cliniques. Elles se développent en collaboration étroite avec les professionnels de santé, en particulier médecins et pharmaciens, dont les attentes guident notre groupe.

La société dispose du statut encadré d'Etablissement Pharmaceutique.

Ce rapport a pour but de présenter aux parties prenantes de l'entreprise sa contribution en matière de Développement Durable.

EQUIPE DIRIGEANTE D'ERYTECH PHARMA



Gil BEYEN

Président Directeur Général. Gil a été co-fondateur et Directeur Général (CEO) de TiGenix (NYSE Euronext: TIG BB) pendant 12 ans. Avant de créer TiGenix, il était responsable du pôle Sciences de la Vie d'Arthur D. Little à Bruxelles. Il est titulaire d'un Master en Bio-ingénierie de l'Université de Louvain (Belgique) et d'un MBA de l'Université de Chicago (U.S.A.).



Jérôme BAILLY

Pharmacien Responsable, Directeur des Opérations Pharmaceutiques. Avant de rejoindre la société en 2007, Jérôme était Responsable AQ / Production au sein de Skyepharma et Laboratoire Aguetant. Jérôme est Docteur en Pharmacie et titulaire d'un diplôme d'Ingénieur Chimique option Génie Biopharmaceutique : production cellulaire de l'École Polytechnique de Montréal.



Iman EL-HARIRY

Directrice Médicale. 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). Iman 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. En tant que directrice médicale d'ERYTECH Inc, basée à Boston, le Dr. El-Hariry est en charge du développement clinique, médical et affaires réglementaires à l'international.



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 États-Unis et est diplômé de l'ESC Clermont en France.

Notre Mission

Notre mission est d'aider les patients à se sentir mieux et à vivre plus longtemps.

Notre Vision

Notre ambition est de devenir la société biopharmaceutique leader axée sur les thérapies innovantes grâce à notre plate-forme ERYCAPS pour traiter les formes rares de cancer et autres maladies orphelines.

Notre Stratégie

Finaliser le développement de notre principal produit GRASPA / ERY-ASP, obtenir son autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la LAL en Europe et aux Etats-Unis, et étendre son développement clinique à d'autres indications en oncologie et dans d'autres pays.

Consolider notre plate-forme ERYCAPS pour développer de nouvelles solutions thérapeutiques innovantes ciblant les formes rares de cancer et d'autres maladies orphelines.

Nos Valeurs

En 2015, ERYTECH Pharma a organisé une réunion thématique sur les valeurs de l'entreprise, au cours de laquelle chaque collaborateur a été invité à s'exprimer.

Cet exercice transversal a permis de mettre au point les plans d'actions nécessaires au déploiement des 5 valeurs piliers de la société :

- Vision, innovation et entrepreneuriat
- Excellence, engagement et responsabilité
- Communication et ouverture d'esprit
- Travail d'équipe
- Epanouissement personnel

Vision, Innovation et Entrepreneuriat

La volonté d'ERYTECH Pharma de préserver son esprit d'entrepreneuriat et collaboratif passe par :

- La consolidation de sa plate-forme technologique et le maintien de la cohérence de son pipeline de projets,
- Le renforcement de sa visibilité et le développement de nouveaux partenariats ou collaborations externes.

Excellence, Engagement et Responsabilité

« Aucun compromis sur la qualité » est le leitmotiv de tous les collaborateurs d'ERYTECH Pharma. Sur le terrain, cette approche s'appuie sur un partage ouvert et transparent des informations relatives aux exigences réglementaires et normatives de notre activité. Un accompagnement personnel permet d'ailleurs à chacun de devenir rapidement un acteur autonome et responsable de la démarche qualité de la société.

Communication et ouverture d'esprit

La vie de notre entreprise repose sur une communication interne active et un management participatif. Nous organisons régulièrement des réunions au sein des services sur les différents projets.

Par exemple, chaque trimestre est organisée une réunion RH, où sont évoqués des thèmes très divers, tels que les formations, les entretiens de fin d'année, les assurances sociales, l'intéressement etc.

Deux fois par an, ERYTECH Pharma propose des « *journées corporate* », essentielles pour renforcer la cohésion des équipes. En 2015, ces « *journées corporate* » ont eu lieu les 22-23 Janvier 2015 et les 25-26 Juin 2015.

De plus, la société a mis en place en 2015 une newsletter mensuelle, intitulée « Erynews » diffusée à l'ensemble des employés et dans laquelle sont expliquées, en autres, toutes les actualités relatives aux avancées des projets et nouveautés RH.

Travail d'équipe

L'efficacité opérationnelle d'ERYTECH Pharma repose au quotidien sur un travail d'équipe transversal. En effet, les employés sont fréquemment impliqués et responsabilisés à travers la mise en œuvre de plans d'actions internes.

Epanouissement personnel

Notre organisation, basée sur la gestion de projets, renforce les sentiments de confiance et de satisfaction de nos salariés grâce à une communication régulière des résultats.

Par ailleurs, le dialogue permanent entre managers et collaborateurs permet d'apprécier la progression des compétences internes.

II. EMPLOI ET RESPONSABILITE SOCIALE

a) Emploi

L'effectif d'ERYTECH Pharma

Le personnel du groupe ERYTECH Pharma est localisé :

- Au sein du Bioparc, parc d'activité HSE, développé au cœur du pôle de santé Rockefeller dans le 8^{ème} arrondissement de Lyon,
- A Cambridge dans le Massachussetts, au cœur du cluster des sociétés de biotechnologie.

