



erytech

Société anonyme au capital de 1 794 003,50 euros
Siège Social : Bâtiment Adénine
60 Avenue Rockefeller
69008 LYON
479 560 013 RCS LYON

DOCUMENT DE REFERENCE 2017

CONTENANT LE

RAPPORT FINANCIER ANNUEL

ET LE RAPPORT DE GESTION



AUTORITÉ
DES MARCHÉS FINANCIERS

Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 24 avril 2018, conformément à l'article 212-13 de son règlement général. Il pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF.

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

Des exemplaires du présent document de référence (le « 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 MATIÈRES

INTRODUCTION	9
Profil	9
Modèle de développement.....	9
Équipe dirigeante d'ERYTECH.....	11
1. PRESENTATION DU GROUPE	12
1.1 Présentation générale et historique	12
1.1.1 Présentation générale	12
1.1.2 Historique	14
1.1.3 Stratégie du Groupe	18
1.2 ERYCAPS, une plateforme technologique permettant de cibler de multiples indications.....	21
1.2.1 L'encapsulation d'agents thérapeutiques dans les globules rouges.....	21
1.2.2 ERYCAPS, une plateforme technologique qui permet d'adresser des indications multiples	24
1.3 Indications ciblées par la Société et principaux développements.....	28
1.3.1 Eryaspase dans le traitement du cancer du pancréas et d'autres tumeurs solides.....	33
1.3.2 Eryaspase dans le traitement des leucémies aigües	38
1.3.3 Autres programmes thérapeutiques potentiels de la Société	47
1.4 Immobilier, approvisionnement et Production Industrielle	50
1.4.1 Approvisionnement en globules rouges	51
1.4.2 Approvisionnement en L-asparaginase.....	52
1.4.3 Procédé d'industrialisation	52
1.4.4 Commercialisation.....	52
1.5 Règlementations applicables au Groupe.....	52
1.5.1 Développement des produits biologiques aux États-Unis	53
1.5.2 Développement de médicaments dans l'Union européenne	60
1.5.3 Autres questions règlementaires françaises	64
1.5.4 Questions liées au remboursement des produits	69
1.6 Brevets, marques et autres droits de propriété intellectuelle	74
1.6.1 Brevets.....	74
1.6.2 Marques	82
1.6.3 Noms de domaine	85
1.7 Contrats importants	85
1.7.1 Contrats de partenariats et collaboratifs	85
1.7.2 Contrats de sous-traitance.....	89
2. FACTEURS DE RISQUES	91
2.1 Risques opérationnels	91
2.1.1 Risques liés au développement des produits	91
2.1.2 Eryaspase/GRASPA®, le produit phare d'ERYTECH, pourrait présenter certains risques qui existent dans le cadre d'une transfusion sanguine.....	94
2.1.3 Risques liés à la production	95
2.1.4 Le succès commercial des produits de la Société n'est pas garanti.....	97

2.1.5	La Société dispose d'une expérience limitée de la vente, du marketing et de la distribution.	98
2.1.6	Risques liés à sa capacité de pénétration des marchés étrangers.....	99
2.1.7	La commercialisation de GRASPA® dans 38 pays européens et en Israël est largement dépendante d'Orphan Europe (groupe Recordati) et Teva.	100
2.1.8	Eryaspase/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.	102
2.1.9	Risque d'échec du développement de sa plateforme ERYCAPS.....	103
2.1.10	La perte de certaines collaborations scientifiques pourrait gêner le développement de la Société.....	103
2.1.11	Un administrateur pourrait être en conflit d'intérêt et porter préjudice à la Société.	103
2.1.12	Risques de dépendance vis-à-vis de sous-traitants et de fournisseurs de matières premières-clefs	104
2.1.13	Risques liés à l'hygiène, la sécurité et à l'environnement.....	106
2.2	Risques stratégiques	106
2.2.1	La Société pourrait perdre des collaborateurs clefs et ne pas être en mesure d'attirer de nouvelles personnes qualifiées.....	106
2.2.2	Risques liés à la non-atteinte d'objectifs clefs.....	107
2.2.3	Risques liés à la gestion de la croissance.....	108
2.2.4	Des solutions concurrentes directes ou indirectes pourraient freiner le développement de la Société ou rendre obsolète ses produits.	109
2.2.5	La Société pourrait ne pas être en mesure de protéger la confidentialité de ses informations et/ou de son savoir-faire.	111
2.2.6	ERYTECH pourrait être la cible d'attaques informatiques.	111
2.2.7	ERYTECH pourrait être victime d'espionnage industriel.....	112
2.2.8	La Société ne peut garantir la propriété intellectuelle liée aux technologies qui appartiennent à des tiers et qu'elle utilise.....	112
2.2.9	Risques liés à la propriété intellectuelle	113
2.3	Risques juridiques et réglementaires	116
2.3.1	Risques liés à l'environnement réglementaire.....	116
2.3.2	La collecte d'échantillons humains est strictement encadrée	120
2.3.3	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	121
2.3.4	Le maintien des statuts requis pour fabriquer et commercialiser les produits de la Société est incertain.....	121
2.3.5	Risques liés aux règles de <i>compliance</i> et de <i>reporting</i> américaines.....	122
2.3.6	La responsabilité de la Société et/ou de sa filiale peut être engagée en cas de dommage généré par l'un de ses produits	123
2.3.7	Faits exceptionnels et litiges.....	123
2.3.8	Procédures judiciaires et d'arbitrage	124
2.4	Risques financiers.....	124
2.4.1	Le Groupe a un historique de pertes d'exploitation, pertes qui pourraient perdurer	124
2.4.2	Le Groupe pourrait avoir besoin de renforcer ses fonds propres ou de recourir à des financements complémentaires afin d'assurer son développement.....	125
2.4.3	Risque de crise financière majeure	126

2.4.4	Risque de dilution.....	126
2.4.5	Risques sociaux et fiscaux.....	127
2.4.6	Risques de marché.....	129
2.4.7	Risque de volatilité.....	131
2.5	Assurance, couverture et gestion des risques.....	132
3.	GOVERNEMENT D'ENTREPRISE.....	136
3.1	Rapport du Conseil d'administration sur le Gouvernement d'Entreprise.....	136
3.1.1	Gouvernance de la Société.....	136
3.1.2	Rémunérations et avantages.....	161
3.2	Opérations avec les apparentés.....	177
3.2.1	Opérations intra-groupe.....	177
3.2.2	Opérations avec les apparentés : rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées – Exercice clos le 31 décembre 2017.....	178
3.3	Participation des salariés de la Société non mandataires sociaux.....	187
4.	RESPONSABILITE SOCIALE, ENVIRONNEMENTALE ET SOCIETALE.....	190
4.1	Contribution d'ERYTECH en matière de développement durable.....	190
4.2	Informations sociales.....	191
4.2.1	Contribution d'ERYTECH en matière de développement durable.....	191
4.2.2	Emploi et Responsabilité Sociale.....	192
4.3	Informations environnementales.....	199
4.3.1	Politique générale en matière environnementale.....	200
4.3.2	Economie circulaire.....	201
4.3.3	Changement climatique : postes significatifs d'émissions de gaz à effet de serre.....	202
4.4	Informations sociétales.....	203
4.4.1	Impact territorial, économique et social de l'activité de l'entreprise.....	203
4.4.2	Relations avec les parties prenantes.....	204
4.4.3	Sous-traitance et fournisseurs.....	205
4.4.4	Loyauté des pratiques.....	206
4.4.5	Mesures en faveur de santé et de la sécurité des patients.....	206
4.4.6	Autres actions engagées en faveur des droits de l'homme.....	207
5.	INFORMATIONS FINANCIERES ET COMPTABLES.....	208
5.1	Principales informations financières et comptables.....	208
5.2	Examen du résultat et de la situation financière.....	209
5.2.1	Examen du résultat et de la situation financière.....	209
5.2.2	Trésorerie et capitaux.....	218
5.2.3	Investissements.....	222
5.2.4	Exposé sur les résultats économiques et financiers (comptes sociaux selon les normes comptables françaises).....	222
5.3	Comptes consolidés établis en norme IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2017.....	224
5.4	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2017.....	271
5.5	Comptes sociaux établis (normes françaises) pour l'exercice clos le 31 décembre 2017.....	278

5.6	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis pour l'exercice clos le 31 décembre 2017	311
5.7	Autres informations financières et comptables.....	316
5.7.1	Dates des dernières informations financières	316
5.7.2	Changement significatif de la situation financière ou commerciale.....	316
5.7.3	Tendance connue, incertitude, demande d'engagement ou évènement raisonnable susceptible d'influer sur les perspectives de la Société	316
5.7.4	Prévisions ou estimations de bénéfice	316
5.7.5	Tableau des résultats des cinq derniers exercices (société ERYTECH Pharma S.A., comptes sociaux selon les normes comptables françaises).....	316
5.7.6	Politique de distribution des dividendes	317
5.7.7	Affectation du résultat	317
5.7.8	Dépenses somptuaires et charges non déductibles fiscalement	317
5.7.9	Information sur les délais de paiement	317
5.8	Principales caractéristiques des procédures de contrôle interne et de gestion des risques au sein de la Société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information financière et comptable.....	319
5.9	Evaluations réalisées dans le cadre du Sarbannes-Oxley Act.....	323
6.	AUTRES INFORMATIONS SUR LA SOCIETE.....	326
6.1	Fiche d'identification.....	326
6.1.1	Raison sociale, nom commercial et siège social de la Société	326
6.1.2	Lieu et numéro d'enregistrement de la Société	326
6.1.3	Date de constitution, durée et transformation de la Société	326
6.1.4	Forme juridique de la Société et législation applicable	326
6.1.5	Exercice social.....	326
6.1.6	Organigramme	326
6.2	Statuts	327
6.2.1	Objet social (article 3 des statuts).....	327
6.2.2	Administration et direction générale (articles 17 à 24 des statuts).....	328
6.2.3	Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions (articles 9 à 16 des statuts).....	333
6.2.4	Actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires.....	336
6.2.5	Assemblées générales (articles 26 à 30 des statuts).....	336
6.2.6	Clauses statutaires susceptibles d'avoir une incidence sur la survenance d'un changement de contrôle	339
6.2.7	Franchissement de seuil statutaire	339
6.2.8	Stipulations particulières régissant les modifications du capital social	339
6.3	Capital.....	339
6.3.1	Montant du capital souscrit.....	339
6.3.2	Actions non représentatives du capital	339
6.3.3	Acquisition par la Société de ses propres actions	339
6.3.4	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	341
6.3.5	Autres titres donnant accès au capital.....	341

6.3.6	Capital autorisé non émis	341
6.3.7	Capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option	341
6.3.8	Évolution du capital social	341
6.3.9	Évolution du titre	343
6.4	Actionnariat	344
6.4.1	Répartition du capital et des droits de vote.....	344
6.4.2	Actionnaires significatifs non représentés au Conseil d'administration.....	347
6.4.3	Droits de vote des actionnaires	347
6.4.4	Contrôle de la Société.....	348
6.5	Personnes responsables.....	348
6.5.1	Responsable du document de référence.....	348
6.5.2	Attestation de la personne responsable.....	349
6.5.3	Responsables de l'information financière	349
6.6	Commissaires aux comptes	349
6.6.1	Commissaires aux comptes titulaires	349
6.6.2	Commissaires aux comptes suppléants.....	350
6.6.3	Attestation des honoraires versés aux contrôleurs légaux	350
6.7	Documents accessibles au public	351
T	TABLES DE CONCORDANCES.....	353
G	GLOSSAIRE.....	361

NOTE

Dans le Document de Référence, les termes « ERYTECH », 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, Suite 1150, 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 2017 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 Document de Référence :

- au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2016, les comptes consolidés, les comptes sociaux ainsi que les rapports des commissaires aux comptes y afférents, figurant au chapitre 5 du Document de Référence 2016 déposé le 31 mars 2017 auprès de l'Autorité des marchés financiers (« AMF ») sous le n° D. 17-0283 ;
- au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015, les comptes consolidés, les comptes sociaux ainsi que les rapports des commissaires aux comptes y afférents, figurant au chapitre 20 du Document de Référence 2015 enregistré le 29 avril 2016 par l'AMF sous le n° R. 16-039 ;
- les informations financières clefs et l'examen de la situation financière et du résultat de la Société figurant au chapitre 5 du Document de Référence 2016 déposé auprès de l'AMF le 31 mars 2017 sous le n° D. 17-0283.

Les documents de référence 2014, 2015 et 2016 sont consultables sur les sites Internet d'ERYTECH (www.erytech.com) et de l'AMF (<http://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 Document de Référence figure en annexe G.

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'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 2 « Facteurs de risques » du 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.

INTRODUCTION

Profil

ERYTECH est une société biopharmaceutique en stade clinique avancé, qui développe des thérapies innovantes pour des formes graves de cancer et les maladies orphelines.

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.

Pour étendre le champ d'application de notre plateforme ERYCAPS, dont la technologie repose sur l'encapsulation d'agents thérapeutiques au sein des érythrocytes, les globules rouges, nous développons un pipeline de produits s'adressant à des marchés pour lesquels les besoins médicaux restent insatisfaits. Notre objectif est de rapidement avancer le développement d'eryaspase pour le traitement du cancer du pancréas aux Etats-Unis et en Europe, étendre l'utilisation d'eryaspase dans le traitement d'autres indications de tumeurs solides ; et terminer le développement d'eryaspase dans la Leucémie Aigüe Lymphoblastique (« LAL ») en obtenant une autorisation de mise sur le marché.

Modèle de développement

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 graves de cancer et autres maladies orphelines.

Notre Stratégie

Finaliser le développement de notre principal produit GRASPA / eryaspase dans le cancer du pancréas et dans d'autres tumeurs solides, notamment le cancer du sein triple négatif, 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 des formes graves et d'autres maladies orphelines.

Nos Valeurs

Les piliers de la Société se déclinent autour des valeurs suivantes, qui sont issues d'une réflexion collective menée en 2015 :

- Vision, innovation et entrepreneuriat
- Excellence, engagement et responsabilité
- Communication et ouverture d'esprit
- Travail d'équipe
- Épanouissement personnel

Équipe dirigeante d'ERYTECH



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 (USA).



Jérôme BAILLY

Directeur Général Délégué et Pharmacien Responsable et Directeur des Opérations Pharmaceutiques. Avant de rejoindre la société en 2007, Jérôme était Responsable AQ / Production au sein de Skyepharm 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.



Éric 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 et Directeur général de la filiale française du groupe, Directeur financier et Directeur des systèmes d'information d'un leader français des maisons de retraite et des établissements de soins de suite, et Directeur financier et Directeur juridique d'une grande société d'assurances française. Il a débuté sa carrière en qualité de contrôleur financier au sein du Groupe Michelin. Eric 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.



Jean-Sébastien CLEIFTIE

Directeur *Business Development*. Jean-Sébastien Cleiftie compte plus de 15 années d'expérience en développement de médicaments, capital-risque et *business development* et *licensing*, aux États-Unis et en Europe notamment en tant qu'*Associate Vice-President, Global Business Development & Licensing* chez Sanofi à Paris, Directeur de Participations chez Innovent Partners. Jean-Sébastien Cleiftie est titulaire d'un DEA en Immunologie, d'une Maîtrise Sciences Biologiques et Médicales de l'Université Paris V, et d'un MBA de l'Université de Cornell aux États-Unis.



Alexander SCHEER

Directeur Scientifique. Alexander Scheer compte plus de 15 années d'expérience en recherche et développement (R&D) dans le secteur des sciences de la vie notamment en tant que Directeur de la recherche du groupe Pierre Fabre, où il travaillait principalement dans les domaines de l'oncologie et du système nerveux central, *Director Global Research Informatics & Knowledge Management R&D* et *Project Leader Neglected Diseases* chez Merck Serono en Suisse et *Head of Molecular Screening and Cellular Pharmacology Department, Group Leader of Biochemical Pharmacology* et *Research Scientist* chez Serono. Alexander Scheer est titulaire d'une maîtrise de biologie et d'un master de chimie de l'Université de Gottingen en Allemagne, ainsi que d'un doctorat en chimie et biochimie du Centre allemand de recherche contre le cancer.

1. PRESENTATION DU GROUPE

1.1 PRESENTATION GENERALE ET HISTORIQUE

1.1.1 Présentation générale

ERYTECH a été fondée en 2004 pour développer et mettre sur le marché des thérapies innovantes pour les leucémies aigües et autres formes graves de cancer 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 développement du produit phare d'ERYTECH, eryaspase¹, issu de sa plateforme technologique ERYCAPS, vise à adresser le traitement de certaines tumeurs solides, telle que le cancer du pancréas et de la LAL dont la prolifération est rapide et qui nécessite un traitement urgent, ainsi que d'autres tumeurs solides. A la suite des résultats positifs obtenus dans l'essai clinique de Phase II pour le traitement en seconde ligne des patients atteints du cancer du pancréas et des discussions menées par la Société avec la FDA (*Food and Drug Administration*) en octobre 2017 et du retour reçu de la part du comité des médicaments à usage humain (« CHMP ») en février 2018, la Société se prépare à lancer dans le courant du 3^{ème} trimestre 2018, la Phase III d'eryaspase pour le traitement en seconde ligne des patients atteints du cancer du pancréas. De même, en fonction des discussions avec les autorités réglementaires américaines et européennes, la Société pourrait initier la Phase Pivot chez les patients atteints de la LAL en première ligne d'ici la fin du 3^{ème} trimestre 2018. La Société prépare également le lancement d'études de preuve de concept pour le traitement en première ligne du cancer métastatique du pancréas et pour le traitement d'autres tumeurs solides, en commençant par le cancer du sein triple négatif (« CSTN »). La Société a soumis à l'Agence Européenne des médicaments (« EMA ») une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché (« AMM ») d'eryaspase pour les patients atteints de la LAL en rechute et réfractaire au mois d'octobre 2017.