Le personnel se caractérise par un haut niveau de qualification : les cadres représentent 47% de l'effectif en 2015. L'effectif en fin d'année comprend 12 salariés titulaires d'un Doctorat en sciences, médecine ou pharmacie et 19 salariés titulaires d'un diplôme d'ingénieur ou de Master soit respectivement 22% et 35% du personnel total.

Les embauches et les licenciements

En 2015, dix-neuf nouveaux salariés ont intégré l'entreprise sous différents contrats : 13 contrats à durée indéterminée et 6 contrats à durée déterminée.

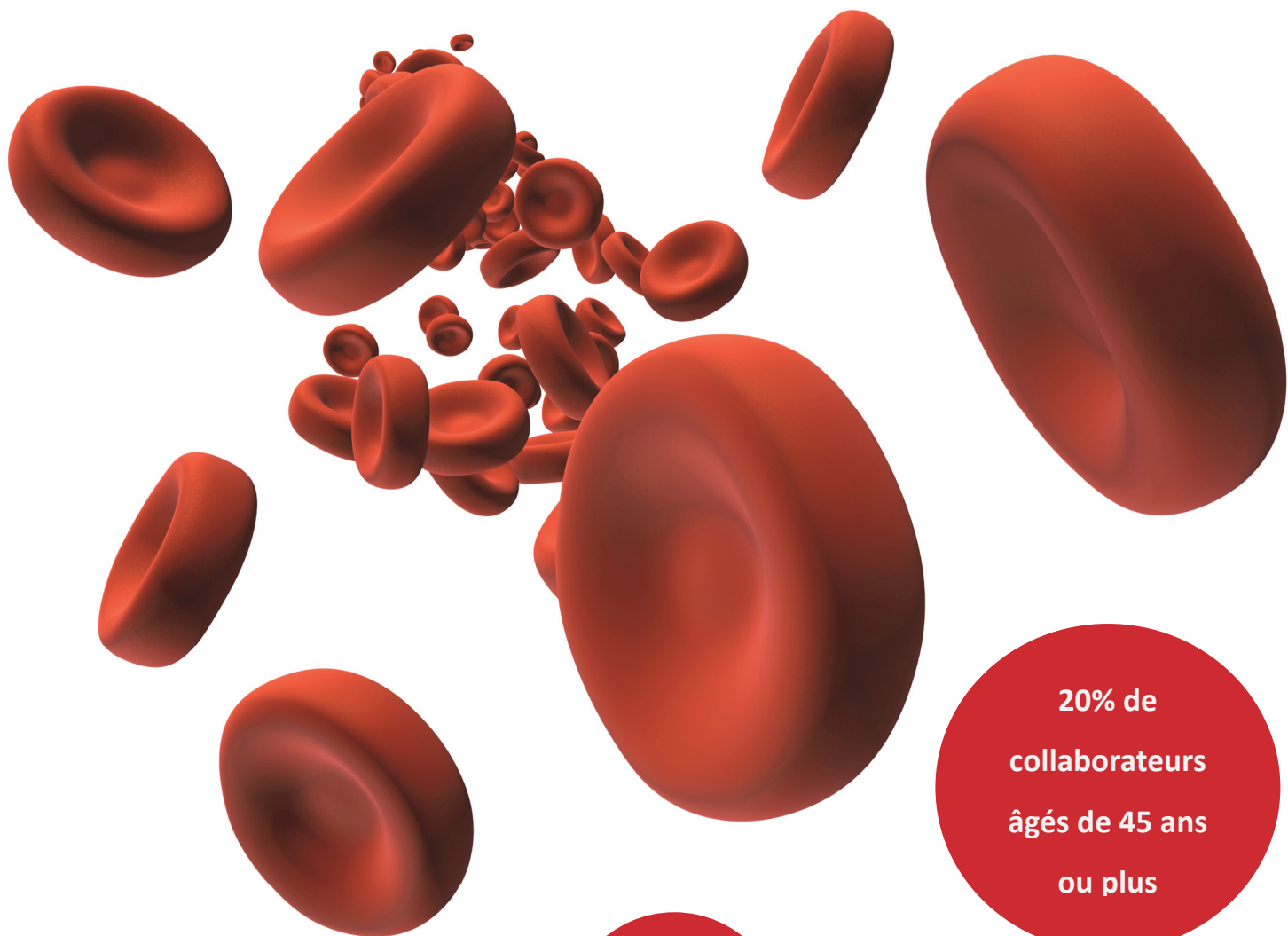
Aucun licenciement n'a été prononcé au cours de l'année. Cinq salariés en CDI ont quitté l'entreprise dans le cadre d'une démission. Un salarié en CDD est arrivé au terme de son contrat en 2015.

En 2015, ERYTECH Pharma a accueilli 3 stagiaires venant d'écoles ou de l'université. Ils ont perçu une indemnité au-delà du minimum légal et ont bénéficié, comme tout salarié, de tickets-restaurant et leurs frais de transport ont été remboursés à hauteur de 50%. Les périodes de stage sont prises en compte dans l'ancienneté, pour les stagiaires embauchés à l'issue de leur stage.

ERYTECH Pharma permet également à de jeunes diplômés de bénéficier du Volontariat International en Entreprise (VIE). Aussi, la société a confié une mission professionnelle à Philadelphie (USA) de 18 mois à l'un de ses salariés.

Les rémunérations et leur évolution

En plus d'un salaire fixe mensuel, la société applique un système de salaire variable individuel pour chaque collaborateur. Les primes ont deux composantes : individuelle et collective en fonction de l'atteinte des objectifs (qualité, personnel, département, société).



20% de
collaborateurs
âgés de 45 ans
ou plus

61%
de
femmes

Moyenne
d'âge :
37 ans

55 personnes
employées au
31/12/2015

89%
de
CDI

Rémunération
moyenne
augmentée d'1%
en 2015
(à effectif
comparable)

46% des
femmes sont
cadres

10 créations
nettes
d'emplois

b) Organisation du travail

ERYTECH Pharma respecte la loi en vigueur, et fixe l'horaire hebdomadaire de référence à 35h pour le site français.

Ces modalités s'appliquent au prorata temporis aux salariés à temps partiel.

Les salariés à temps partiel le sont à leur demande ; il s'agit principalement mais pas seulement de congés parentaux. En effet, afin de trouver une juste articulation entre l'activité professionnelle et la vie personnelle et familiale des femmes et des hommes, la société étudie chaque demande visant à adapter l'organisation du travail.

Le taux d'absentéisme (hors congés maternité, paternité ou parentaux) est majoritairement composé de jours d'absence pour maladie et de jours « enfants malades ».

c) Relations sociales

Compte tenu de la taille de ses effectifs ETP (Equivalent Temps Plein) (inférieure à 50 salariés sur le site français), la société dispose d'un délégué du personnel et d'un suppléant. Les réunions avec le DP se tiennent régulièrement, selon les modalités légales et même au-delà puisque toutes les questions sont considérées, même celles ne relevant pas des attributions du délégué du personnel.

Les accords signés ou engagement dans la société sont les suivants :

- L'intéressement : Un accord d'intéressement du personnel à l'entreprise a été signé le 29 novembre 2013. Il a pris effet à partir du 1^{er} janvier 2014. La société a accordé au titre de 2014 et de 2015 un supplément d'intéressement et a conclu un avenant d'abondements sur des plans d'épargne salariale type PEE et PERCO (les frais de gestion sont pris en charge à 100% par la société).
- Rémunération jours « enfants malades » : Engagement unilatéral de l'employeur, qui décide de rémunérer les « jours enfants malades ».
- Le travail des week-ends/ jours fériés et les congés : Le personnel des départements Assurance Qualité, Recherche et Développement, Contrôle Qualité et Production peuvent être amenés à intervenir les week-ends et/ou jours fériés. La note en date du 16 juillet 2013 a été modifiée le 28 octobre 2014 afin d'égaliser les compensations prévues entre les services et proposer des compensations équivalentes ou supérieures à celles qui étaient prévues antérieurement. La note est entrée en vigueur le 17 novembre 2014.
- Une astreinte des week-ends et jours fériés : Le personnel des départements Assurance Qualité, Contrôle Qualité, Production et Recherche et Développement peuvent être amenés à intervenir les week-ends et/ou jours fériés dans le cadre de l'astreinte. La note signée le 30 mars 2012 a été modifiée le 28 octobre 2014 afin d'égaliser les compensations prévues entre les services et proposer des compensations équivalentes ou supérieures à celles qui étaient prévues antérieurement. La note est entrée en vigueur le 17 novembre 2014.

**87% des
salariés à
temps plein**



**Taux
d'absentéisme :
1,9%**

d) Santé et sécurité

En matière d'Hygiène et de Sécurité, ERYTECH Pharma se conforme aux exigences légales et conventionnelles. Cette disposition n'étant pas obligatoire, ERYTECH Pharma n'a signé aucun accord collectif dans le cadre de la Santé et Sécurité au Travail.

L'exercice des activités de la société est réalisé dans un contexte particulièrement strict en termes d'agrément et d'habilitations et la sécurité du personnel est un élément fondamental pour le développement durable de l'entreprise.

Aussi, la société a déployé, dès l'origine, une politique de management par la qualité avec une certification ISO 9001 : 2008 couvrant l'ensemble de ses processus. Dans ce contexte, la société dispose d'une procédure générale d'Hygiène et de Sécurité régissant les pratiques du personnel vis-à-vis des deux risques suivants : biologique et chimique.

Dans ce cadre, ERYTECH Pharma a nommé en 2015 un Référent Sécurité en charge des activités de protection et de prévention des risques professionnels (élaboration, pilotage et suivi du document unique d'évaluation des risques professionnels: DUERP).

Aucun accident du travail ni aucune maladie professionnelle n'a été recensé en 2015. Cependant, un accident du travail survenu en Décembre 2014 a donné lieu à 29 jours d'arrêt de travail restant en Janvier 2015. C'est pourquoi, le taux de gravité s'élève à 0,4 en 2015.

De plus, dans le cadre de la mise en place du compte pénibilité, la société a procédé en 2015 à l'évaluation des 4 facteurs de pénibilité suivants et a conclu à leur caractère non applicable pour ses salariés:

- Activité en milieu hyperbare
- Travail de nuit
- Travail en équipes successives alternantes
- Travail répétitif

En effet, aucun salarié d'ERYTECH Pharma n'est exposé à ces conditions particulières de travail.

e) Formation

L'entreprise poursuit sa politique de formation dans une perspective de long terme, sur la base d'actions visant à renforcer les compétences collectives et individuelles.