Eryaspase, développé sur la base de la technologie appartenant à ERYTECH, consiste en une enzyme, la L-asparaginase, encapsulée dans des globules rouges et permettant d'affamer les tumeurs. Eryaspase/GRASPA® dispose de résultats cliniques convaincants obtenus à l'issue de plusieurs essais cliniques. L'enzyme L-asparaginase possède la propriété de pouvoir supprimer l'approvisionnement des cellules tumorales en asparagine, une substance naturellement présente dans le sang qui leur est indispensable pour leur croissance.

Grâce à l'encapsulation de la L-asparaginase dans le globule rouge sur la base de sa plateforme ERYCAPS, eryaspase dispose d'un positionnement unique pour fournir une solution à l'important besoin médical non satisfait de ces patients fragiles. En effet, les traitements existants à base de L-asparaginase sous forme libre présentent des effets secondaires importants et ne peuvent être tolérés

¹ Nommé GRASPA® en Europe et Israël. GRASPA® est le nom de marque, approuvé en Europe, pour eryaspase. 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.

par des patients fragiles. Ainsi, si l'efficacité de ces traitements a été démontrée chez les enfants², les cliniciens ne peuvent les administrer à la plupart des patients adultes et seniors.

La technologie d'encapsulation élaborée par la Société permet d'offrir une alternative efficace aux autres traitements à base de L-asparaginase avec un profil de tolérance considérablement amélioré. En effet, la membrane du globule rouge diminue les réactions du système immunitaire du patient contre la L-asparaginase, protège le patient contre la toxicité de la L-asparaginase et dans le même temps permet d'éviter que le système immunitaire neutralise la L-asparaginase, ce qui aurait pour effet d'entraîner 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.

Eryaspase a ainsi le potentiel de devenir un médicament de référence dans le traitement du cancer du pancréas, d'autres tumeurs solides et de la LAL en permettant aux patients fragiles qui n'ont pas aujourd'hui la possibilité, en raison de leur état de santé général et des effets secondaires induits, d'être traités avec de la L-asparaginase sous forme libre, et qui de ce fait ont des chances de survie réduites.

En parallèle de ses produits candidats basés sur un traitement à la L-asparaginase, la Société estime que sa plateforme ERYCAPS dispose d'un éventail d'applications large et pourrait être utilisée pour encapsuler dans des globules rouges divers agents thérapeutiques pour lesquels une activité thérapeutique à longue circulation ou un ciblage rapide et spécifique est souhaité. En parallèle d'eryaspase, ERYTECH développe aussi erymethionase, consistant en l'encapsulation de méthionine- γ -lyase (MGL) dans les globules rouges afin d'affamer les tumeurs.

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, respectivement via ses produits candidats ERYMMUNE et ERYZYME, des vaccins contre le cancer et des thérapies de substitution d'enzymes.

La Société cherche à maximiser la valeur de sa plateforme technologique ERYCAPS en combinant le développement de ses capacités internes et la mise en place de partenariats de recherche et développement et de distribution. À cet égard, ERYTECH a signé en novembre 2012 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 eryaspase sous le nom de marque GRASPA®, dans 38 pays européens. Grâce à la mise en place de ce partenariat, GRASPA®, dans l'indication de la LAL et de la LAM 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®, dans la LAL en Israël. La Société conserve ses droits de commercialisation pour eryaspase dans le cancer du pancréas, au

² Environ 90 % des enfants atteints de LAL soignés avec un traitement à base de L-asparaginase en forme libre entrent en rémission et ont une probabilité de guérison importante.

niveau mondial. La Société dispose d'une unité de production basée à Lyon et qualifiée « Établissement Pharmaceutique » et « Établissement Exploitant », qui permet d'adresser ces marchés européen et israélien, et dispose également d'une unité de production à Philadelphie, aux États-Unis, actuellement utilisée pour les essais cliniques. Début 2018, la Société a lancé des initiatives visant à augmenter sa capacité de production grâce à l'ouverture d'une nouvelle unité de production aux États-Unis, en plus de l'unité de Philadelphie.

Dans la LAL, la Société estime que les capacités de production actuelles sont suffisantes pour couvrir les besoins des différents essais cliniques en cours et pour environ les deux premières années de commercialisation en Europe.

1.1.2 Historique

2004 ERYTECH naît de la rencontre entre les deux cofondateurs Dr Yann Godfrin et M. Pierre-Olivier Goineau en mars 2004.

Au cours de l'année 2004, ERYTECH :

- dépose son premier brevet sur la technologie d'encapsulation ; et
- obtient le statut de Jeune Entreprise Innovante.

2005 - Réalisation du premier essai clinique d'ERYTECH : une Phase I/II dans le traitement de la LAL avec GRASPA® est autorisée par l'AFSSAPS (devenue l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, ci-après « ANSM »).

2006 - Obtention de l'EMA de la classification de son produit en médicament (« *Medicinal Product* »), de sa première *Orphan Drug Designation* (« ODD ») pour GRASPA® dans le traitement de la LAL et du statut « SME » ; et

- levée de fonds de 12 millions d'euros auprès des actionnaires historiques, d'AGF Private Equity (devenu IDInvest Partners), Auriga Partners et Axa Private Equity.

2007 - Autorisation par les autorités sanitaires belges pour traiter des patients en Belgique dans le cadre de la Phase I/II déjà autorisée en France.

2008 - La Société se dote d'une unité de production et renforce ainsi sa maîtrise de sa technologie et ses coûts de production ; et

- Finalisation du recrutement pour l'étude clinique de Phase I/II débutée en 2006.

2009

Europe - L'unité de production d'ERYTECH obtient la classification « Établissement Pharmaceutique », validant son niveau de sécurité sanitaire conformément aux règles de l'EMA, et la certification ISO 9001:2008 ; et

- octroi par l'EMA d'un deuxième statut ODD à GRASPA® dans le cancer du pancréas et autorisation de l'AFSSAPS de débiter un essai clinique de Phase I.

USA - Signature de deux accords avec l'*American Red Cross* (« ARC »), la plus importante banque de sang au monde, d'un accord de fourniture de globules rouges issus de donneurs américains et d'un accord de sous-traitance prévoyant la mise à disposition de locaux cGMP (*current Good Manufacturing Practice*) basés à Philadelphie.

2010

- Europe** - Poursuite des trois études cliniques et recrutement du dernier patient de l'étude de Phase II dans le traitement avec GRASPA® des patients de plus de 55 ans atteints de LAL.
- USA** - Octroi par la FDA du statut ODD à GRASPA® dans le traitement de la LAL et signature d'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** - Recrutement du dernier patient de la Phase I dans le cancer du pancréas ; et
- conclusion de deux accords clés : un accord de partenariat avec le Groupe Teva pour commercialiser GRASPA® en Israël et un contrat de long terme de fourniture d'asparaginase avec le laboratoire pharmaceutique allemand medac GmbH (voir également la section 1.7 du Document de Référence).
- 2012**
- Gil Beyen, co-fondateur et directeur général de TiGenix pendant 12 ans, devient Président du Conseil de Surveillance en août. (voir également la section 3.1.1.2.2.2 du Document de Référence)
- Europe** - Obtention d'une aide de 7 millions d'euros dans le cadre du projet de recherche et développement TEDAC (voir la section 1.7.1 pour les modalités de ce contrat) ;
- l'unité de production obtient le statut « Établissement Exploitant » ; et
- conclusion d'un accord clé de partenariat avec Orphan Europe (groupe Recordati) pour le développement et la commercialisation de GRASPA® en Europe (voir également la section 1.7 du Document de Référence).
- 2013**
- Introduction en bourse de la Société le 30 avril 2013, sur le compartiment C du marché réglementé NYSE Euronext Paris, par la levée de 17,7 millions d'euros (hors frais d'émission)
- Europe** - Octroi par l'Union Européenne du statut de médicament orphelin à eryaspase/ GRASPA® dans la LAM ;
- autorisation par l'ANSM de commencer une étude de Phase Iib dans la LAM ;
- deux avis favorables sont rendus par le comité d'experts indépendants (*Data Safety Monitoring Board* ou « DSMB ») : le premier quant à la poursuite de l'essai clinique en Phase III de eryaspase/ GRASPA® chez l'adulte et l'enfant en rechute dans la LAL et le second quant à la poursuite de l'étude clinique de Phase Iib de eryaspase/ GRASPA® dans la LAM.
- USA** - l'USPTO délivre le brevet protégeant la technologie d'ERYTECH lui accordant une exclusivité jusqu'en 2029 avec une possibilité d'extension en 2034.
- 2014**
- Levée de trente millions d'euros et entrée de nouveaux actionnaires.
- Europe** - Lancement d'une étude de Phase II dans le cancer du pancréas avec son produit eryaspase ;
- autorisation de plusieurs pays européens pour l'étude LAM, permettant à ERYTECH d'élargir le recrutement de ses patients et obtention d'un deuxième avis positif du DBSM ;
- ajout d'un nouveau produit candidat « affameurs de tumeurs », erymethionase, à

son portefeuille en oncologie ; et

USA

- annonce des résultats de Phase III positifs pour son étude clinique avec eryaspase/GRASPA® dans le traitement de la LAL.

2015

- Ouverture des principaux centres de recrutements de patients de l'étude de Phase I/II (Chicago, Duke, Columbus) et traitement des premiers patients ; et
- délivrance d'un nouveau brevet aux Etats-Unis dans le domaine de l'asparaginase.
- propriété intellectuelle : renforcement du portefeuille de brevets aux Etats-Unis avec deux nouveaux brevets sont délivrés et deux brevets bénéficient de l'extension de leur durée de protection (« *Lysis/Resealing Process for Preparing Erythrocytes* » et « *Medicament for the Treatment of Cancer of the Pancreas* ») (voir la section 1.6.1 du Document de Référence) ;
- signature d'un accord de collaboration avec Invetech, leader dans l'ingénierie d'équipements médicaux et les systèmes d'automatisation, afin de développer la capacité de croissance de sa plateforme d'encapsulation et de production ERYCAPS (novembre) ;
- délivrance d'avis positifs :
 - deux avis positifs sur la tolérance du produit eryaspase pour la première cohorte de patients traités atteints de 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 (juin) ;
 - deux avis positifs du DSMB pour son *Expanded Access Program* dans la LAL (mai) et sur la tolérance du produit eryaspase dans l'étude de Phase II sur le cancer du pancréas, suite au traitement des 24 premiers patients (juillet) ;
- présentation des résultats :
 - présentation des résultats complets de Phase III de GRASPA® dans la LAL et le point sur la Phase IIb dans la LAM au congrès annuel de l'*American Association for Cancer Research* (AACR) à Philadelphie (Etats-Unis) en avril et des 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 en juin ;
 - présentation de données supplémentaires de l'étude pivot de Phase II/III avec GRASPA en décembre (en complément de celles qui supportaient déjà le bénéfice potentiel de GRASPA en combinaison avec une chimiothérapie dans le traitement de la LAL) ;
- soumission d'une demande d'AMM auprès de l'EMA pour GRASPA pour le traitement de patients atteints de LAL en septembre (retirée en novembre 2016) ;
- réalisation d'un placement privé en décembre d'environ 25,4 millions d'euros (hors frais d'émission) auprès d'investisseurs européens et américains.

2016

- propriété intellectuelle :
 - avis d'acceptation par l'Office Américain des Brevets et des Marques (« USPTO ») de la demande de brevet numéro 12/672,094 intitulée « *Composition and therapeutic anti-tumour vaccine* » (mars) et délivrance par l'USPTO du brevet « *Composition and Therapeutic Anti-tumor Vaccine* », couvrant l'utilisation de la plateforme propriétaire ERYCAPS pour le développement de produits d'immunothérapie (septembre) ;

- délivrance du brevet « *Medicament for the Treatment of Cancer of the Pancreas* » couvrant l'utilisation d'eryaspase (GRASPA®) pour le traitement du cancer du pancréas, a été délivré au Japon et en Corée du Sud (septembre) ;
- étude de Phase II sur le cancer du pancréas :
 - la Société a reçu du DSMB en janvier un avis positif sur le produit eryaspase dans l'étude de Phase II sur le cancer du pancréas, qui n'avait pas soulevé de problème de tolérance et d'innocuité ;
 - en septembre, la Société a annoncé avoir complété son processus de recrutement dans l'essai clinique de Phase II dans le cancer du pancréas;
- étude de Phase II dans la LAM : le 29 août 2016, la Société a annoncé avoir complété, en Europe, le recrutement prévu des 123 patients de l'essai clinique de Phase IIb dans la LAM. La Société a annoncé anticiper de publier certains résultats préliminaires à la mi-année 2017 ;
- étude de Phase I dans la LAL aux Etats-Unis et demande d'AMM en Europe :
 - traitement de la seconde cohorte de patients dans l'étude de Phase I aux Etats-Unis, la dose recommandée pour la Phase III devant ainsi être confirmée dans le courant de l'année 2017 ;
 - en mai 2016, la Société a annoncé avoir reçu de l'EMA un délai supplémentaire de 3 mois dans le cadre de l'instruction de sa demande d'AMM ;
 - en novembre 2016, annonce du retrait de la demande européenne d'AMM pour GRASPA dans la LAL, en vue d'une nouvelle soumission dans le courant du mois d'octobre 2017 ;
- ouverture des bureaux aux Etats-Unis à Cambridge, MA, et finalisation du recrutement de l'équipe américaine spécialisée dans les développements cliniques (septembre) ;
- développement de deux nouveaux produits candidats erymethionase et eryminase, et utilisation de la plateforme technologique ERYCAPS en immuno-oncologie et en thérapie par remplacement d'enzymes (novembre) ; et
- réalisation d'un placement privé de 10 millions d'euros auprès d'investisseurs américains et européens (décembre).
- nouvelles collaborations :
 - en mars, annonce d'une collaboration avec le *Fox Chase Cancer Center* pour avancer sa plateforme dans le domaine des maladies métaboliques rares ;
 - en juillet, annonce d'une collaboration avec la *Queen's University* au Canada pour avancer son produit candidat eryminase dans le traitement de maladies métaboliques rares ;
- étude de Phase II dans le cancer du pancréas :
 - en mars, annonce des résultats positifs de Phase IIb pour l'étude clinique avec eryaspase/GRASPA® en combinaison avec une chimiothérapie dans le traitement du cancer métastatique du pancréas. Présentation des résultats complets au mois de septembre et préparation du lancement de l'étude pivot de Phase III sur la base des échanges avec les autorités réglementaires aux Etats-Unis et en Europe ;

2017

- études de Phases II et III dans la LAL aux Etats-Unis et nouvelle demande d'AMM en Europe :
 - en avril, annonce du lancement dans les pays nordiques (NOPHO) d'une étude de Phase II initiée par des chercheurs, avec eryaspase dans LAL ;
 - en septembre, détermination de la dose recommandée pour une étude pivot de Phase III à partir de la Phase I aux États-Unis avec eryaspase dans le traitement en première ligne chez les adultes atteints de la LAL ;
 - en octobre, re-soumission de la demande d'autorisation de mise sur le marché européen d'eryaspase dans le traitement des patients en rechute d'une LAL ou atteints d'une LAL réfractaire (LAL R/R) ;
 - étude de Phase II dans la LAM :
 - en décembre, annonce des résultats négatifs de l'étude de Phase IIb avec eryaspase dans le traitement de la LAM ;
 - levées de fonds et cotation au Nasdaq :
 - en avril, réalisation d'un placement privé de 70,5 millions d'euros auprès d'investisseurs américains et européens ; et
 - en novembre, réalisation d'une offre globale de 144 millions de dollars par cotation de la Société sur le Nasdaq aux Etats-Unis.
- 2018**
- sélection d'une nouvelle indication clinique dans les tumeurs solides :
 - en février, annonce de la sélection du cancer du sein triple négatif comme prochaine indication pour eryaspase : étude clinique de Phase II en cours de préparation et recrutement des premiers patients attendus au 3^{ème} trimestre 2018

1.1.3 Stratégie du Groupe

L'objectif de la Société est de devenir un 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 graves de cancers et maladies orphelines. Les éléments clés de cette stratégie sont listés ci-après et seront mis en œuvre au rythme des résultats de développements précliniques ou cliniques et de l'obtention des financements nécessaires.

- **Progresser rapidement dans le développement clinique d'eryaspase dans le cancer du pancréas aux États-Unis et en Europe**

La Société a annoncé en mars 2017 des résultats préliminaires positifs de l'étude Phase IIb qu'elle a conduite pour le traitement en seconde ligne des patients atteints du cancer métastatique du pancréas et a présenté à l'occasion du Congrès 2017 de l'ESMO les résultats complets positifs de cet essai. A la suite des discussions menées par la Société avec la FDA en octobre 2017 et du retour reçu de la part du CHMP en février 2018, la Société se prépare à lancer une étude clinique de Phase III pour le traitement en seconde ligne du cancer métastatique du pancréas aux États-Unis et en Europe dans le courant du 3^{ème} trimestre 2018. L'étude de Phase III proposée évaluera eryaspase en combinaison avec une chimiothérapie, chez environ 500 patients aux Etats-Unis et en Europe. Le critère d'évaluation principal sera la survie globale, et le recrutement du premier patient est attendu au troisième trimestre 2018.