ERYTECH Pharma a d'ailleurs défini pour 2015 les orientations suivantes en matière de formation professionnelle :

- L'excellence des métiers et des compétences ;
- Mieux communiquer pour mieux travailler ensemble;
- L'ouverture aux pratiques professionnelles externes;
- S'exprimer en anglais.

Ces orientations ont été définies en fonction des perspectives économiques et de l'évolution de l'emploi, des investissements et des technologies dans l'entreprise, qui sont, notamment, pour l'année 2015:

- L'internationalisation;
- L'amélioration de l'organisation;
- Les exigences de l'établissement pharmaceutique.

C'est pourquoi, 55% des collaborateurs âgés de 45 ans ou plus ont bénéficié d'actions de formation, soit 6 personnes sur 11.

**0
accident
du travail**

**Taux de
fréquence:
0,0**

**Taux de
gravité:
0,4**



**684,5
heures de
formation**

**14h de
formation
par salarié**

f) Egalité de traitement

Mesures prises en faveur de l'égalité Hommes/Femmes

En 2015, ERYTECH Pharma a décidé de poursuivre les mesures entreprises en 2014 afin de consolider, à compétence et qualification égale, l'égalité Hommes/Femmes et plus particulièrement de privilégier l'embauche de femmes au niveau « Directeur » et l'embauche d'hommes aux autres niveaux. A titre d'exemple, le Dr Iman El-Hariry a intégré la société en juin 2015 au poste de directrice médicale.

Au 31 décembre 2015, conformément aux dispositions transitoires de la loi n° 2011-103 du 27 janvier 2011 relative à la représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein des conseils d'administration et de surveillance et à l'égalité professionnelle, la proportion des administratrices était supérieure à 20 %.

Mesures prises en faveur de l'emploi, de l'insertion de personnel handicapé et de la lutte contre les discriminations

Les procédures de recrutement d'ERYTECH Pharma:

- prévoient l'intégration possible des personnes handicapées,
- rappellent les exigences réglementaires en termes de non-discrimination à l'embauche,
- et illustrent ces exigences par une liste de « questions interdites ».

En 2015, Erytech Pharma:

- a publié ses offres d'emploi sur le site Handi EM (spécialisé dans l'insertion et le maintien dans l'emploi des personnes atteintes d'un handicap dans l'industrie pharmaceutique)
- ou a fait appel à des cabinets de recrutements externes, tous engagés dans des démarches responsables en matière de diversité.

Malgré cela, aucune candidature de personnes handicapées n'a été reçue.

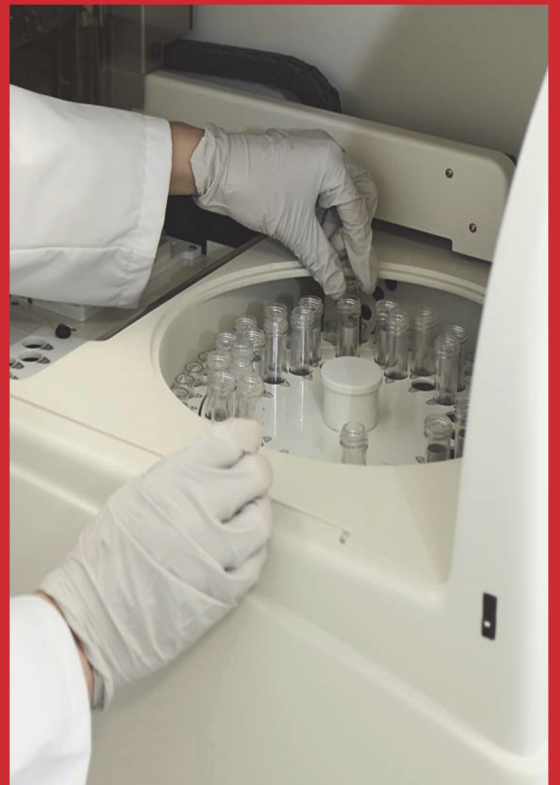
Par ailleurs, la société a décidé de se procurer ses consommables de bureau auprès d'une entreprise adaptée régionale, devenant ainsi un fournisseur régulier du groupe.

g) Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'Organisation Internationale du Travail relatives au respect de la liberté d'association et du droit de négociation collective, à l'élimination des discriminations en matière d'emploi et de profession, à l'élimination du travail forcé ou obligatoire, à l'abolition effective du travail des enfants

Les salariés du groupe exercent leur activité en France et aux Etats-Unis (Massachusetts).

La société se conforme aux réglementations en vigueur dans ces pays, notamment en matière de :

- Liberté d'association : Le règlement intérieur de la société permet à ses salariés de participer à des activités associatives. En effet, aucune interdiction ou sanction n'est prise en cas d'adhésion de ses salariés à des associations.
- Négociation collective : les délégués du personnel peuvent négocier et conclure un ou des accords collectifs dans les conditions fixées par le code du travail lorsque l'objet du dit accord n'était prévu par la Convention Collective applicable à la société et/ou est soumis à la négociation collective conformément au droit du travail.
- Elimination du travail forcé ou obligatoire, et d'abolition effective du travail des enfants : Le Groupe n'a pas d'activités dans un pays où de telles pratiques subsisteraient.
- Elimination des discriminations en matière d'emploi et de profession.