La Société envisage également de préparer le lancement d'études de preuve de concept de Phase II dans le traitement en première ligne du cancer du pancréas et dans d'autres indications du cancer du pancréas d'ici la fin du premier trimestre 2019.

- **Poursuivre le développement d'eryaspase pour le traitement dans d'autres formes de tumeurs solides, notamment le cancer du sein triple négatif**

La Société s'appuie sur les études cliniques déjà menées en Europe et s'appuiera également sur les études cliniques qui seront lancées aux États-Unis afin de conduire d'autres études cliniques et demander les autorisations réglementaires nécessaires pour eryaspase aux États-Unis et en Europe, pour le traitement d'autres indications de tumeurs solides.

En février 2018, la Société a annoncé la sélection du CSTN en tant que prochaine indication cible pour l'extension du potentiel de traitement d'eryaspase. Elle envisage de lancer une étude de preuve de concept de Phase II dans cette indication et espère recruter le premier patient de cette étude au 3^{ème} trimestre 2018.

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

En Europe, la Société a finalisé trois études cliniques dans la LAL, dont une étude de Phase II/III, chez des adultes et enfants atteints de la LAL en rechute et une étude de Phase II chez des patients atteints en première ligne de la LAL âgés de plus de 55 ans. La Société évalue le potentiel d'élargir la recommandation et l'utilisation d'eryaspase au traitement des patients atteints de la LAL en première ligne, en fonction de ses discussions avec les autorités réglementaires américaines et européennes. Pour les patients adultes et pédiatriques en rechute atteints de LAL et les patients adultes et pédiatriques atteints de LAL avec une hypersensibilité à l'asparagine, la Société a soumis à l'EMA une nouvelle demande d'AMM pour GRASPA en tant que traitement, en combinaison avec de la chimiothérapie au mois d'octobre 2017 et attend le retour du CHMP d'ici la fin de l'année 2018. Le dossier de re-soumission incluait les résultats des études de Phase II/III menées sur des patients enfants et adultes souffrant de la LAL en rechute ou réfractaire ainsi que des données complémentaires destinées à répondre aux questions en suspens du CHMP.

Les États-Unis représentent un marché quasiment équivalent à celui de l'Europe pour les indications visées par la Société et constitue pour eryaspase la poursuite naturelle de son développement. La Société y a initié le lancement de l'essai clinique de Phase I chez les patients adultes atteints de LAL en première ligne et a traité la seconde cohorte de patients en 2016. A partir de la Phase I, la Société a déterminé, en septembre 2017, la dose recommandée pour une étude de Phase III dans le traitement en première ligne des patients atteints de la LAL et prévoit de discuter avec la FDA au 2^{ème} trimestre 2018 de ses futurs plans de développement dans cette indication.

En fonction des discussions avec les autorités réglementaires américaines et européennes, la Société pourrait initier la Phase Pivot chez les patients atteints de la LAL en première ligne d'ici la fin du 3^{ème} trimestre 2018.

- **Optimiser la plateforme ERYCAPS pour développer de nouveaux médicaments innovants ciblant des formes graves de cancers et des maladies orphelines**

En plus de la L-asparaginase, le principe actif contenu dans eryaspase, la Société a pour objectif de renforcer le large champ d'application de sa plateforme ERYCAPS afin de développer de nouveaux produits candidats utilisant d'autres substances thérapeutiques. Sur la base de ses recherches précliniques, la Société a identifié deux autres enzymes, la méthionine- γ -lyase (MGL) et l'arginine déiminase (ADI), qui peuvent être encapsulées dans des globules rouges afin d'affamer les tumeurs. La Société prévoit de lancer d'ici la fin de l'année 2018 une étude clinique de Phase I en Europe de son produit candidat erymethionase auprès de patients atteints de cancer, afin d'évaluer la sécurité d'administration de la MGL.

En plus des approches visant le métabolisme des tumeurs, la Société envisage aussi d'étendre son portefeuille de produits pour intégrer d'autres approches thérapeutiques comme la vaccination contre le cancer (produit candidat ERYMMUNE) et des traitements de substitution enzymatique (produit candidat ERYZYME). 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 ERYCAPS et des produits candidats en résultant.

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

La Société cherche à maximiser la valeur de sa plateforme technologique propriétaire grâce à la combinaison d'un développement en interne et de la mise en place de partenariats dans la recherche et développement et de distribution. Dans certains cas, la Société pourra décider de continuer les activités de recherche et 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 produits candidats pour des indications et territoires spécifiques.

À cet égard, ERYTECH a conclu deux accords de partenariats majeurs pour la commercialisation, en cas d'AMM en Europe, de GRASPA® dans 38 pays européens avec Orphan Europe (Groupe Recordati) et en Israël avec Teva. Ces deux partenaires disposent de capacités commerciales reconnues et pourront promouvoir efficacement GRASPA® sur leurs territoires respectifs (voir la section 1.7 du Document de Référence).

A l'exception de ces partenariats de distribution dans la LAL et dans la LAM en Europe (pour Orphan Europe) et dans la LAL en Israël (pour Teva), la Société conserve à ce jour tous les droits de commercialisation et évalue plusieurs stratégies de commercialisation pour chaque produit candidat ou chaque indication. Ces stratégies pourraient consister en un développement interne d'une unité de gestion des ventes et de distribution ou la conclusion de partenariats avec des tiers pour la distribution des produits approuvés.

La Société pourrait également explorer d'autres options de commercialisation de ses produits candidats, notamment le co-développement des licences, la concession de sous-licence à des tiers ou la création de plusieurs sociétés par le biais de scissions.

1.2 ERYCAPS, UNE PLATEFORME TECHNOLOGIQUE PERMETTANT DE CIBLER DE MULTIPLES INDICATIONS

ERYCAPS, la technologie propriétaire d'ERYTECH repose sur l'encapsulation de substances thérapeutiques dans les globules rouges, également appelés érythrocytes. Cette technologie d'encapsulation dans les globules rouges présente de nombreux avantages par rapport à d'autres techniques d'administration. La Société a identifié plusieurs substances thérapeutiques pouvant être encapsulées dans les globules rouges et susceptibles d'affamer les tumeurs et notamment la L-asparaginase, la méthioninase (MGL) et l'arginine deiminase (ADI). Le produit phare de la Société, eryaspase, consiste ainsi en l'encapsulation de la L-asparaginase dans les globules rouges grâce à la technologie ERYCAPS.

1.2.1 L'encapsulation d'agents thérapeutiques dans les globules rouges

La technologie ERYCAPS repose sur l'encapsulation de molécules thérapeutiques dans les globules rouges permettant ainsi un profil de tolérance et de sécurité amélioré et une efficacité thérapeutique optimisée.

1.2.1.1 Les globules rouges comme vecteurs d'agents thérapeutiques

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.

L'administration de substances thérapeutiques encapsulées dans les globules rouges présente les avantages suivants :

- l'administration des globules rouges est totalement maîtrisée et contrôlée par le personnel hospitalier ;
- les globules rouges représentent un véhicule biocompatible, d'une durée de demi-vie dans l'organisme d'environ un mois et dont l'élimination par les cellules du système réticuloendothéliale est bien connue ; et
- la membrane du globule rouge protège son contenu du milieu extérieur, c'est-à-dire l'organisme, de la toxicité directe du principe actif, et vice versa. Ainsi, 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, résultant ainsi en une diminution des effets secondaires.

Ces différents éléments permettent l'augmentation de l'index thérapeutique (l'efficacité pondérée par la toxicité). À titre d'exemple, dans le cas de l'asparaginase, pour un niveau donné d'efficacité, les patients reçoivent une dose dix fois inférieure si celle-ci est encapsulée par la technologie d'ERYTECH.

Par ailleurs, sur la base des études précliniques et de la première expérience clinique de la Société dans la sphère de l'hémo-oncologie, la Société estime qu'une variété d'autres molécules thérapeutiques que la L-asparaginase, notamment la MGL, peuvent être encapsulées dans des globules rouges afin

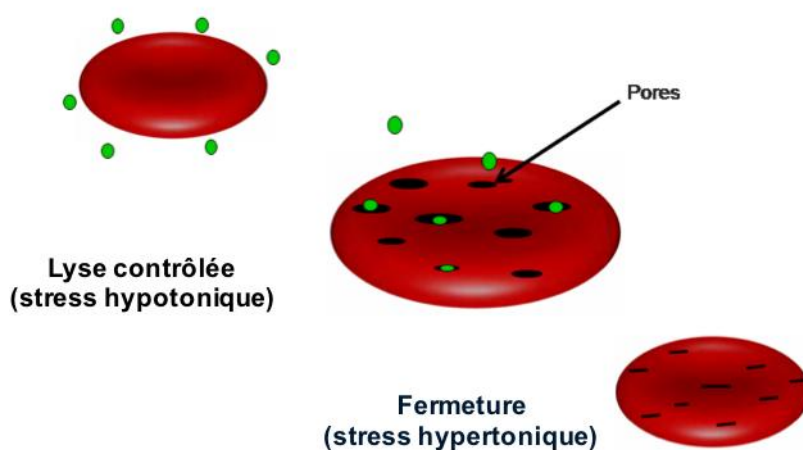
d'affamer les cellules cancéreuses, à la fois dans le cas de cancers du sang ou de tumeurs solides (*voir la section 1.2.2. du Document de Référence*).

1.2.1.2 Procédé d'encapsulation

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 1 kDalton) 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.

Figure 1. 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.

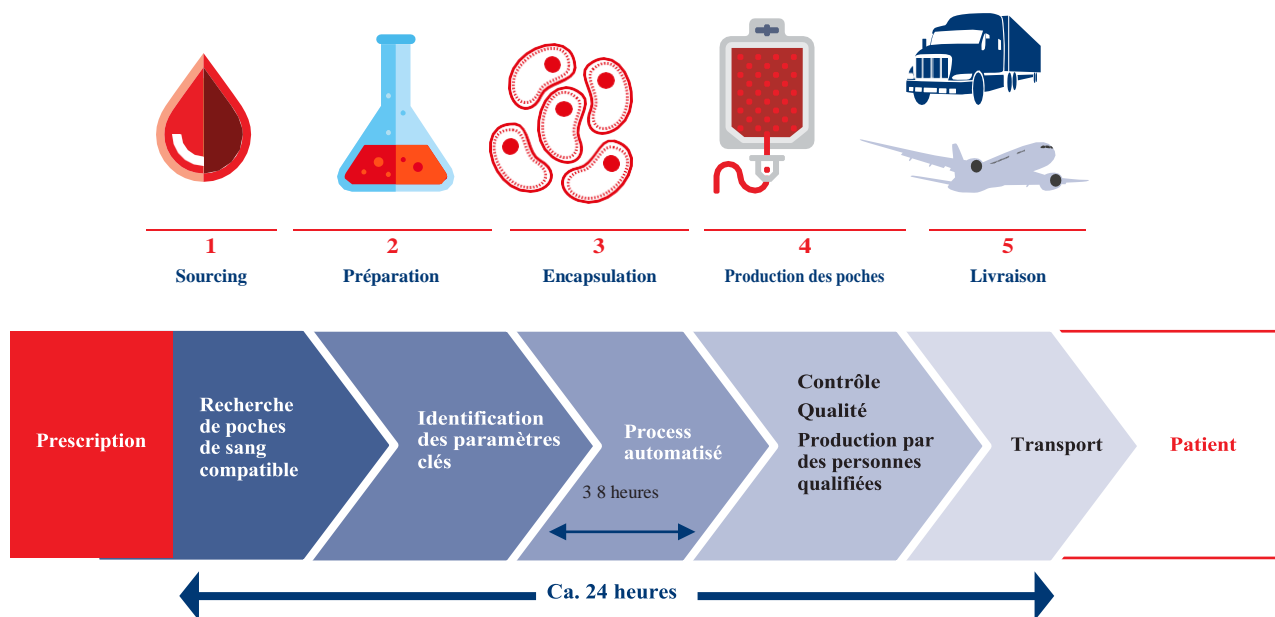
La technologie d'encapsulation d'ERYTECH est par ailleurs protégée internationalement par 14 familles de brevets (*voir la section 1.6 du Document de Référence*).

ERYTECH a industrialisé avec succès le procédé d'encapsulation de telle sorte à produire, de façon reproductible et fiable à grande échelle, des érythrocytes chargés, quelle que soit la caractéristique initiale et l'origine des globules rouges utilisés. La préparation d'eryaspase, comprenant la Phase d'encapsulation de la L-asparaginase dans les globules rouges jusqu'à la livraison du produit à l'hôpital prend généralement environ 24 heures. Plus de 1 500 poches d'eryaspase/GRASPA® ont d'ores et déjà été produites et transfusées lors des neuf essais cliniques menés par ERYTECH.

Ce processus industriel présente des avantages concurrentiels majeurs :

- sa rapidité : entièrement automatisée, la préparation du produit nécessite seulement 3 heures ;
- sa stabilité : Le produit a désormais une durée de conservation de cinq jours au réfrigérateur et six heures 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 ;
- sa durée : les globules rouges sont des vecteurs biocompatibles qui ont une durée de demi-vie dans le corps d'environ un mois. Cette durée de vie, associée à la protection de la membrane cellulaire permet aux substances thérapeutiques encapsulées de se maintenir plus longtemps dans le corps, augmentant ainsi la durée de l'activité thérapeutique et de l'efficacité potentielle en cas d'administration à faible dosage et avec moins d'injections. 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 jour à deux à trois semaines, ce qui devrait réduire le nombre d'injections nécessaires dans le cadre du traitement ainsi que le dosage global. Une autre forme dérivée de la bactérie E. coli, actuellement sur le marché sous le nom de marque Oncaspar, a une demi-vie de 8 jours ;
- sa reproductibilité : des érythrocytes chargés sont produits à qualité constante, quelle que soit la caractéristique initiale et l'origine des globules rouges utilisés. Différentes étapes de contrôle permettent de s'assurer de la qualité du produit avant libération par le Pharmacien Responsable ;
- sa sécurité : approvisionnement de globule rouge de qualité transfusionnelle auprès de banques de sang opérant selon les plus hauts standards de qualité et processus de contrôle qualité renforcé à chaque étape de production ;
- son application élargie : ERYTECH estime qu'une variété d'autres molécules thérapeutiques pourrait être encapsulée dans des globules rouges et entraîner ainsi une affaiblissement des tumeurs, à la fois pour les cancers du sang et les tumeurs solides, ce qui permettrait de développer l'immunothérapie cancéreuse et les thérapies d'enzymes de remplacement.

Graphique 1. Un procédé d'encapsulation automatisé et industrialisé



1.2.2 ERYCAPS, une plateforme technologique qui permet d'adresser des indications multiples





La Société a utilisé sa plateforme ERYCAPS pour développer un pipeline de produits candidats pour traiter des formes graves de cancer et autres maladies orphelines. Le tableau reproduit à la page suivante présente le pipeline de produits candidats de la Société.

1.2.2.1 Eryaspase, le produit candidat le plus avancé, issu de la plateforme ERYCAPS

Constatant un réel besoin pour un nouveau médicament à base de L-asparaginase, ERYTECH a développé le produit eryaspase/GRASPA®, grâce à sa plateforme technologique ERYCAPS.

Eryaspase/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. Eryaspase/GRASPA® offre une efficacité thérapeutique prolongée et un profil de tolérance considérablement amélioré, permettant de traiter les patients fragiles.

L'évolution des protocoles de traitement et les nouveaux médicaments ont permis une amélioration constante du taux de rémission et de la chance de survie à long terme. Ces protocoles et médicaments utilisés avec succès chez l'enfant, et notamment la L-asparaginase, ne sont souvent pas transposables chez les sujets plus âgés du fait de leur difficulté à supporter une chimiothérapie intensive en raison de leur état de santé général.

Mode d'action	Candidat médicament / Programme	Substance	Indication	Disco.	Préclinique	Phase I	Phase II	Phase III / Pivot	Soumission AMM	Statuts / Prochaines étapes	Droits commerciaux
Métabolisme du cancer, affaiblissement des tumeurs	eryaspase (GRASPA®)	Asparaginase	LAL							<ul style="list-style-type: none"> - UE : re soumission de l'AMM au mois d'octobre 2017. - Etats-Unis : atteinte de la dose recommandée pour la P3 en septembre 2017 - Prochaines étapes (Etats-Unis & UE) : retour du CHMP attendu fin 2018 ; sous réserve des discussions avec la FDA et l'EMA, préparation d'un potentiel lancement d'un essai clinique P3 en première ligne d'ici la fin du troisième trimestre 2018. 	 
			Cancer du Pancréas							<ul style="list-style-type: none"> - UE P2b : Résultats positifs publiés en mars 2017. Résultats complets présentés en septembre 2017. - Prochaines étapes (Etats-Unis & UE) : Lancement de la P3 pour le traitement en seconde ligne attendu au 3^{ème} trimestre 2018 ; préparation du lancement d'études de preuve de concept de P2 pour le traitement en première ligne 	 Etats-Unis et reste du monde
			CSTN							<ul style="list-style-type: none"> - Prochaines étapes (Etats-Unis & UE) : Lancement prévu d'une étude de P2 attendue au 3^e trimestre 2018 	
			Tumeurs solides							<ul style="list-style-type: none"> - Poursuite des études précliniques 	
	ery-methionase	Méthionine-γ-lyase	Tumeurs solides					<ul style="list-style-type: none"> - Préparation du lancement de l'étude de Phase 1 d'ici la fin de l'année 2018. 			
ERT	ERYZYME	Enzymes thérapeutiques	Maladies métaboliques						<ul style="list-style-type: none"> - Données complémentaires issues des études pré-cliniques de preuve de concept courant 2018 		
Immuno-thérapie	ERYMMUNE	Antigènes tumoraux	TBC					<ul style="list-style-type: none"> - Données des études pré-cliniques de preuve de concept attendue d'ici la fin de l'année 2018. 			