III. INFORMATIONS ENVIRONNEMENTALES

Les activités mises en œuvre comportent une production industrielle à façon. Ces activités n'engendrent donc ni utilisation massive de matières premières, ni consommation significative d'énergie, ni rejets significatifs dans l'environnement ou de gaz à effet de serre, ni d'utilisation des sols. D'autre part, les activités propres de la société ne génèrent pas de nuisances sonores particulières pour ses salariés ou les riverains.

Les activités sont localisées au sein du Bioparc, parc d'activité HSE, développé au cœur du pôle de santé Rockefeller de Lyon. La Société dispose des éléments quantitatifs lui permettant de suivre la quasi-totalité de ses consommations d'eau et d'électricité (hormis les consommations relatives aux parties communes du fait des modalités de gestion de l'immeuble).

La société n'a pas identifié de risques environnementaux significatifs liés à son activité qui pourraient la conduire à provisionner ces risques ou à former spécifiquement ses collaborateurs à ces problématiques.

La société n'a pas identifié à ce jour d'opportunité à s'inscrire dans une démarche de protection de la biodiversité et d'adaptation aux conséquences climatiques.

Dans ce cadre, les indicateurs environnementaux suivants ont été retenus comme pertinents :

- a) Politique générale en matière environnementale
- b) Utilisation durable des ressources : consommation énergétique et volume d'eau
- c) Pollution et gestion des déchets : quantité de déchets envoyés en centres de traitement spécifique.

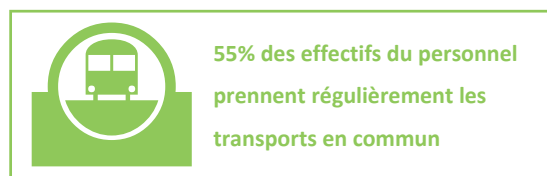
a) Politique générale en matière environnementale

Malgré un impact environnemental jugé faible, la société et ses salariés s'impliquent dans des actions de développement durable par:

- L'application de pratiques écologiquement responsables en matière de gestion du papier:
 - ✓ Utilisation d'un système de gestion électronique de documents.
 - ✓ Paramétrage de toutes les imprimantes par défaut en impression noir et blanc et recto / verso.
 - ✓ Achat exclusivement de ramettes de papier de « qualité écologique » (Ecolabel EU ou PEFC).
 - ✓ Destruction et recyclage (depuis le second semestre 2013), par une société spécialisée, de l'ensemble des documents papier internes et externes non utilisés.

L'ensemble de ces pratiques constitue ainsi un cycle vertueux permettant d'éviter au maximum l'abattage des arbres.

- La mise en place d'une politique d'achats responsables au niveau de ses consommables de bureau (achat de fournitures de « qualité écologique » autant que possible).
- L'utilisation de dispositifs d'économies d'énergie : temporisation généralisée des éclairages et des climatisations.
- L'organisation préférentielle de téléconférences au lieu de déplacements.
- L'incitation des collaborateurs à privilégier les transports en commun aux véhicules personnels. En effet, ERYTECH Pharma est implanté au cœur d'un pôle santé de Lyon, bien desservi en transports en commun, ce qui permet de limiter les déplacements en voiture.





ACHATS RESPONSABLES:
100% des ramettes de papier consommé est de qualité écologique