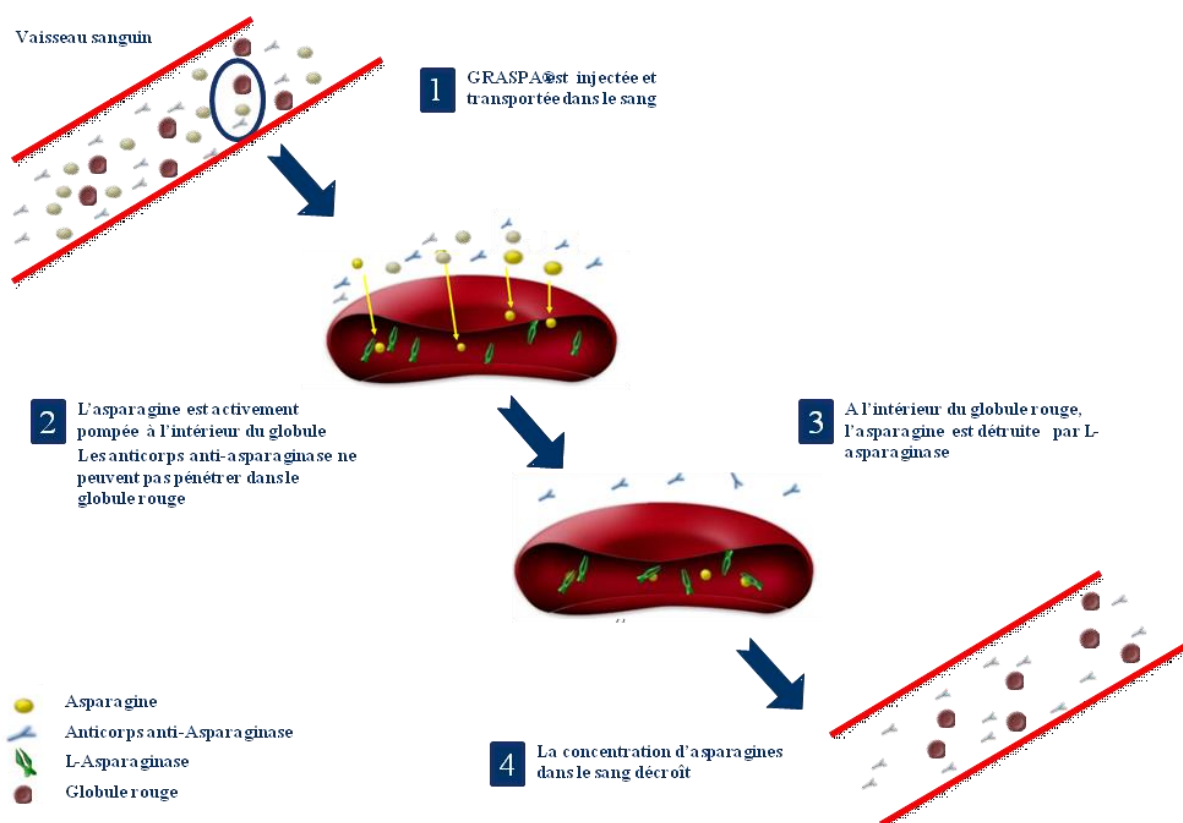
Pour ces patients en priorité, les cliniciens ont un besoin important de nouveaux traitements, avec un meilleur profil de tolérance. ERYTECH développe un nouveau produit, eryaspase/GRASPA® pour répondre à ce besoin.

Eryaspase/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 (i) d'améliorer de manière importante le profil de tolérance du médicament et (ii) 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, eryaspase/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. 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.

Figure 2. Eryaspase – Mode d’action



Eryaspase/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 États-Unis par la FDA. ERYTECH pourra à ce titre 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 États-Unis et en Europe.

1.2.2.2 Autres produits candidats développés grâce à la plateforme ERYCAPS

Pour étendre le champ d'application de sa plateforme ERYCAPS, dont la technologie repose sur l'encapsulation d'agents thérapeutiques au sein des érythrocytes, les globules rouges, la Société a développé un pipeline de produits s'adressant à des marchés pour lesquels les besoins médicaux restent insatisfaits.

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), à partir duquel la Société développe un nouveau produit candidat, erymethionase (voir la section 1.3.3 du Document de Référence).

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.

La Société possède ainsi un pipeline de produits potentiels ciblant des formes graves de cancer qui constituent à moyen et long terme des relais de croissance pour la Société et/ou des options de

partenariats. À plus long terme, la technologie d'ERYTECH pourrait permettre d'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.

1.3 INDICATIONS CIBLEES PAR LA SOCIETE ET PRINCIPAUX DEVELOPPEMENTS

Depuis 2006, ERYTECH a complété sept essais cliniques, dont deux dans le cancer du pancréas, quatre dans la LAL et un dans la LAM, pour établir l'efficacité et la sécurité d'emploi de eryaspase/GRASPA® chez plus de 320 patients. Par ailleurs ERYTECH conduit actuellement deux autres essais cliniques dans la LAL.

DÉTAIL DES ÉTUDES CLINIQUES COMPLÉTÉES ET EN COURS AVEC ERYASPASE

Stade clinique	Référence	# de Patients*	Age	Indication	Critères d'évaluation principaux	Dose	Zone	Design	Statut
Cancer du Pancréas									
I Ib	GRASPANC 2013-03	141	18+	Seconde ligne	Efficacité (PFS ou Survie globale) d'eryaspase chez les patients avec une expression faible d'ASNS	100 U/kg	UE	Randomisée, Ouverte, Bras contrôle	Complétée
I	GRASPANC 2008-02	12	18+	Seconde ligne	Détermination de la dose maximum tolérée (MTD) et recommandation de la dose pour la P2	25 / 50 / 100 / 150 U/kg	UE	Non randomisée, Ouverte	Complétée
Leucémie Aiguë Lymphoblastique									
PII/III	GRASPALL	80	1 à 55	Rechute/ Réfractaire	Durée moyenne de l'activité d'ASNase (jours) > 100 U/L Incidence des réactions allergiques (Phase d'induction)	150 U/kg	UE	Randomisée, Ouverte	Complétée
PIIa	GRAALL	30	55+	Première ligne	Efficacité et innocuité d'eryaspase en combinaison et détermination de la MTD chez les patients âgés	50 / 100 / 150 U/kg	UE	Non randomisée, Ouverte	Complétée
PI/II	GRASPALL 2005-01	24	1 à 55	Rechute / Réfractaire	Détermination de la MTD et de la dose recommandée pour la PII	50 / 100 / 150 U/kg	UE	Randomisée, Ouverte	Complétée
PI/II	GRASPALL 2012-09	14	18+	Première ligne	Détermination de la MTD et de la dose recommandée pour la PIII	50 / 100 / 150 / 200 U/	US	Nonrandomisée, Ouverte	Complétée

						kg			
PII	NOPHO	30	1 à 45	Première ligne post PEG-asparaginase	PK / PD, Innocuité et Immunogénicité	150 U/kg	UE	Un seul groupe, Ouverte	En cours
PI	GRASPALL 2012-10-EAP	18	Jusqu'à 55	En risque, toutes lignes	Innocuité d'eryaspase en combinaison avec plusieurs chimiothérapies (Phase d'induction)	150 U/kg	UE	Nonrandomisée, Ouverte	En cours
Leucémie Aiguë Myéloblastique									
PIIb	ENFORCE-1	123	65 à 85	Première ligne	Survie globale	100 IU/kg	UE	Multicentrique, Ouverte, Randomisée, Bras contrôle	Complétée

LA L-ASPARAGINASE COMME AGENT THERAPEUTIQUE

Eryaspase, produit phare de la Société et développé dans les indications du cancer du pancréas, LAL et LAM, consiste en l'encapsulation de L-asparaginase dans les globules rouges.

Historique de la L-asparaginase

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

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

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

Dans la LAL, l'introduction de la L-asparaginase dans le traitement standard 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 tolérance³.

³ Stock Et AL., Leukemia & Lymphoma, (2011)

Progressivement la L-asparaginase s'est établie comme un pilier de la chimiothérapie anti-leucémique. Les cliniciens la placent au cœur de la thérapie au côté d'autres molécules cytotoxiques et ont étendu son usage aux jeunes adultes et adultes pouvant 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 durable⁴.

Dans la LAM, la L-asparaginase n'est à ce jour que très partiellement utilisée, en raison de risques importants d'effets secondaires sur des populations fragiles. Celle-ci bénéficie d'une AMM pour la LAM dans certains pays seulement (e.g. Canada) et est utilisée dans certains protocoles de traitement.

En 1988 une étude effectuée sur 195 patients atteints de la LAM démontrait l'efficacité de la L-asparaginase⁵ en complément du traitement de référence à base de cytarabine.

La Société a conduit une étude de Phase IIb dans la LAM qui n'a pas atteint son critère principal de survie globale.

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 certaines formes de lymphomes.

Limites de l'administration directe d'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 graves et sévères tels que :

- i. des réactions d'allergies, incluant des chocs anaphylactiques, et hypersensibilité ;
- ii. 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 pro coagulantes et anticoagulantes ;
- iii. 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 ;

⁴ Silverman Et Al. Blood 2001

⁵ Capizzi & White, The Yale Journal Of Biology And Medicine, 1988

- iv. une atteinte du foie avec une élévation des enzymes hépatiques qui nécessite une surveillance régulière ; et
- v. 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.

Les différentes formes d'Asparaginase et leurs marchés

ERYTECH estime que le marché actuel des différentes formes d'asparaginase est d'environ 400 millions de dollars⁶ au niveau mondial même si ces différentes formes de traitements ne ciblent réellement qu'un nombre réduit de patients atteints de leucémie aigüe. 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.

La L-asparaginase est actuellement disponible sous quatre formes (L-asparaginase native, L-asparaginase recombinante, PEG-asparaginase et L-asparaginase dérivée d'*Erwinia chrysanthemi*), décrites ci-après. À la connaissance de la Société, de nouvelles formes d'asparaginase sont en cours de développement : une forme pegylée développée par Medac et actuellement en Phase II/III et une forme pégylée d'Erwinase développée par Jazz Pharmaceuticals mais dont le développement clinique est actuellement suspendu. Jazz Pharmaceuticals évalue également des produits candidats en début de développement utilisant l'asparaginase et dans l'objectif d'en améliorer le profil, notamment une forme recombinante de crisantaspase et d'autres produits candidats utilisant l'asparaginase, basés sur la technologie PaSylation® de XL-protein GmbH. Jazz Pharmaceuticals a également obtenu une option de négociation d'une licence avec Pfenex relative à son produit candidat avec une forme recombinante de pegaspargase.

Les produits commercialisés et utilisant ces quatre formes d'asparaginase correspondent à des formulations différentes et/ou à des processus de production différents. Ils présentent ainsi des profils distincts, notamment en termes de durée d'activité, fréquence d'injections, et effets secondaires.

▪ L-asparaginase native

L'introduction et la commercialisation de la L-asparaginase native (Kidrolase®, Leunase® ou asparaginase medac®) 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 et notamment chez les patients atteints de la LAL. Son marché est en décroissance régulière, concurrencé par les autres formulations plus récentes.

⁶ Source : Résultats financiers de Jazz Pharmaceuticals et Estimations de la Société, 2017

La L-asparaginase native est commercialisée sous les marques Kidrolase et Leunase produites par la société pharmaceutique japonaise Kyowa Hakko Hirin et distribués en Europe par Jazz Pharmaceuticals Inc. pour Kydrolase et Leunase.

Aux États-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®).

- **L-asparaginase recombinante**

En 2016, la L-asparaginase recombinante a été approuvée en Europe. Le produit a été développé par le partenaire d'ERYTECH, Medac, comme un produit bioéquivalent à la L-asparaginase native et distribué par Medac sous la marque Spectrila⁷. La L-asparaginase recombinante a une durée de demi-vie d'environ un jour. Elle est généralement administrée deux fois par semaine, comme la L-asparaginase native.

- **PEG-asparaginase**

La PEG-asparaginase est une L-asparaginase provenant d'E. Coli et pegylée (association d'un groupe polyéthylène-glycol à l'enzyme) permettant de 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 (États-Unis, Royaume-Uni), elle s'est quasiment totalement substituée à la L-asparaginase native chez l'enfant. 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 États-Unis, et a reçu un enregistrement pour une utilisation dans l'Union Européenne en janvier 2016.

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 plus de 200 millions de dollars⁸ pour l'année 2016.

- **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 États-Unis sous les marques Erwinase® et Erwinaze® respectivement. Le produit est présent dans certains pays d'Europe depuis 1985 et aux États-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 2016 est de 201 millions de dollars.

⁷ Borghorst Et Al., Pediatric Hematology And Oncology, 2012.

⁸ Baxalta / Shire Résultats Annuels 2016.

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).

Le marché de la L-asparaginase a connu quatre transactions majeures, finalisées, qui s'inscrivent dans une tendance plus générale témoignant 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 attractives⁹.

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

- i. Blinatumomab, développé par la société Amgen et actuellement commercialisé sur le marché aux États-Unis et en Europe pour les patients adultes et pédiatriques atteints de la LAL de lignée B en rechute ou réfractaires aux traitements existants. Ce produit est également en Phase III pour les populations adultes en première intention (*first line*). Blinatumomab a complété une Phase II pour le traitement des patients souffrant de lymphome de type « *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* »
- ii. Inotuzumab ozogamicin, développé par Pfizer, qui a reçu le statut de médicament orphelin en 2013, aux États-Unis puis en Europe, ainsi que le statut de traitement de rupture en 2015, aux États-Unis, dans le traitement des patients atteints de la LAL. Le produit candidat est actuellement en cours de revue réglementaire en Europe et aux États-Unis pour une utilisation chez les patients atteints de LAL en rechute ou réfractaires aux traitements existants (en traitement de première et de seconde ligne).
- iii. Marquibo®, une nouvelle formulation de Vincristine, développée par la société américaine Talon Therapeutics a été approuvée aux États-Unis en 2012. Talon a été racheté par Spectrum Pharmaceuticals en 2013.
- iv. Des nouvelles approches sur base de Cellules T modifiés en développement par des sociétés comme Juno Therapeutics et Novartis ont montré des résultats prometteurs de Phase I.

ERYTECH estime que ces produits peuvent être complémentaires avec GRASPA.

1.3.1 Eryaspase dans le traitement du cancer du pancréas et d'autres tumeurs solides

Des scientifiques ont exploré la possibilité de cibler le métabolisme de l'asparagine dans les tumeurs solides et, ayant observé que de nombreuses tumeurs solides, comme les lymphoblastes, ne possèdent pas d'enzyme asparagine-synthétase, ou ASNS, ont établi que l'asparaginase pourrait être utilisée pour le traitement des tumeurs solides. Il a été démontré que la L-asparaginase a un effet d'inhibition de la croissance des tumeurs solides dans différentes lignées cellulaires et dans des modèles de xénogreffes. Cependant, la toxicité des formes existantes d'asparaginase n'a pas permis leur utilisation chez les patients et les essais cliniques de Phase I conduits jusqu'à présent ont dû être modifiés ou suspendus en raison d'une toxicité excessive.

⁹ Acquisition de Baxalta par Shire en 2016 ; acquisition de EUSA par Jazz Pharmaceuticals en 2012 ; acquisition de l'activité médicament de spécialités d'Enzon par Sigma Tau et acquisition de OPi par EUSA en 2007.

1.3.1.1 Le cancer du pancréas

Principales données sur la maladie

Chaque année, environ 150 000¹⁰ nouveaux cas de cancer du pancréas sont déclarés en Europe et aux États-Unis. Le cancer du pancréas est une forme particulièrement grave de cancer avec un taux de survie à 5 ans de moins de 10%, et figure parmi les cancers qui croissent le plus rapidement.

Selon l'*American Cancer Society*, le cancer du pancréas serait la quatrième¹¹ forme la plus mortelle de cancer aux États-Unis en 2017. Suivant une étude publiée dans le journal scientifique *Cancer Research*¹², à horizon 2030, le cancer du pancréas deviendra la seconde forme de cancer la plus mortelle, devant le cancer du côlon et le cancer du sein. Le tableau suivant (Figure 3) met en avant les estimations du nombre de cas de cancer et de décès aux États-Unis en 2017 et en 2030 dans diverses formes de tumeurs solides, ainsi que le taux de survie à 5 ans pour les années 2006 à 2012.

Développements cliniques réalisés et en cours, menés par la Société

Sur la base de plus de 600 biopsies analysées au cours des études précliniques, la Société a pu mettre en avant qu'environ 70 % des cas de cancer du pancréas n'exprimaient pas ou peu d'ASNS, indiquant ainsi qu'elles pouvaient être sensibles à la diminution de L-asparaginase. Les études précliniques menées sur la souris souffrant de cette forme de cancer ont également suggéré l'impact probablement positif de l'administration de L-asparaginase. La Société a décidé de poursuivre le développement clinique d'eryaspase dans cette indication, sur la base des résultats favorables de ces études ainsi que pour satisfaire un besoin médical important restant insatisfait.