20%



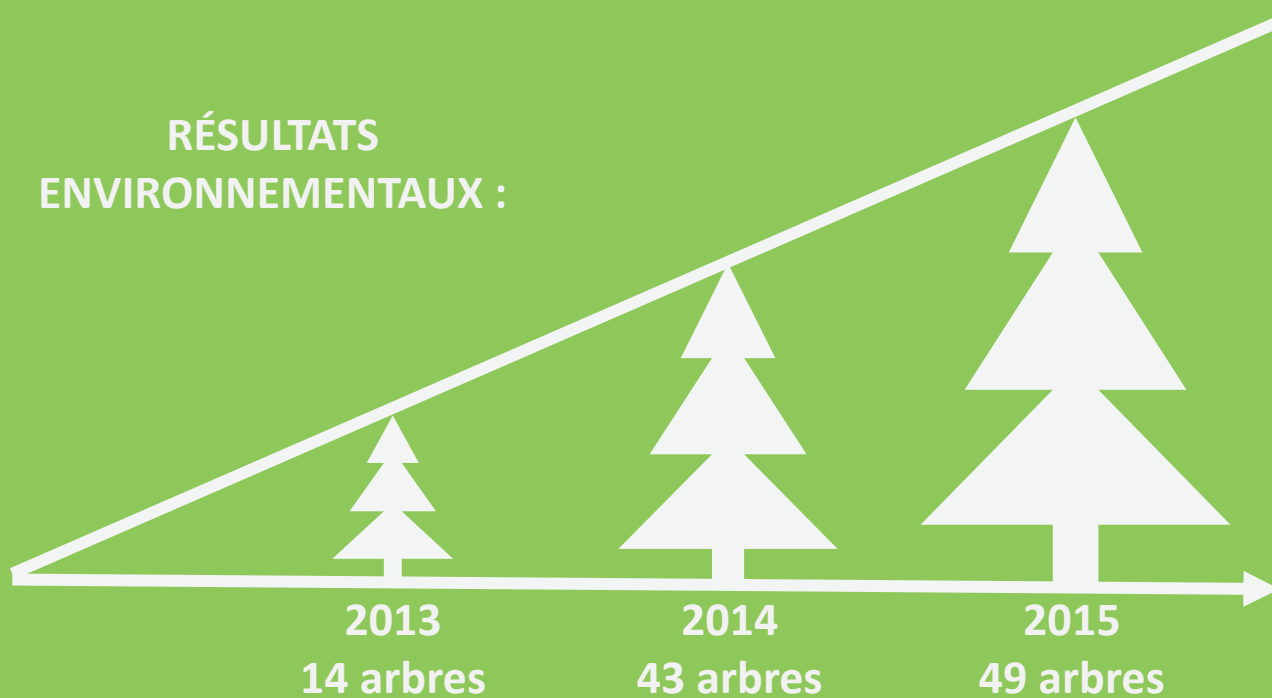
80%



**ELIMINATION PAR
DÉCHIQUETAGE
PUIS RECYCLAGE**



**RÉSULTATS
ENVIRONNEMENTAUX :**



2013

14 arbres

2014

43 arbres

2015

49 arbres

sauvés de l'abattage grâce au recyclage des documents papier internes et externes non utilisés

b) Utilisation durable des ressources

- La seule source d'énergie utilisée par la société est l'énergie électrique. Depuis le 1^{er} novembre 2015, la société alimente ses locaux français avec de l'énergie verte (énergie renouvelable de type éolien, photovoltaïque, hydraulique...) d'origine française.

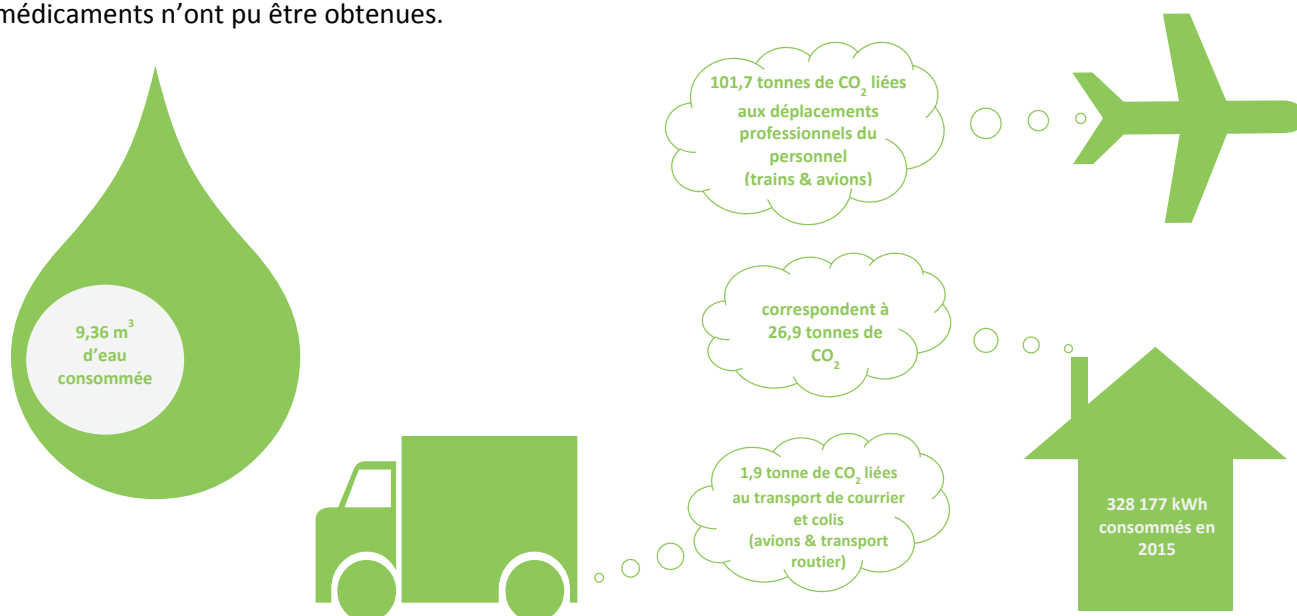
- La consommation d'eau de ville correspond aux activités de laboratoire. L'eau rejetée après utilisation est une eau issue des lavages (évier, machine à laver).

- La société externalise la logistique liée à ses activités.

Elle ne dispose pas de la totalité des éléments quantitatifs lui permettant d'assurer un suivi exhaustif des émissions de CO₂ associées.

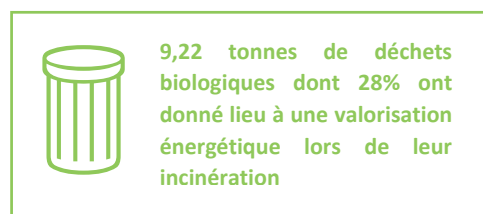
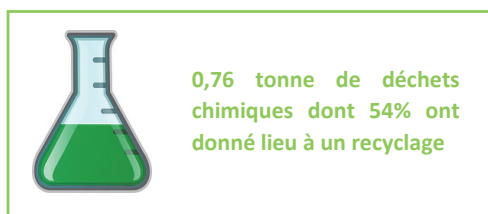
Des déplacements professionnels intercontinentaux sont fréquemment nécessaires du fait de l'internationalisation de l'entreprise depuis 2013.