Figure 3 – Estimations, aux États-Unis, du nombre de nouveaux cas de cancer, de décès de 2017 à 2030, et taux de survie à 5 ans

Indication	Nombre de cas ('000)		Nombre de décès ('000)		Taux de survie à 5 ans
	2017	2030	2017	2030	
Poumons et bronches	223	225	156	156	19 %
Pancréas	54	88	43	63	9 %
Foie	41	83	29	51	18 %
Colon et rectum	135	114	50	47	66 %
Sein	255	294	41	37	91 %*
Prostate	161	228	27	24	99 %**
Vessie	79	113	17	22	79 %
Cerveau et système nerveux	24	N/A	17	17	35 %
Œsophage	17	N/A	16	17	21 %
Rein	64	69	14	16	75 %
Ovaires	22	N/A	14	14	46 %*

¹⁰ Seer Cancer Statistics, 2016 / WHO, 2012.

¹¹ American Cancer Society, Cancer Facts & Figures, 2017.

¹² Projecting Cancer Incidence And Deaths To 2030: The Unexpected Burden Of Thyroid, Liver, And Pancreas Cancers In The United States", 10.1158/0008-5472.Can-14-0155 Published May 2014.

* Taux de survie à 5 ans pour les femmes uniquement

** Taux de survie à 5 ans pour les hommes uniquement Source : Cancer Research

Étude de Phase I

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. Eryaspase 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.

Étude de Phase IIb

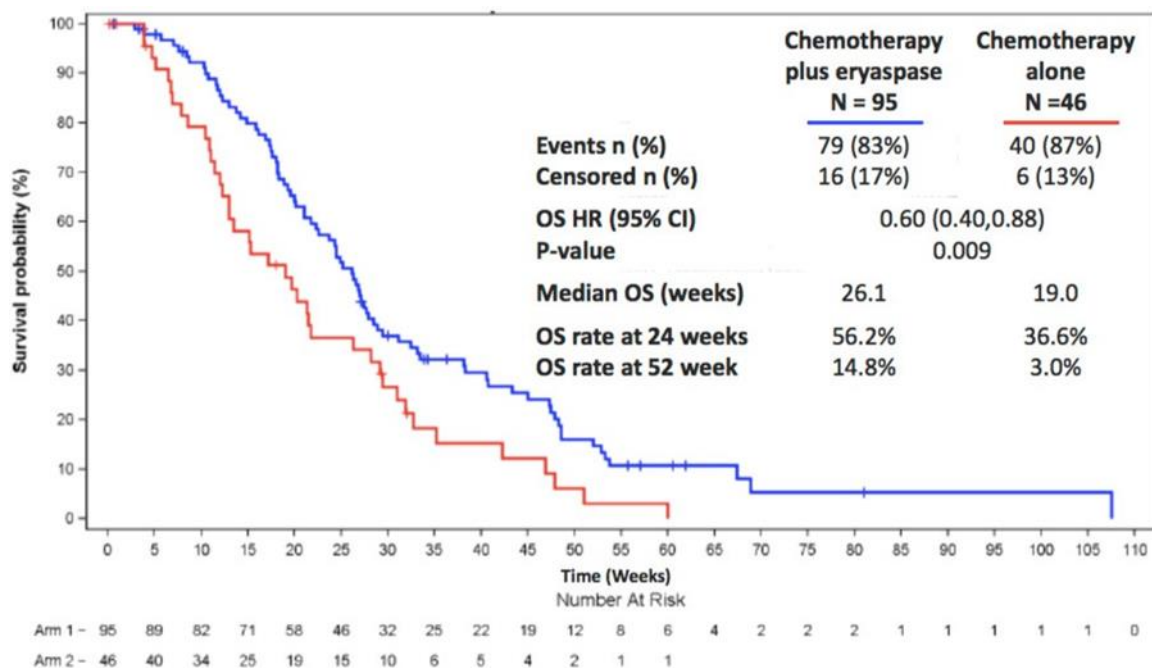
En 2016, fort des premiers résultats cliniques dans les tumeurs solides, ERYTECH a continué le développement d'eryaspase dans le cancer du pancréas dans l'essai clinique de Phase IIb. Cette étude de Phase IIb évaluait eryaspase, de la L-asparaginase encapsulée dans des globules rouges, comme traitement de seconde ligne en combinaison avec une chimiothérapie pour des patients atteints de cancer métastatique du pancréas. Dans cette étude de 141 patients, conduite en France, eryaspase était ajouté au traitement standard (gemcitabine ou FOLFOX), en comparaison avec le traitement standard seul, dans une randomisation 2 – pour 1. Environ 90 % des patients ont reçu de la gemcitabine. Les caractéristiques et données démographiques initiales étaient similaires pour les deux groupes de traitement.

La Société a annoncé dans son communiqué de presse du 27 mars 2017 des résultats positifs satisfaisant ses deux principaux critères d'évaluation prédéterminés, en montrant des progrès à la fois en termes de survie sans progression (PFS) et de survie globale (OS) chez les patients traités avec eryaspase en combinaison avec une chimiothérapie. L'objectif prédéterminé de Rapport des Risques Instantanés (« Hazard Ratio » ou HR) visait un HR inférieur à 0,85 pour la PFS ou pour l'OS.

Résultats cliniques de l'étude de Phase IIb dans le cancer du pancréas.

L'étude a rempli ses objectifs principaux en termes de survie globale (OS) et de survie sans progression (PFS). Les analyses de sensibilité et les évaluations en sous-groupes associées indiquent un bénéfice thérapeutique constant avec eryaspase dans toutes les populations traitées.

Graphique 2. Phase IIb Cancer du pancréas – Taux de survie global



Principaux résultats de l'étude :

- Critères d'évaluation principaux remplis :
 - HR de 0,65 pour la OS et de 0,72 pour la PFS dans la population de patients ASNS 0/1
- Amélioration statistiquement significative de la OS et de la PFS pour la totalité de la population de l'étude :
 - HR de 0,60 pour la OS (IC à 95 % : 0,40, 0,88) (p = 0,009)
 - OS médiane de 26,1 semaines (IC à 95 % : 21,0, 28,4) dans le bras de traitement eryaspase contre 19,0 semaines (IC à 95 % : 12,3, 26,3) dans le groupe recevant le traitement standard
 - Survie à 1 an de 14,8 % contre 3,0 %, respectivement
 - HR de 0,59 pour la PFS (IC à 95 % : 0,40, 0,89) (p= 0,011)
 - PFS médiane de 8,6 semaines (IC à 95 % : 7,6, 14,6) dans le bras de traitement eryaspase contre 7,0 semaines (IC à 95 % : 6,1, 7,6) dans le groupe recevant le traitement standard
 - 16,9 % des patients sans progression de la maladie à 24 semaines contre 5,8 %, respectivement
- Amélioration du taux de réponse objective (TRO) et du taux de contrôle de la maladie (TCM) pour la totalité de la population de patients :
 - TRO de 11,6 % dans le bras de traitement eryaspase contre 6,5 % dans le groupe recevant le traitement standard

- TCM de 47,4 % dans le bras de traitement eryaspase contre 23,9 % dans le groupe recevant le traitement standard
- Le profil de sécurité était similaire dans les deux bras de traitements :
 - Le pourcentage de patients avec au moins un effet indésirable (AE) de grade 3 ou 4 était de 77 % dans le bras de traitement eryaspase contre 86 % dans le bras contrôle. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 le plus souvent rencontrés étaient : augmentation de la gamma glutamyl transférase (17 % contre 25 %), neutropénie (13 % contre 11 %), dégradation de l'état de santé général (13 % contre 2 %), and thrombocytopenie (10 % contre 7 %), respectivement.

Le pourcentage des patients avec au moins un effet indésirable sévère (SAE) était de 45 % dans le bras de traitement eryaspase contre 50 % dans le bras contrôle. Les effets indésirables sévères le plus souvent rencontrés étaient : dégradation de l'état de santé général (9 % dans chaque bras), hémorragie gastro-intestinale (2 % contre 7 %, respectivement).

La Société pense qu'il s'agit de la première fois qu'un traitement à la base de L- asparaginase a montré un effet sur le bénéfice de survie dans une indication de tumeur solide. Cette étude constitue la base de notre stratégie pour explorer le développement ultérieur d'eryaspase pour le traitement du cancer du pancréas métastatique et d'autres indications de tumeurs solides.

Prochaines étapes dans le traitement du cancer du pancréas

Après avoir présenté des résultats préliminaires positifs en mars 2017, la Société a présenté en septembre 2017 l'intégralité des résultats de Phase IIb lors d'un congrès tenu à Madrid par l'*European Society of Medical Oncology*.

A la suite des discussions menées par la Société avec la FDA en octobre 2017 et du retour reçu de la part du CHMP en février 2018, la Société envisage de lancer une étude pivot de Phase III avec eryaspase en seconde ligne dans l'indication du cancer métastatique du pancréas aux Etats-Unis et en Europe au cours du 3^{ème} trimestre 2018. La Société s'oriente vers une étude sur la sécurité et l'efficacité d'eryaspase combiné avec une chimiothérapie chez les patients dans cette indication. La Société envisage de recruter environ 500 patients pour cette étude à travers des centres d'investigations cliniques aux Etats-Unis et en Europe. Le critère principal d'évaluation serait le taux de survie globale. La Société envisage des objectifs secondaires tels que la survie sans progression, le taux de réponse objectif, le taux de contrôle de la maladie, la qualité de vie et la sécurité.

La Société envisage également de préparer le lancement d'études de preuve de concept de Phase II dans le traitement en première ligne et dans d'autres indications du cancer du pancréas d'ici la fin du premier trimestre 2019. Dans cet esprit, la Société a aussi initié de futurs travaux précliniques pour déterminer l'associabilité d'eryaspase avec d'autres substances utilisées pour le traitement de patients atteints d'un cancer du pancréas. La Société dispose de l'ensemble des droits commerciaux quant à la commercialisation d'eryaspase dans l'indication du cancer du pancréas.

1.3.1.2 Développement clinique envisagé dans le cancer du sein triple négatif et autres tumeurs solides

A la suite des résultats de l'utilisation d'eryaspase pour le traitement du cancer métastatique du pancréas en seconde ligne, la Société a mené une évaluation exhaustive afin d'identifier d'autres tumeurs solides susceptibles de répondre à un traitement avec eryaspase. Le CSTN métastatique a ainsi été sélectionné en tant que prochaine indication afin d'élargir l'utilisation potentielle d'eryaspase dans le traitement des tumeurs solides. Le CSTN est une forme agressive et métaboliquement active de cancer du sein, associée à un taux élevé de métastases symptomatiques. Les cellules CSTN manquent d'expression d'estrogène récepteur, de progestérone récepteur et n'expriment pas de récepteur pour les facteurs de croissance épidermiques humains (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* ou HER2). Il est estimé qu'environ 10 à 20% des 600,000 cancers du sein qui sont diagnostiqués chaque année¹³ aux Etats-Unis et en Europe sont des cancers CSTN. Puisque les thérapies à base d'hormone et les agents ciblant HER2 ne sont pas des traitements envisageables pour les femmes avec le CSTN, il existe un besoin significatif pour de nouvelles thérapies dans cette sous-catégorie de traitement. ERYTECH se prépare à lancer une Phase II de preuve de concept dans cette indication. Les activités de mise en place ont d'ores et déjà commencé et ERYTECH prévoit de recruter la première patiente au 3^{ème} trimestre 2018.

Des travaux précliniques sont en cours pour identifier d'autres indications potentielles dans les tumeurs solides, incluant une revue de l'utilisation du produit candidat en combinaison avec d'autres substances de chimiothérapie et d'immunothérapie.

1.3.2 Eryaspase dans le traitement des leucémies aigües

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.

La leucémie aigüe (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.

Les leucémies aigües, représentent la majorité des formes de leucémies, et sont diagnostiquées chaque année chez environ 50 000¹⁴ nouvelles personnes en Europe et aux États-Unis. Les besoins médicaux sont considérables compte tenu du pronostic très défavorable de ce cancer pour la plupart des patients.

¹³ Yam C et al., The Oncologist September 2017 vol. 22 no. 9 1086-1093

¹⁴ Source : American Cancer Society, RARE Cancer Europe 2016

1.3.2.1 La leucémie aigüe lymphoblastique

1.3.2.1.1 Principales caractéristiques de la maladie

La LAL est une forme de cancer du sang qui affecte les cellules lymphoïdes progénitrices. Les patients souffrant de la LAL présentent un excès de cellules issues de souche lymphoïde telles que les lymphoblastes, les cellules B, les cellules T et les cellules NK (*natural killer*). Selon les estimations de l'*American Cancer Society*, 5 960¹⁵ nouveaux cas seraient diagnostiqués aux États-Unis en 2018 et au moins autant en Europe selon les estimations de la Société, soit une incidence ajustée par l'âge estimée à environ 2 nouveaux cas par an sur 100 000 personnes¹⁶.

De même selon l'*American Cancer Society*, la LAL serait à l'origine de 1 470 décès en 2018.

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).

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 %¹⁷, et les sujets plus âgés (adultes et seniors), pour lesquels la survie à 5 ans est faible (15 à 30 %).

1.3.2.1.2 Les standards de traitement

Le traitement des enfants atteints de la LAL repose principalement sur des chimiothérapies et sur l'utilisation de L-asparaginase du fait du taux de réponse important observé avec l'utilisation de ces thérapies. Les patients adultes atteints de LAL sont également traités par chimiothérapie, cependant l'utilisation de L-asparaginase a, de manière générale, été limitée du fait de sa toxicité et les sujets âgés ne tolèrent tout particulièrement pas les traitements à base de L-asparaginase. Les enfants répondent mieux au traitement contre la LAL en fonction du type de maladie et du fait de leur capacité à mieux supporter un traitement agressif. Le traitement des enfants avec des chimiothérapies modernes peut ainsi amener à une rémission complète de l'ordre de 90%, bien que ce taux baisse drastiquement au fur et à mesure que les patients vieillissent.

L'identification du Chromosome de Philadelphie peut aussi permettre de déterminer précisément le type de maladie et amener à des options de traitement plus ciblées. Cette anomalie génétique est présente chez approximativement 5% des enfants atteints de la LAL et 20% à 25% des patients adultes et sujets âgés. Pour les patients sans chromosome de Philadelphie, l'administration de L-asparaginase est devenue un traitement usuel et est utilisée en première ligne de traitement en complément de chimiothérapie traditionnelle.

¹⁵ American Cancer Society, Cancer Facts & Figures, 2017.

¹⁶ Dores Et Al, Blood 2010; SEER Cancer Statistics.

¹⁷ Source : Cancer Statistics Review 1975–2005.

1.3.2.1.3 Développements cliniques réalisés et en cours, menés par la Société

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

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

Protocole de l'étude :

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

Résultats :

Cette Phase I/II a démontré que GRASPA® permettait une durée de déplétion moyenne de l'asparagine plasmatique. 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. ERYTECH envisage de capitaliser sur les études cliniques déjà réalisées ou en cours en Europe et de répliquer le développement clinique d'eryaspase aux États-Unis.

Tableau 1 – 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 %)

Étude 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 de la 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 (patients non-allergiques). 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 (patients allergiques).

Le critère d'évaluation primaire de cette étude comportait deux objectifs, en accord avec l'avis du CHMP¹⁸ :

- 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).

L'étude a 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.

Sur la base d'analyses complémentaires¹⁹, 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 ($p < 0,001$). Une valeur p inférieure à 0.05 est généralement considérée comme étant statistiquement significative, ce qui signifie que la probabilité pour que les résultats soient le fruit du hasard est inférieure à 5%. Parmi les 26 patients avec des allergies connues à la L-asparaginase, seulement trois patients, ou 11,5%, ont eu une réaction allergique, aucun d'entre eux n'a été reporté au stade de gravité 3 ou au-dessus de ce stade.
- **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

¹⁸ Basé sur l'avis scientifique obtenu par le Scientific Advice Working Party (SAWP) / Commission For Human Medicinal Products (CHMP) à l'EMA

¹⁹ Suite à une modification du plan d'analyse statistique et d'un changement de base de données et de programme suite à un changement de prestataire

de 100 UI/l pendant 18,9 jours en moyenne, avec un écart type de 5,3 jours, avec au plus 2 injections au cours du premier mois de traitement (Phase d'induction) contre 8,5 jours, avec un écart type de 6,6 jours, dans le groupe contrôle ($p < 0,001$), avec jusqu'à 8 injections de L-asparaginase native. Ces résultats comparatifs étaient également statistiquement significatifs avec une valeur p inférieur à 0.001. La durée de l'activité était similaire dans le groupe de patients allergiques, soit 17,2 jours pour les patients recevant le traitement GRASPA avec un écart type de 6,3 jours.

- Les objectifs secondaires confirment un profil favorable d'efficacité clinique de GRASPA®. A la fin de la Phase d'induction, 17 patients (65,4%) du bras GRASPA® ont montré une rémission complète contre 10 patients (35,7 %) dans le bras L-asparaginase native.

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.