Malgré plusieurs essais, les informations relatives aux émissions de CO₂ liées à l'expédition des médicaments n'ont pu être obtenues.



c) Pollution et gestion des déchets

Dans le cadre de sa démarche RSE, ERYTECH Pharma sensibilise ses collaborateurs à une gestion rigoureuse de ses consommables et déchets. Par exemple, dans l'objectif de limiter l'impact environnemental de ses déchets, la société fait procéder systématiquement à l'enlèvement et au traitement de ses déchets biologiques et chimiques issus des activités de laboratoire et de production, par une société spécialisée, afin d'assurer une parfaite traçabilité par la filière de traitement utilisée.



IV. INFORMATIONS SOCIETALES

a) Impact territorial, économique et social de l'activité de l'entreprise

La volonté de mutualiser le développement de l'entreprise avec celui de notre région d'origine est une caractéristique majeure du groupe, notamment en sous-traitant à des entités régionales certaines de ses études précliniques, et en créant des partenariats avec l'Ecole Vétérinaire de Lyon et l'Université Claude Bernard de Lyon. Elle fait également appel à de nombreux cabinets de conseils de la région (brevets, finance, ...).

ERYTECH Pharma est également membre actif :

Au niveau national : de trois organisations professionnelles dans le domaine de la santé et/ou des biotechnologies : Les Entreprises du Médicament (LEEM), France Biotech et la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP).

Au niveau régional : du pôle de compétitivité Lyonbiopôle et du Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône Alpes, mais a également renouvelé sa participation à l'Association des Fabricants de l'Industrie Pharmaceutique de la Région Rhône-Alpes (AFIPRAL) avec pour objectif accroître la performance des entreprises adhérentes en mobilisant un réseau régional de partage de savoir-faire industriel.

De par ses activités et son implantation géographique, ERYTECH Pharma ne crée pas de besoin en matière de dialogue avec les associations d'insertion, les associations de défense de l'environnement, les associations de consommateurs ni avec les populations riveraines.

Toutefois, ERYTECH Pharma a la volonté de créer des relations étroites avec les organismes de formation ou universités, et permet à ses collaborateurs de dispenser des cours sur leur temps de travail, du ressort de leur expertise dans différents domaines.

ERYTECH Pharma participe régulièrement à des symposiums, congrès et conférences annuelles, avec notamment en 2015 :

- BIO International Convention à Philadelphie ;
- AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting à Philadelphie ;
- ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting à Chicago ;
- ASH (American Society of Hematology) Annual Meeting à Orlando.

Ces rendez-vous permettent à l'entreprise de rencontrer des professionnels de santé et Key Opinion Leader afin de poursuivre ses axes de développements de produits innovants et de répondre aux besoins médicaux non satisfaits.

b) Relations avec les parties prenantes

Relations avec ses actionnaires et investisseurs

L'ensemble des actionnaires a accès à une information complète, transparente et claire, adaptée aux besoins de chacun et utile à une appréciation objective de la stratégie de croissance et des résultats du groupe. Cette politique de communication financière vise à assurer à l'ensemble des actionnaires une information en conformité avec les usages de place.

Une très large variété de documents publics dont ceux diffusés au titre de l'information réglementée couvre l'activité, la stratégie et l'information financière de la société et sont accessibles sur le site Internet de l'entreprise sous la rubrique Investisseurs, en français et en anglais. Une adresse e-mail (investors@erytech.com) est également dédiée aux investisseurs.

L'entreprise diffuse au titre de l'information réglementée les informations annuelles requises d'une société cotée. L'information financière est complétée par les informations périodiques et les communiqués de presse à destination de la communauté financière et plus largement du public qui concernent des sujets d'importance significative pour la compréhension de l'activité et de la stratégie de la société.

La réussite de l'augmentation de capital sous forme de placement privé d'un montant de 25,4 millions d'euros en date du 3 décembre 2015 atteste du rayonnement de la société non seulement sur le marché européen mais aussi sur le marché américain. Cette opération participe indirectement à la visibilité des sociétés françaises de biotechnologie et du savoir-faire régional en France et à l'étranger. Enfin, les fonds levés lors de cette augmentation de capital permettront notamment d'assurer :

- La poursuite du développement clinique de son produit ERY-ASP/GRASPA, en particulier pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) comme thérapie de première ligne en Europe et aux Etats-Unis et du lymphome non Hodgkinien;
- Le développement de nouveaux médicaments, avec notamment le lancement d'une étude de phase I pour son produit candidat, ERY-MET et l'incubation du programme de vaccination anti-tumoral ERY-VAX ;
- Le développement de la plateforme technologique ERYCAPS et d'autres programmes de développement pré-clinique.

Ces recherches biomédicales sont menées dans le but d'apporter une réponse adaptée à des besoins médicaux insatisfaits dans les indications qu'elles visent.

En 2015, ERYTECH Pharma a participé au salon Actionaria, qui s'est déroulé à Paris les 20 et 21 novembre 2015, pour aller à la rencontre investisseurs particuliers.

Relations avec ses partenaires

Au moins une fois par an, des comités de pilotage sont organisés entre la société et ses principaux partenaires, afin de discuter notamment de la stratégie comme de l'avancement des projets communs.

Actions de partenariat ou de mécénat

A travers ses actions de mécénat, ERYTECH Pharma soutient des associations et projets dans les domaines de la santé, et notamment dans la lutte contre le cancer. Leurs points communs : cohérence avec nos valeurs et notre volonté de fort ancrage territorial.

Ainsi, au cours de l'année 2015, l'entreprise a renouvelé sa convention avec l'association Laurette Fugain. A ce titre, ses salariés ont soutenu les journées nationales contre la leucémie organisées les 28 et 29 mars 2015 en distribuant plusieurs tirelignes.

Egalement, à l'occasion de la 7ème édition de la course Run In Lyon, organisée le 4 octobre 2015, 15 salariés d'ERYTECH Pharma ont participé à l'épreuve des 10 kilomètres en arborant sur leur maillot le soutien de la société à cette association.

ERYTECH soutient
les **JOURNÉES NATIONALES CONTRE LA LEUCÉMIE**.
Rejoignez le mouvement,
et faites un don pour soutenir la recherche médicale.
PARCE QU'ENSEMBLE, NOUS SOMMES PLUS FORTS.
Merci !

JE
DONNE
TU
CHERCHES
ILS
GUÉRISSENT

*Si tu donnes
t'es au top !*

Enzo

28 et 29 mars 2015
JOURNÉES NATIONALES
CONTRE LA LEUCÉMIE

Enzo et Vanessa Demouy



Pour vos dons RDV sur www.contrelaleucemie.org

c) Sous-traitance et fournisseurs

ERYTECH Pharma, souhaitant partager ses valeurs avec ses fournisseurs et sous-traitants, favorise des collaborations régulières, dans la mesure du possible, afin de construire des relations client-fournisseur, ou client-sous-traitant de confiance. Cet aspect est renforcé par le caractère stratégique de certains fournisseurs. Ainsi, les enjeux autour des relations fournisseurs stratégiques permettent un dialogue plus étroit. Le contrat de ces fournisseurs est suivi spécifiquement en interne par des équipes dédiées avec un interlocuteur unique identifié.

La société dispose également d'une procédure de sélection et suivi des fournisseurs dans le cadre de ses relations d'affaires avec des fournisseurs pour certains critiques (essais cliniques, essais non-cliniques, pharmacovigilance et fournisseurs de l'unité de production). Compte tenu des aspects réglementaires des activités de l'entreprise, la plupart des prestataires et fournisseurs doivent également obéir aux Bonnes Pratiques de Laboratoire et/ou Cliniques et/ou de Fabrication.

ERYTECH Pharma s'engage à appliquer les principes de la RSE à ses achats en sélectionnant des biens et des services produits et délivrés dans le respect de principes environnementaux, sociaux et éthiques rigoureux. Nous poursuivons notre implication dans le suivi de critères RSE auprès des fournisseurs, tel que le précise notre procédure interne, en privilégiant les fournisseurs disposant d'une politique RSE conforme aux exigences de Grenelle II lors de la présélection à prestation égale. En effet, ERYTECH Pharma interroge ses fournisseurs à travers son questionnaire d'évaluation, afin de connaître la démarche RSE engagée par ses partenaires.

Les procédures de la société prévoient des audits fournisseurs, en fonction des typologies d'achats (fournisseur de l'établissement pharmaceutique, nouveau fournisseur, criticité...) ainsi que des audits de suivi. En revanche, les audits fournisseurs n'intègrent pas les aspects RSE compte tenu de la structure du marché amont.

e) Loyauté des pratiques

Différentes politiques sont mises en œuvre pour renforcer l'approche éthique :

- Politique achats :
 - ✓ Limitation des autorisations d'engagement des marchés à 20.000 € HT. Au-delà, le recours à une autorisation du département qualité est obligatoire,
 - ✓ Séparation des tâches pour les règlements,
 - ✓ Barrières logicielles et traçabilité.
- Guide relatif à la prévention des manquements et délits d'initiés ;
- Procédure de gestion des relations de santé visant au respect de la « loi Bertrand » ;
- Procédure de gestion des traitements de données personnelles et désignation d'un correspondant informatique et libertés le 29 août 2014 ;
- Charte voyage : indiquant les règles applicables aux déplacements professionnels.

e) Mesures en faveur de santé et de la sécurité des patients

Au stade actuel de son développement, aucun des médicaments en cours de développement par la société ne fait l'objet aujourd'hui d'une commercialisation ou d'autorisation de mise sur le marché. Le développement de médicaments est fortement encadré par une réglementation stricte. Les différentes phases du développement de médicaments imposent au préalable des essais sur l'animal (développement préclinique) puis sur l'homme (développement clinique). Chacune des phases de développement fait l'objet d'une autorisation préalable délivrée par les autorités de tutelle et accord des comités d'éthique.

Dans le cadre des activités de recherche et développement, la société met en œuvre des études précliniques dans un cadre strict. Pour ces phases, la société peut recourir à des prestataires qui procèdent à des expérimentations animales. Ces derniers sont soumis à une procédure nationale relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques conformément au Décret n° 2013-118 du 1^{er} février 2013 qui prévoit notamment l'obligation d'obtenir une autorisation préalable à la réalisation de tout projet comportant l'exécution d'une ou plusieurs procédures expérimentales utilisant des animaux.

f) Autres actions engagées en faveur des droits de l'homme

La société n'a entrepris aucune action supplémentaire en faveur des droits de l'Homme.



erytech



Impression : **RR DONNELLEY**

Crédit photo : Shilova Ekaterina/Shutterstock.com