Tableau 2 – Tableau résumé des résultats de Phase II/III de l'étude clinique GRASPIVOTALL avec eryaspase/Graspa®

	Bras randomisé (patients non-allergiques)			Patients allergiques
	GRASPA®	L-ASP		GRASPA®
	N = 26	N = 28		N = 26
Objectifs primaires				
Durée avec l'activité asparaginase > 100UI/l (jours)* - mean (SD)	18,9 (5,3)	8,5 (6,6)	$p < 0,001$	17,2 (6,3)
Hypersensibilité à l'asparaginase				
Tous grades	0 (0 %)	13 (46,4 %)	$p < 0,001$	3 (11,5 %)
Grade ≥ 3	0 (0 %)	6 (46,2%)		0 (0 %)
Principaux objectifs secondaires				
Rémission Complète**	17 (65,4 %)	10 (35,7%)	$p < 0.05$	13 (50%)
Survie globale à 12 mois	76,9 %	67,9 %		50,0 %
Survie globale à 24 mois	69,2%	60,7%		50,0%
Survie globale à 36 mois	65,4%	57,1%		46,2%
Survie sans événement à 12 mois	64,9 %	48,6 %		50,3 %
Survie sans événement à 24 mois	42,3%	39 ,3%		34,6%
Survie sans événement à 36 mois	42,3%	39 ,3%		26,9%

* mesurée dans le sang total.

** à la fin de l'induction.

Source Société

Ces résultats, mis à jour suite à des analyses complémentaires, 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.

Sur la base des objectifs secondaires, il a été observé que GRASPA® a un meilleur bénéfice clinique que la L-asparaginase native :

- **Amélioration du taux de rémission complète** : L'activité prolongée de l'asparaginase a entraîné une amélioration du taux de rémission complète. 76 % des patients du groupe GRASPA® étaient ainsi en rémission complète après la Phase d'induction, contre 46,4 % des patients du bras contrôle ($p = 0,028$). Parmi les patients allergiques, 60% étaient en rémission complète après avoir été traité avec GRASPA.
- **Amélioration du taux de survie sans évènement et du taux de survie globale** : les données de survie à trois ans confirment la tendance favorable qui avait déjà été observée après un an ou deux de suivi. La médiane de survie sans évènement était de 11,3 mois dans le groupe traité avec GRASPA® et de 0 mois dans le groupe traité avec la L-asparaginase native après 36 mois de suivi. La médiane de survie globale n'a encore été atteinte dans aucun des deux groupes. Dans le groupe des patients allergiques, la médiane de survie sans évènement était de 6,9 mois et la médiane de survie globale de 18,8 mois après 36 mois de suivi. 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.

En matière de sécurité du produit candidat, les conclusions de l'étude étaient les suivantes :

- i. **Bonne tolérance du produit** : Le traitement a été généralement bien toléré, avec un risque faible d'incidents majeurs tels que les troubles de la coagulation (notamment coagulation diminuée, événements thromboemboliques et 11,5 % des patients non-allergiques traité avec GRASPA® contre 71,4 % des patients non-allergiques traité avec la L-Asparaginase native et 19,2 % des patients allergiques), les toxicités pancréatiques (34,6 % des patients non-allergiques du groupe GRASPA® contre 46,4 % des patients du bras L-asparaginase native et 26,9 % des patients allergiques²⁰) et les toxicités hépatiques (23,1 % des patients du groupe GRASPA® contre 42,9 % des patients du bras L-asparaginase native et 38,5 % des patients allergiques).
- ii. **Réduction du risque de réaction d'hypersensibilité pendant la période d'induction** : 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 ($p < 0,001$).
- iii. **Profil d'innocuité favorable** : 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.

Aussi, la Société estime que le profil de sécurité et d'efficacité de GRASPA® offre une alternative attractive aux patients ayant reçu un traitement à base de L-asparaginase par le passé et qui n'ont pas pu le tolérer ou ont eu des réactions d'hypersensibilité.

En septembre 2015, ERYTECH a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'EMA pour GRASPA® pour le traitement de la leucémie en rechute ou réfractaire. Sur la base du

²⁰ Pourcentage de patients ayant connu au moins un effet indésirable lié au médicament pendant la phase d'induction.

retour que la Société a reçu du CHMP au Jour 180, la Société a décidé de retirer la demande d'autorisation en novembre 2016. Afin d'adresser les questions subsistantes, la Société a conduit des études supplémentaires afin de générer des données sur l'immunogénicité et la pharmacodynamique d'eryaspase ainsi que la comparabilité d'eryaspase avec de l'asparaginase native versus recombinante. La Société a ainsi resoumis le dossier de demande d'AMM en octobre 2017 et attend un retour du CHMP d'ici la fin de l'année 2018.

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

En 2009, 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. 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. Ces essais cliniques ont validé un profil de tolérance favorable de GRASPA® chez une population de patients seniors particulièrement fragiles, et une absence d'allergies cliniques, une 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. Aucune réaction allergique n'a été constatée durant les essais cliniques. En fonction des discussions avec les autorités réglementaires américaines et européennes, la Société pourrait initier la Phase Pivot chez les patients atteints de la LAL en première ligne d'ici la fin du 3^{ème} trimestre 2018.

Résultats de l'étude :

Le tableau suivant présente les résultats clés de l'étude clinique de Phase II par dose de GRASPA® administrée :

Tableau 3 – 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 %)
Élévation 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

Études de Phase I aux États-Unis — chez le patient de plus de 18 ans sans chromosome Philadelphie en premier traitement dans la LAL

En mars 2013, la Société a lancé un essai clinique de Phase I aux États-Unis afin d'évaluer eryaspase en doses progressives chez les patients de plus de 40 ans (abaissé à 18 ans afin de faciliter le recrutement des patients) atteints de la LAL sans chromosome Philadelphie en premier traitement en combinaison avec la chimiothérapie de référence (chimiothérapie CALGB aux États-Unis), sur un échantillon de 12 à 18 patients en escalade de doses (50 à 150UI/Kg). Cet essai clinique non-randomisé, multicentrique et conduit uniquement aux États-Unis, a pour principal objet de valider le profil de toxicité, de sécurité et d'efficacité d'eryaspase, en combinaison avec la chimiothérapie de référence. Cette Phase I est la première étude clinique conduite par ERYTECH aux États-Unis.

La Société a procédé au recrutement de 14 patients adultes en première intention. En septembre 2017, la Société a déterminé la dose recommandée pour une étude de Phase III à partir de l'étude ouverte de Phase I en escalade de doses destinée à évaluer l'innocuité d'eryaspase en combinaison avec la chimiothérapie. Le comité de pilotage a passé en revue les résultats d'innocuité des trois cohortes traitées et donné son accord à la poursuite des travaux de développement avec un dosage de 100 U/kg. A partir de ces données, et des résultats cliniques obtenus en Europe, la Société s'apprête à discuter des prochaines étapes de ses développements dans la LAL avec la FDA au 2^{ème} trimestre 2018 de ses futurs plans de développement dans cette indication.

Études en cours en Europe dans la LAL – chez le patient allergique

Plusieurs chercheurs cliniques ont identifié des patients qui ne pouvaient être admis et soignés dans les essais cliniques d'ERYTECH en raison d'allergies à d'autres formules d'asparaginase. Après différents échanges avec les autorités réglementaires françaises, en 2014, ERYTECH a lancé un essai clinique en France pour permettre à ces patients allergiques d'être traités avec GRASPA dans le cadre d'un programme d'accès étendu, ou PAE.

Les patients de moins de 55 ans, nouvellement diagnostiqués de la LAL ou récidivants ou réfractaires, sont éligibles à participer au PAE. Ces patients reçoivent GRASPA en combinaison avec une chimiothérapie standard et sont suivis pendant douze mois après la fin de leur chimiothérapie. Sur les 18 premiers patients traités, aucune observation n'a été formulée par le dernier DSMB (comité d'experts indépendants) en date du 26 octobre 2017.

Études en cours de Phase II dans les Pays du Nord de l'Europe – chez les patients allergiques à l'Asparaginase Pegylated

En avril 2017, la Société a débuté un essai clinique de Phase II d'investigation et d'initiation afin d'évaluer GRASPA chez les patients atteints de la LAL, sur un échantillon d'environ 30 patients sur 23 sites situés dans sept pays baltes et du nord de l'Europe, y compris le Danemark, la Finlande, la Suède, l'Islande, la Lituanie et l'Estonie. Cet essai sera mené en collaboration avec la Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology, ou NOPHO. Le principal objectif de cet essai est d'évaluer l'activité pharmacocynétique et pharmacodynamique, ainsi que le profil de sécurité et d'immunogénicité d'eryaspase en combinaison avec le protocole chimiothérapeutique multicentriques développé par NOPHO en 2008 dans la LAL. Eryaspase sera administré en second traitement chez les enfants et adultes atteints de la LAL, de 1 à 45 ans qui ont démontré des réactions d'hypersensibilité

ou d'inactivation silencieuse à la PEG-asparaginase. Cet essai devrait se poursuivre pendant environ deux ans.

Prochaines étapes dans la LAL

Sur la base des résultats des essais cliniques complétés pour le traitement de la LAL, la Société a déposé un nouveau dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'EMA en octobre 2017 pour GRASPA® et attend un retour du CHMP sur le dossier d'AMM d'ici la fin 2018.

Aux Etats-Unis, la Société souhaite discuter des prochaines étapes pour eryaspase dans la LAL avec la FDA pendant le 2^{ème} trimestre 2018. Sous réserve du retour des autorités réglementaires américaines et européennes, la Société pourrait initier une Phase pivot chez les patients atteints de la LAL en première ligne d'ici la fin du 3^{ème} trimestre 2018 qui servirait de pilier pour obtenir une autorisation de mise sur le marché d'eryaspase aux Etats-Unis.

1.3.2.2 La leucémie aigüe myéloblastique

1.3.2.2.1 Principales données de la maladie

La LAM est une forme grave de cancer du sang et de la moelle épinière, particulièrement grave dans les cas non traités. Les patients souffrant de la LAM présentent une production excessive de cellules de lignée myéloïde s'accumulant dans la moelle épinière. Ces cellules sont essentiellement des cellules immatures appelées myéloblastes, des cellules leucémiques. Le dysfonctionnement des cellules de la moelle épinière est causé par la mutation génétique dégradant la différenciation des cellules souches. Les traitements contenant des agents cytotoxiques de chimiothérapie, ainsi que de radiothérapie sont des facteurs connus de contraction de la LAM en raison de l'exposition aux agents mutagènes. Ceux-ci peuvent en effet entraîner des altérations génétiques des cellules souches de la moelle épinière.

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 Europe²¹ et 19 520 aux États-Unis en 2018²².

La LAM est une forme de leucémie qui touche principalement les adultes et les seniors, et moins fréquemment les enfants. 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. Le traitement des patients atteints de la LAM est fortement individualisé et dépend de plusieurs facteurs tels que l'âge, le type de LAM et du caractère récurrent ou non de la maladie.

1.3.2.2.2 Les standards de traitement

La 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

²¹ Rodrigues-Abreu Et Al., Annals Of Oncology, 2007.

²² American Cancer Society

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. 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.

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.

1.3.2.2.3 *Développements cliniques menés par la Société*

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

La Société a conduit une étude clinique internationale multicentrique et randomisée de Phase IIb, ENFORCE 1. Cette étude a été lancée en 2013, 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.

La Société estime que l'administration de la L-asparaginase encapsulée sous la forme d'eryaspase pourrait être un traitement efficace, combiné avec une chimiothérapie à faible dose pour les patients atteints de la LAM ne pouvant recevoir un traitement chimiothérapeutique intensif.

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 était d'évaluer l'efficacité de GRASPA® lorsqu'il est ajouté au produit de référence (cytarabine à de faibles doses). Le recrutement des 123 patients prévus dans cette étude a été finalisé en août 2016 et deux tiers d'entre eux ont été traités sous GRASPA®. Le protocole de l'étude prévoyait un suivi des patients de 24 mois.

ERYTECH a publié les résultats préliminaires de l'essai dans la LAM au mois de décembre 2017. L'étude clinique de Phase IIb ENFORCE 1 n'a pas atteint son critère principal de survie globale. Cependant, le profil de toxicité était acceptable.

1.3.3 **Autres programmes thérapeutiques potentiels de la Société**

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.

1.3.3.1 Programmes thérapeutiques sur le métabolisme du cancer

1.3.3.1.1 Nouvelles indications potentielles d'eryaspase : les tumeurs solides

Tout comme pour les leucémies, le rationnel consistant à traiter des cellules tumorales dépourvues en asparagine synthétase est également applicable dans d'autres tumeurs solides pour autant qu'elles n'expriment pas l'asparagine synthétase et ont besoin de consommer l'asparagine contenue dans le plasma.

1.3.3.1.2 Affamation des tumeurs par d'autres substances actives que la L-asparaginase : erymethionase (programme TEDAC)

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 précliniques réalisées au sein du programme TEDAC, ERYTECH a identifié deux autres acides aminés et leurs enzymes respectives, la méthionine- γ -lyase (MGL) et l'arginine deiminase (ADI), qui selon la Société pourraient se révéler être des traitements prometteurs une fois encapsulés dans des globules rouges. Cet accord prévoit un calendrier 8 étapes clefs, qui une fois atteintes donnent lieu individuellement au versement de subventions et d'avances remboursables. L'étape-clef n° 5, définie à T0 (1er juillet 2012)+ 60 mois n'a pas été atteinte sur la période, et sa non réalisation n'est pas jugée comme susceptible d'avoir un impact matériel.

Erymethionase, le produit candidat composé de MGL encapsulée dans des globules rouges est en fin de développement préclinique. La Société a présenté les données précliniques d'erymethionase aux conférences de *l'American Society of Clinical Oncology's Gastrointestinal Cancers Symposium* en janvier 2017 et de *l'American Association for Cancer Research* en avril 2017 et les données précliniques d'erymethionase et d'eryminase au treizième *International Congress of Inborn Errors of Metabolism*.

La Société poursuit les études précliniques de toxicité et selon les résultats de ses études précliniques pourrait initier le passage d'erymethionase en Phase de développement clinique, initialement envisagé fin 2016, d'ici la fin de l'année 2018.

Par ailleurs, la Société et le *Fox Chase Cancer Center (FCCC)* de Philadelphie ont conclu un accord de recherche dans le but de conduire le développement préclinique d'erymethionase pour le traitement de l'homocystinurie – maladie métabolique grave et rare, due à un trouble du métabolisme de la méthionine.

La Société a poursuivi en 2017 l'exploration du potentiel thérapeutique d'eryminase, composé d'ADI encapsulée dans des globules rouges, pour le traitement des maladies métaboliques à travers sa collaboration préclinique avec la *Queen's University* et envisage de statuer en 2018 quant à la poursuite de ce programme.

1.3.3.2 Thérapies enzymatiques et Immunothérapie

1.3.3.2.1 *Thérapies enzymatiques : ERYZYME*

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

La thérapie enzymatique 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 enzymatique. ERYZYME, est le développement préclinique le plus récent que la Société ait dédié aux thérapies enzymatiques, 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 thérapies enzymatiques 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 eryaspase, l'encapsulation des enzymes 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 précliniques 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 thérapies enzymatiques.

1.3.3.2.2 *Immunothérapie : ERYMMUNE*

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 traitement d'immuno-oncologie grâce à la technologie d'immunothérapie ou ERYMMUNE 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. Les études de preuve de concept sont en cours et la Société décidera sur ces bases les meilleurs moyens de valoriser cette technologie. La Société devrait être en mesure d'apporter des données de preuve de concept de ce traitement d'ici la fin de l'année 2018.

En chargeant des globules rouges avec des antigènes spécifiques puis en modifiant la membrane des cellules afin de les diriger spécifiquement vers les cellules présentatrice d'antigènes 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 les cellules présentatrices d'antigènes dans 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.

1.4 IMMOBILIER, APPROVISIONNEMENT ET PRODUCTION INDUSTRIELLE

Le siège social de la Société et ses bureaux principaux sont situés au 60 Avenue Rockefeller, Bâtiment Adénine, 69008 Lyon, France. La Société loue un espace de bureaux et de laboratoire d'une surface de 1 800m² à Lyon, en France. Le contrat de bail expire en juin 2024 et prévoit la faculté de résiliation anticipée en juin 2019 et juin 2021. La Société a également pris en location 2 430m² d'espaces de bureaux et de laboratoires supplémentaires du fait de l'augmentation du nombre de ses collaborateurs. Ce nouveau bâtiment est en cours de construction et la Société prévoit de prendre possession des locaux en juin 2019. Le terme de ce contrat de bail est fixé à juin 2029 avec faculté de résiliation anticipée en juin 2025 et juin 2028. La Société considère que la surface ainsi louée correspond aux besoins de son activité en Europe.

Pour assurer le développement de ses études cliniques aux USA, ERYTECH a créé en avril 2014 une filiale aux États-Unis (Cambridge) sous le nom d'ERYTECH Pharma Inc. détenue à 100 % par la société-mère ERYTECH. La Société utilise actuellement deux unités de production pour produire ses produits candidats.

En Europe, l'unité de production d'ERYTECH est basée à Lyon et le personnel de production comprend 19 personnes. La production satisfait les normes les plus strictes de production pharmaceutique (cGMP, *Good Manufacturing Practice*). 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'«Établissement Pharmaceutique» et «Établissement Exploitant» qui lui permet d'adresser le marché européen.

Cette unité de production est estimée avoir une capacité de production d'environ 3 000 poches par an ce que la Société estime être suffisant pour couvrir les besoins du marché européen pour environ les deux premières années suivant la première mise sur le marché d'eryaspase dans la LAL en Europe. La Société est en train d'assurer l'augmentation de ses capacités de production aux Etats-Unis et évalue la stratégie à suivre pour l'augmentation de sa capacité de production en Europe.

Aux Etats-Unis, la Société utilise une unité de production à Philadelphie, en coordination avec l'*American Red Cross*. La Société a lancé en 2018 des initiatives visant à étudier différentes possibilités de pérenniser la production et l'approvisionnement en concentrés de globules rouges sur le territoire américain et envisage l'ouverture d'une seconde unité de production sur la côte Est des Etats-Unis, en sus de celle de Philadelphie.

1.4.1 Approvisionnement en globules rouges

ERYTECH a signé deux contrats d'approvisionnement avec l'Établissement Français du Sang (EFS), une banque de sang reconnue, et l'*American Red Cross* («ARC»), la première banque de sang au monde. L'ARC est une Agence Fédérale implantée dans tous les états des États Unis dont l'activité principale est la collecte, la qualification et la distribution de poches de globules rouges à des fins de transfusion sanguine, pour des globules rouges humains de qualité transfusionnelle.

ERYTECH a mis en place un partenariat étroit avec l'ARC de Philadelphie. Aux termes de cet accord, l'ARC 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.

L'ARC est un prestataire de services pour la production des lots d'eryaspase 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 eryaspase et permet à ERYTECH de produire les quantités nécessaires aux essais cliniques envisagés aux États-Unis.

ERYTECH a également conclu un contrat de collaboration avec Invetech, concepteur de solutions de fabrication pour les cellules et les thérapies avancées, pour l'assister dans le développement de certains systèmes afin d'optimiser le processus de fabrication des produits candidats et ainsi permettre leur commercialisation en se fondant sur la plateforme ERYCAPS. Ce contrat permet également de subvenir aux besoins de production en masse en vue de la commercialisation des produits candidats, après obtention des autorisations réglementaires nécessaires (*voir la section 1.7.2.2 du Document de Référence*).

1.4.2 Approvisionnement en L-asparaginase

La L-asparaginase : ERYTECH et medac ont signé deux accords mondiaux de longue durée au terme desquels medac fournit à ERYTECH les deux formes d'enzyme L-asparaginase qu'ERYTECH utilise pour la production d'eryaspase/GRASPA® (L-asparaginase native et L-asparaginase recombinante), pour les essais cliniques comme pour la vente d'eryaspase/GRASPA®, dans les indications thérapeutiques définies par ERYTECH. La Société utilise désormais la formulation recombinante de la L-asparaginase pour l'ensemble de ses essais cliniques. Medac est une société pharmaceutique allemande basée à proximité d'Hambourg qui commercialise de la L-asparaginase (*voir également la section 1.7 du Document de Référence*).

1.4.3 Procédé d'industrialisation

Se référer à la section 1.2.1.2 du Document de Référence.

1.4.4 Commercialisation

ERYTECH conserve l'ensemble des droits pour eryaspase en dehors des 38 pays européens couverts par le partenariat avec Orphan Europe (Groupe Recordati) dans la LAL et la LAM et Israël couvert par le partenariat avec TEVA dans la LAL (*voir la section 1.7.1.2 du Document de Référence*). En particulier, ERYTECH conserve la totalité des droits pour commercialiser eryaspase en dehors de l'Europe et d'Israël, notamment aux Etats Unis, pour le traitement de la LAL, et dans toutes les autres indications comme, par exemple, les tumeurs solides. ERYTECH conserve aussi l'ensemble des droits pour développer et commercialiser ses autres produits candidats.

A l'exception de ces partenariats de distribution d'eryaspase dans la LAL et dans la LAM en Europe et dans la LAL en Israël, la Société prévoit de conserver tous les droits de commercialisation de ses produits candidats et la Société évalue à ce jour plusieurs stratégies de commercialisation pour chaque produit candidat ou chaque indication. Ces stratégies pourraient consister en un développement interne d'une unité de gestion des ventes et de distribution ou la conclusion de partenariats avec des tiers pour la distribution des produits approuvés.

La Société pourrait également explorer d'autres options de commercialisation de ses produits candidats, notamment le co-développement des licences, la concession de sous-licence à des tiers ou la création de plusieurs sociétés par le biais de scissions.

1.5 REGLEMENTATIONS APPLICABLES AU GROUPE

Réglementations gouvernementales

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

et l'efficacité, ces données devant être présentées selon un format spécifique à chaque autorité réglementaire et soumises à l'examen et à l'autorisation des autorités réglementaires en question.

1.5.1 Développement des produits biologiques aux États-Unis

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

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

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

- i. 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 ;
- ii. 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 ;
- iii. soumission d'une BLA auprès de la FDA ;
- iv. 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 ;

- v. 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
- vi. examen et validation de la BLA par la FDA avant toute commercialisation ou vente du produit aux États-Unis.

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

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

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

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

Des études post-AMM, 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'AMM doivent être suffisantes, en termes de qualité et de quantité, pour établir la sécurité et l'efficacité du produit expérimental de façon satisfaisante pour la FDA. La BLA doit être validée par la FDA pour qu'un produit biologique puisse ensuite être proposé à la vente aux États-Unis.

En vertu de la loi sur les frais d'utilisation des médicaments sur ordonnance (PDUFA, *Prescription Drug User Fee Act*), dans sa version amendée, chaque BLA doit être accompagnée de l'acquittement d'une taxe d'utilisation significative, qui est ajustée annuellement. La loi PDUFA impose également une taxe annuelle sur le produit pour les médicaments à usage humain et une taxe annuelle d'établissement sur les unités de fabrication des médicaments obtenus sur ordonnance. Des

exonérations ou réductions de taxe sont possibles dans certains cas, notamment une exonération de taxe pour la première demande déposée par une petite entreprise.

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

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

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

autorisation. Les données issues des essais cliniques ne sont pas toujours concluantes et la FDA peut interpréter les données différemment de la Société.

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

Autres questions réglementaires U.S.

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

américaine sur les emballages et la prévention des intoxications). La production, les ventes, la promotion et d'autres activités sont également potentiellement soumises aux lois fédérales et étatiques en matière de protection des consommateurs et de concurrence déloyale.

La distribution des médicaments est soumise à des exigences et réglementations supplémentaires, notamment des exigences relatives à la 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'AMM 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'AMM 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 États-Unis

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

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

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

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

1.5.2 Développement de médicaments dans l'Union européenne

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

Comme aux États-Unis également, les différentes phases de recherche préclinique et clinique dans l'Union européenne sont soumises à d'importants contrôles réglementaires.

Le règlement n°536/2014/UE relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive n° 2001/20/CE relative à la conduite d'essais cliniques de médicaments, 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. Ce règlement est entré en vigueur le 16 juin 2014. Il est applicable à compter de six mois après la publication par la Commission au JOUE d'un avis attestant que le portail et la base de données de l'Union sont pleinement opérationnels et que les systèmes correspondent aux spécifications fonctionnelles définies par l'EMA, conformément audit règlement (avis non publié à la date du Document de Référence, attendu pour 2019 selon le site Internet de la Commission européenne).

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

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

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

Procédure centralisée

La procédure centralisée est prévue par le Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004. L'AMM 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'EMA, est valide sur l'ensemble du territoire des États membres de l'EEE.

Dans le cadre de cette procédure, le dossier de demande d'AMM comporte les documents et renseignements visés à l'article 6 du Règlement (CE) n° 726/2004 précité, lesquels tiennent compte du caractère unique et communautaire de l'autorisation demandée et comportent l'utilisation d'un nom unique pour le médicament, sauf dans des cas exceptionnels relatifs à l'application du droit des marques.

La Commission européenne a la possibilité d'octroyer l'AMM à l'issue de l'évaluation des données d'un dossier complet et sur la base de l'avis émis par le CHMP. L'autorisation est refusée si, après vérification des renseignements et documents visés à l'article 6 mentionné ci-dessus, il apparaît que le demandeur n'a pas démontré de façon adéquate ou suffisante la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné ou s'il apparaît que ces renseignements et documents sont incorrects ou en cas de non-conformité de la notice ou de l'étiquetage.

En cas d'octroi, l'AMM est valable pendant cinq ans, sans préjudice des paragraphes 4 et 5 de l'article 6 du règlement précité. L'AMM peut être renouvelée au terme des cinq ans, sur la base d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque effectuée par l'autorité compétente. Une fois renouvelée, l'AMM est en principe valable pour une durée illimitée, sauf décision contraire de la Commission liée à la pharmacovigilance ou à une exposition d'un nombre insuffisant de patients au médicament concerné.

Des études post-AMM de sécurité ou d'efficacité peuvent être imposées par l'EMA au titulaire de l'AMM après l'obtention de celle-ci : l'EMA peut ainsi imposer à son titulaire d'effectuer (i) des études de sécurité post-autorisation s'il existe des craintes quant aux risques de sécurité posés par un médicament et/ou (ii) des études d'efficacité post-autorisation lorsque la compréhension de la maladie ou les méthodologies cliniques indiquent que les évaluations d'efficacité antérieures pourraient devoir être revues de manière significative.

La procédure centralisée est obligatoire pour certains types de produits, notamment les médicaments issus de certains procédés biotechnologiques, médicaments de thérapie innovante, médicaments désignés comme des médicaments orphelins, et médicaments contenant un nouveau principe actif indiqué pour le traitement du SIDA, du cancer, des maladies neuro-dégénératives, 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.

Procédure nationale

L'AMM, délivrée au niveau national par les autorités compétentes des États membres de l'EEE, couvre uniquement son territoire respectif. Elle peut être demandée lorsque le médicament concerné ne se trouve pas dans le champ d'application de la procédure centralisée.

Lorsqu'un médicament ne se trouve pas dans le champ d'application de la procédure centralisée, le demandeur peut également utiliser la procédure décentralisée ou la procédure de reconnaissance mutuelle pour obtenir une AMM valable dans plusieurs États Membres. Dans ce cas, les autorités compétentes des États Membres vont octroyer l'AMM.

Procédure décentralisée

La procédure décentralisée est prévue par la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001, telle qu'amendée.

Elle peut être utilisée lorsque le demandeur souhaite autoriser un médicament dans plus d'un État membre, à condition que ce médicament ne soit pas déjà autorisé dans un État membre.

Dans le cadre de cette procédure, le demandeur présente une demande fondée sur un dossier identique aux autorités compétentes de chacun des États membres, dont l'un est sélectionné par le demandeur pour agir en tant qu'État membre de référence (« EMR »). Les autorités compétentes de l'EMR préparent un projet de rapport d'évaluation concernant le médicament, un projet de résumé des caractéristiques du produit (« RCP ») et un projet d'étiquetage et de notice, qui sont envoyés aux autres États membres, appelés États membres concernés (« EMC ») pour approbation et au demandeur.

Procédure de reconnaissance mutuelle

La procédure de reconnaissance mutuelle est prévue par la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001, telle qu'amendée.

Elle peut être utilisée lorsque le demandeur souhaite autoriser un médicament dans plus d'un Etat membre et que ce médicament a déjà reçu une AMM au moment de la demande dans un Etat membre.

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

1.5.2.2 Médicaments orphelins

Dans l'Union Européenne, l'article 3 du Règlement (CE) n° 141/2000, tel que modifié, prévoit qu'un médicament obtient la désignation de médicament orphelin si son promoteur peut établir :

- que ce médicament est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou entraînant une invalidité chronique n'affectant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans l'Union Européenne au moment où la demande de désignation est introduite, ou que ce médicament est destiné au traitement, au diagnostic ou à la prévention, dans l'Union Européenne, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique et qu'il est peu probable qu'en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans l'Union Européenne génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire ; et
- qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans l'Union Européenne ou, si une telle méthode existe, que le médicament procurera un avantage notable à ceux atteints de cette affection.

Le Règlement (CE) n° 847/2000 prévoit des conditions pour l'appréciation des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin.

En vertu de l'article 5 du Règlement (CE) n° 141/2000 précité, une demande de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin peut être soumise par le promoteur à l'EMA à tout stade du développement du médicament avant le dépôt de la demande d'AMM.

Exclusivité commerciale

Selon l'article 8 du Règlement n°141/2000 précité, les médicaments orphelins autorisés en vertu du règlement bénéficient d'une exclusivité commerciale dans l'UE. Si une AMM pour un médicament orphelin a été délivrée sur le territoire européen en application du Règlement (CE) n°726/2004 ou lorsque tous les Etats membres ont accordé une AMM pour ce médicament, conformément aux procédures de reconnaissance mutuelle, les autorités réglementaires ne pourront pas, pendant une période de dix ans, accepter une demande d'AMM, délivrer une telle autorisation, ou accepter une demande d'extension d'une AMM existante, pour une même désignation thérapeutique, en rapport avec un médicament similaire. Cette période peut néanmoins être réduite à six années si, à la fin de la 5^{ème} année, il est établi en rapport au médicament concerné, que les critères de désignation de médicament orphelin ne sont plus remplis et, entre autres, quand il est démontré, sur la base des données disponibles, que le produit est assez rentable pour ne plus justifier le maintien de l'exclusivité de commercialisation.

Selon l'article 37 du Règlement n° 1901/2006, lorsqu'une demande d'AMM est présentée pour un médicament désigné comme médicament orphelin, que cette demande comprend les résultats de l'ensemble des études réalisées selon le Plan d'Investigation Pédiatrique (« PIP ») approuvé et que la déclaration attestant la conformité de la demande au PIP est approuvée est ultérieurement incluse dans l'AMM accordée, cette période est portée de dix à douze ans.

Nonobstant ce qui précède, l'article 8.3 du Règlement n°141/2000 précité prévoit qu'une AMM peut être délivrée pour la même désignation thérapeutique à un médicament similaire si :

- le détenteur de l'AMM du médicament orphelin initial a donné son consentement au second demandeur ;
- le détenteur de l'AMM 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 cliniquement supérieur sous d'autres aspects.

Le Règlement (CE) n°847/2000 précité définit les concepts de « médicament similaire » et de « supériorité clinique ».

Autres mesures d'incitation

En dehors de l'exclusivité commerciale, l'article 6 du Règlement n°141/2000 précité prévoit plusieurs autres mesures d'incitation concernant les médicaments orphelins. Il prévoit notamment une assistance à l'élaboration de protocoles. Le promoteur d'un médicament orphelin peut en effet, préalablement à l'introduction d'une demande d'AMM, demander l'avis de l'EMA sur les divers tests et essais à réaliser pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. En outre, l'EMA établit une procédure relative au développement des médicaments orphelins, prévoyant une assistance d'ordre réglementaire pour la définition du contenu de la demande d'autorisation.

Le Règlement n°141/2000 précité prévoit encore que les médicaments désignés comme médicaments orphelins en application du règlement peuvent bénéficier des mesures d'incitation prises par l'UE et les Etats membres afin de promouvoir la recherche, le développement et la mise sur le marché de médicaments orphelins et en particulier des mesures d'aide à la recherche en faveur des petites et moyennes entreprises, telles que prévues par les programmes-cadres de recherche et développement technologique.

La désignation de médicament orphelin ne réduit pas la durée des procédures de revue réglementaire et d'autorisation.

1.5.3 Autres questions réglementaires françaises

Essais cliniques portant sur des médicaments

Dans l'Union européenne, les textes régissant les essais cliniques sont actuellement fondés 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 État membre a dû transposer cette directive dans son droit national.

En France, la directive n° 2001/20/CE a été initialement transposée par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004, relative à la politique de santé publique et le décret n° 2004477 du 26 avril 2006, modifiant le chapitre 1er du Titre II du Livre 1er de la première partie du Code de la Santé Publique (« CSP ») relatif aux recherches biomédicales.

La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012, dite « Loi Jardé », relative aux recherches impliquant la personne humaine, et l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine sont venues modifier le régime juridique applicable à ces recherches, en adaptant notamment le droit français au Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 abrogeant la directive 2001/20/CE.

L'article L.1121-4 du CSP établit un système d'autorisation préalable d'une recherche impliquant la personne humaine lorsqu'elle est interventionnelle. Une recherche interventionnelle qui comporte une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ne peut être mise en œuvre qu'après avis favorable du Comité de protection des personnes (« CPP ») compétent et autorisation de l'ANSM. Une recherche interventionnelle qui ne comporte que des risques et des contraintes minimales et une recherche non interventionnelle ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable du CPP compétent.

En vertu de l'article L.1 123-7 du CSP, 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 éclairé, ainsi que la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus, l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre, les qualifications du ou des investigateurs, les montants et les modalités d'indemnisation des participants et les modalités de recrutement des participants.

Après soumission du dossier complet de demande d'autorisation de l'essai, contenant un dossier administratif, un dossier sur la recherche comportant notamment le protocole et la brochure pour l'investigateur et, le cas échéant, un dossier technique relatif au produit, aux actes pratiqués et aux méthodes utilisées, ainsi que l'avis du comité d'éthique, l'ANSM peut informer le promoteur qu'elle s'oppose à la mise en œuvre de la recherche ou lui demander toute information complémentaire pour se prononcer sur sa demande. 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 ou ne produit pas les éléments demandés dans les délais impartis, il est réputé avoir renoncé à sa demande.

En application de l'article R.1 123-38 du CSP, la limite temporelle pour l'examen d'une demande d'AMM ne peut excéder 60 jours à compter de la réception du dossier complet.

Enfin, conformément à l'article L.1 123-11 du CSP, en cas de risque pour la santé publique ou en cas d'absence de réponse du promoteur ou si l'ANSM considère que les conditions dans lesquelles la recherche est menée ne correspondent plus à celles indiquées dans la demande d'autorisation ou ne sont pas conformes aux dispositions du Titre II du livre 1er de la 1re Partie du CSP, elle peut, à tout

moment, demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, à tout document relatif à la recherche, ainsi que suspendre ou interdire cette recherche.

La décision du 24 novembre 2006 fixe les règles de bonnes pratiques cliniques (« BPC ») dans la conduite d'essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain, prévues à l'article L.1121-3 du CSP. L'objectif des 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.

Le traitement des données personnelles collectées à l'occasion des essais cliniques doit respecter les normes simplifiées adoptées par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (« CNIL ») (les « Méthodologies de Référence »), et le promoteur de l'essai clinique doit soumettre à la CNIL un engagement de conformité aux Méthodologies de Référence, le cas échéant, par une procédure de notification simplifiée. Les patients disposent alors dans tous les cas d'un droit d'accès et de rectification de leurs données personnelles ainsi que de celui de s'opposer à leur collecte/de retirer leur consentement conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978, telle qu'amendée, et aux dispositions de l'article L.1122-1 du CSP. A partir de l'entrée en vigueur du règlement général sur la protection des données (règlement No. 2016/697) le 25 mai 2018, le régime actuel devrait rester substantiellement identique, le projet de loi « CNIL 2 » prévoyant toujours l'obligation de respecter les standards adoptés par la CNIL et l'enregistrement des formalités simplifiées le cas échéant.

Principaux textes législatifs et réglementaires français relatifs à la conduite d'essais cliniques (codifiés principalement aux articles L.1121-1 à L.1126-12 et articles R.1121-1 à R.1125-26 du CSP) :

- décret n° 2017/884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine ;
- décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine dans les établissements de santé, les maisons et les centres de santé ;
- décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine ;
- ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine ;
- loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique ;
- décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du CSP relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires) ;
- décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain ;
- décision du 29 décembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication ;

- loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, telle qu'amendée, et ses décrets d'application ;
- loi n° 2002-3003 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé et ses décrets d'application ;
- décret n° 2007-454 du 25 mars 2007 relatif aux conventions et aux liens unissant les membres de certaines professions de santé aux entreprises et modifiant le CSP (dispositions réglementaires) ;
- délibération n° 2016-262 du 21 juillet 2016 portant modification de la méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre de recherches biomédicales (MR-001) ;
- délibération n° 2016-263 du 21 juillet 2016 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement exprès ou écrit de la personne concernée (méthodologie MR-003) ;
- décret n° 2016-1871 du 28 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé » ;
- loi n° 2012-300 (loi Jardé) du 5 mars 2012, relative aux recherches impliquant la personne humaine ;
- loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits 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° 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 ; et
- règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données qui entrera en vigueur le 25 mai 2018.

Protection des sujets d'essais cliniques

En droit français, conformément à l'article L.1121-2 du CSP, une recherche impliquant la personne humaine ne peut être entreprise que si : (i) elle se fonde sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante, (ii) le risque prévisible encouru par les sujets est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche, (iii) elle vise à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition et (iv) elle a été conçue pour réduire au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche, en tenant compte particulièrement du degré de maturité des mineurs et de la capacité de compréhension pour les

majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement. La recherche ne peut débuter que si l'ensemble de ces conditions sont remplies.

Une recherche impliquant la personne humaine ne peut être entreprise que si elle est réalisée dans les conditions suivantes : (a) sous la direction et la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée et (b) dans des conditions matérielles et techniques adaptées à la recherche et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches.

Deux documents doivent être fournis aux sujets de la recherche avant la tenue de l'essai.

Tout d'abord, en vertu de l'article L.1122-1 du CSP, le sujet de la recherche doit recevoir de la part de l'investigateur ou d'un médecin qui le représente, préalablement à la réalisation de la recherche, une information portant notamment sur : l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche ; les bénéfices attendus et, dans le cas de recherches interventionnelles, les contraintes et les risques prévisibles résultant de l'administration des produits utilisés lors de la recherche, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ; dans le cas de recherches interventionnelles, les éventuelles alternatives médicales ; l'avis favorable du comité d'éthique et l'autorisation de l'ANSM ; le traitement des données personnelles. Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité. La personne dont la participation est sollicitée ou, le cas échéant, les personnes, organes ou autorités chargés de l'assister, de la représenter ou d'autoriser la recherche sont informés de son droit de refuser de participer à la recherche ou de retirer son consentement ou, le cas échéant, son autorisation à tout moment, sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait.

Ensuite, en vertu de l'article L.1122-1-1 du CSP, une recherche interventionnelle qui comporte une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ne peut être pratiquée sans son consentement libre et éclairé, recueilli par écrit, après que lui ait été délivrée l'information prévue par l'article L.1122-1 du CSP précité. Aucune recherche interventionnelle qui ne comporte que des risques et des contraintes minimales ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre, éclairé et exprès. Aucune recherche non interventionnelle ne peut être pratiquée sur une personne lorsqu'elle s'y est opposée.

Une recherche impliquant la personne humaine sur un mineur ne peut être entreprise que si le consentement éclairé des parents ou du représentant légal a été obtenu. Une recherche impliquant la personne humaine sur les majeurs sous tutelle nécessite le consentement éclairé de son représentant légal.

Déclarations d'intérêts financiers

La loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du candidat médicament et des produits de santé, telle qu'amendée, complétée par le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, a instauré des règles concernant la transparence des rémunérations perçues par certains professionnels de la santé de la part de sociétés produisant ou commercialisant des produits de santé remboursés par la sécurité sociale (article L. 4113-6 du Code de la santé publique). Ces dispositions ont été récemment redéfinies et étendues par le décret n° 2016-1939 du 28 décembre 2016. Ce décret impose aux sociétés produisant ou commercialisant en France des produits de santé, tels que des candidats médicaments, ou assurant des prestations associées à ces produits, de rendre

public, sur un site internet public unique ([https:// entreprises-transparence.sante.gouv.fr](https://entreprises-transparence.sante.gouv.fr)), les avantages et rémunérations effectivement versés aux professionnels de santé pour un montant supérieur à 10 euros ainsi que les conventions conclues avec ces derniers, accompagnées d'informations précises sur chaque convention (son objet précis, la date de signature de la convention, sa durée, le bénéficiaire direct et le bénéficiaire final et le montant de la convention).

La loi n° 2011-2012 précitée a également renforcé le dispositif « anti-cadeaux » en droit français. L'ordonnance n° 2017-49 du 19 janvier 2017 a étendu le champ d'application de l'interdiction générale d'effectuer des paiements au profit de professionnels de santé.

Statut des établissements 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.

1.5.4 Questions liées au remboursement des produits

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'AMM 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 les approbations réglementaires requises. 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 qui a focalisé ses efforts sur les prix des médicaments. 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 des produits candidats ou une décision par un tiers payeur de ne pas les 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, a déjà eu, et 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. Certaines dispositions de l'ACA ne sont pas encore entrées en vigueur. Par ailleurs, certains aspects de l'ACA ont fait l'objet de contestations judiciaires et au Congrès, et l'administration Trump a récemment essayé de faire abroger ou modifier certains aspects de l'ACA. Depuis janvier 2017, le président des États-Unis Donald Trump a signé deux décrets présidentiels (*Executive Orders*) et d'autres textes visant à retarder l'entrée en vigueur de certaines dispositions de l'ACA ou de mettre en échec par d'autres moyens certaines exigences imposées par l'ACA en matière de couverture de santé. En parallèle, le Congrès a réfléchi à une législation abrogeant, ou abrogeant et remplaçant l'ACA en tout ou partie. Bien que le Congrès n'ait pas adopté de loi d'abrogation exhaustive, deux projets de loi affectant la mise en œuvre de certains prélèvements ont été promulgués. Le *Tax Cuts and Jobs Act* (loi sur le travail et les réductions d'impôts) de 2017 contient une disposition abrogeant, à partir du 1^{er} Janvier 2019, la taxe prévue par l'ACA et connue sous le nom de "*individual mandate*", qui impose le paiement d'une pénalité pour les personnes n'ayant pas renouvelé leur souscription à une assurance santé appropriée (*qualifying health coverage*) pour tout ou partie de l'année. De plus, le 22 janvier 2018, le président des États-Unis Donald Trump a signé une résolution permanente (*continuing resolution*) de financement pour l'année fiscale 2018 qui retarde l'entrée en vigueur de certaines redevances imposées par l'ACA, incluant l'impôt dit "Cadillac" qui cible les polices d'assurance santé fournies par l'employeur avec des primes élevées, la redevance annuelle basée sur la part de marché imposée à certains assureurs en matière médicale, et les droits d'accises portant sur l'équipement médical non-exempté. En outre, la *Bipartisan Budget Act* de 2018 (ou BBA) modifie, entre autres, l'ACA à partir du 1^{er} janvier 2019 en augmentant de 50% à 70% le rabais accordé par les fabricants de produits pharmaceutiques participant au programme Medicare partie D, et en comblant l'écart de couverture existant dans la plupart des régimes de dispositifs médicaux, communément appelé le "*donut hole*". Les évolutions législatives de ces deux actes demeurent incertaines à ce jour et la Société poursuit son évaluation des effets qu'une abrogation totale ou une abrogation et remplacement de l'ACA pourraient avoir sur son activité. La Société ne peut pas prédire l'impact global de l'ACA sur les sociétés pharmaceutiques, la plupart des

réformes de l'ACA nécessitant de promulguer des règles détaillées visant à mettre en œuvre les dispositions statutaires, ce qui n'a pas encore mis en œuvre.

En outre, d'autres modifications législatives ont été proposées et adoptées aux États-Unis depuis l'adoption de l'ACA. Par exemple, le 2 août 2011, le *Budget Control Act* (loi de contrôle budgétaire) de la même année, entre autres, a créé des mesures de réduction des dépenses par le Congrès. Notamment, le « Super-comité » de réduction des déficits aux États-Unis (*Joint Select Committee on Deficit Reduction*), a été créé pour recommander au Congrès des propositions de restrictions de dépenses, et 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, incluant le BBA, resteront en vigueur jusqu'en 2027 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* (loi d'allègement fiscal) de 2012, qui, entre autres, a 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. Cette surveillance s'est traduite par la réalisation de plusieurs enquêtes du Congrès américain et la proposition et promulgation de lois fédérales ainsi qu'au niveau des États 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, de réduire le coût des médicaments couverts par Medicare ainsi que de réformer les méthodologies de remboursement du programme gouvernemental sur les médicaments. Au niveau fédéral, les propositions budgétaires de l'administration Trump pour l'année 2019 contiennent des mesures complémentaires concernant le contrôle des prix des médicaments qui pourraient être promulguées dans le cadre de la procédure budgétaire de 2019 ou d'une autre législation future. Cela inclut, par exemple, des mesures permettant aux plans Medicare partie D de négocier le prix de certains médicaments dans le cadre de Medicare partie B, d'autoriser certains États à négocier le prix des médicaments dans le cadre de Medicaid, et de supprimer le partage des coûts des médicaments génériques pour les patients à faibles revenus. Alors que toute mesure proposée devra être validée par le biais de lois complémentaires pour être effective, le Congrès et l'administration Trump ont chacun indiqué qu'ils continueront à rechercher de nouvelles mesures légales et administratives pour contrôler le prix des médicaments. Au niveau des États, les législatures adoptent de plus en plus de lois et règlements d'applications visant à contrôler la tarification des produits pharmaceutiques et biologiques, incluant les exigences de remboursement des patients, réductions, restrictions d'accès à certains produits, information sur les coûts de commercialisation et certaines mesures de transparence, et, dans certains cas, visant à encourager les importations en provenance d'autres pays et les achats de masse.

Il est prévisible que d'autres mesures réformatrices du système de santé fédéral seront adoptées à l'avenir, qui pourraient limiter les sommes que les gouvernements étatiques et fédéraux verseront pour les médicaments et services médicaux et, à leur tour, réduire considérablement la valeur projetée de certains projets de développement et la rentabilité de la Société.

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

Autres lois relatives aux soins de santé et exigences de conformité

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

- l'*Anti-Kickback Statute* (loi fédérale anticorruption) aux États-Unis qui interdit notamment aux personnes de solliciter, de recevoir, d'offrir ou de verser une rémunération (dont tout pot-de-vin, tout dessous-de-table ou toute réduction), en toute connaissance de cause et de plein gré, directement ou indirectement, en espèces ou en nature, pour induire, récompenser ou en retour de la recommandation d'une personne, ou l'achat, la location, la commande ou la recommandation d'un article, d'un bien, d'une installation ou d'un service remboursable en vertu d'un programme fédéral de soins de santé, tel que les programmes Medicare et Medicaid ;
- les lois fédérales civiles et pénales relatives aux fausses allégations et les lois civiles relatives aux sanctions pécuniaires, qui imposent des pénalités et déclenchent des mesures de dénonciation civile à l'encontre de personnes et d'organisations pour, entre autres, présenter, en toute connaissance de cause, ou entraîner la présentation d'allégations de paiement de la part de Medicare, de Medicaid ou d'autres tiers payeurs, qui sont fausses ou frauduleuses, ou faire une fausse déclaration ou un faux enregistrement pour le paiement d'une fausse allégation ou éviter, diminuer ou dissimuler une obligation de verser de l'argent au gouvernement fédéral, notamment, fournir des factures ou des informations de codage 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'octroi 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* fédérale 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* fédérale 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, à des exigences de déclaration et de contrôle additionnelles si la Société était poursuivie pour non-respect de ces lois et était liée par un *corporate integrity agreement* (CIA) ou par un accord similaire 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.

1.6 BREVETS, MARQUES ET AUTRES DROITS DE 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 2.2.9 du Document de Référence, la propriété intellectuelle du Groupe n'est pas, à sa connaissance et à la date du Document de Référence, remise en cause par un tiers.

1.6.1 Brevets

1.6.1.1 En nom propre

Au 31 décembre 2017, le portefeuille de brevets d'ERYTECH se compose de 14 familles de brevets détenues en nom propre.

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 2.2.9 du Document de Référence, la propriété intellectuelle du Groupe n'est pas, à sa connaissance et à la date du Document de Référence, remise en cause par un tiers.

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	Délivré au Japon Délivré en Europe Délivré en Australie Délivré en Chine Délivré aux Etats-Unis Délivré en Corée Délivré en Inde Délivré au Canada
		Procédé de stabilisation de suspensions d'érythrocytes encapsulant un principe actif, suspensions obtenues	2033/2034	07/05/2013	Délivré en France Demandes nationales déposées
Eryaspase/ GRASPA®	3	Medicament for the treatment of the cancer of the pancreas	2027/2029	24/12/2007	Délivré en Europe Délivré aux Etats-Unis Délivré au Japon Délivré en Corée du Sud Délivré en Israël Délivré en Australie Délivré à Singapour Délivré au Canada 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 Chine Délivré en Australie Délivré à Singapour

Technologie/produits	Famille	Titre	années d'expiration les plus proches pour chaque famille de brevet*	Date de dépôt	Statut
					Délivré en Israël Délivré en Inde Délivré en Corée du Sud Phases nationales/régionales pour les autres territoires
		Medicament for the treatment of acute myeloid leukemia	2028/2029	21/03/2012	Délivré en Australie Délivré en Inde Délivré au Japon 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 du Sud et en Australie
TEDAC	3	Composition pharmaceutique comprenant des érythrocytes encapsulant une enzyme dépendante du phosphate de pyridoxal (PLP) et son cofacteur	2034/2035	12/02/2014	PCT déposé Demandes nationales déposées
		Method of treating a mammal, including human, against cancer using methionine and asparagine depletion	2035/2036	31/12/2015	Demande PCT déposée Dépôts nationaux

Technologie/produits	Famille	Titre	années d'expiration les plus proches pour chaque famille de brevet*	Date de dépôt	Statut
		New therapeutic use of erythrocytes containing arginine deiminase	2037/2038	31/08/2017	Demande prioritaire déposée
		Composition to induce specific Immune Tolerance	2030	27/10/2009	Délivré en Europe Délivré en Australie Délivré à Singapour Délivré en Chine Délivré en Israël Phases nationales/régionales pour les autres territoires
Plateforme d'immuno-modulation	2	Composition and therapeutic anti-tumor vaccine	2027/2028	08/08/2007	Délivré en Europe Délivré aux Etats-Unis Délivré en France Délivré en Chine Délivré en Australie Délivré au Japon Délivré en Corée du Sud Délivré à Singapour Délivré en Israël Phases nationales/régionales pour les autres territoires
Autres produits	3	Formulation and method for the prevention and treatment of skeletal manifestation of Gaucher's disease	2028	13/02/2008	Délivré en Europe Délivré en Israël Autres phases nationales/régionales

Technologie/produits	Famille	Titre	années d'expiration les plus proches pour chaque famille de brevet*	Date de dépôt	Statut
		Formulation and method for the prevention and treatment of bone metastases and other bone diseases	2028/2029	10/03/2008	Délivré en Europe Délivré au Canada Délivré en Chine Délivré en Australie Délivré à Singapour Délivré en Israël Délivré en Corée du Sud
		Composition of erythrocytes encapsulating phenylalanine hydroxylase and therapeutic use thereof	2033/2034	10/02/2013	Phases nationales/régionales

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

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

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

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

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

Brevets portant sur le procédé de production

- **Brevet procédé intitulé « *Lysis/resealing process and device for incorporating an active ingredient in erythrocytes* » :**

C'est le brevet 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, ces revendications ont également fait l'objet d'une décision d'acceptation 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 la section 1.7 du Document de Référence) pour le développement et la distribution de GRASPA® dans l'Europe des 27. Ce contrat couvre les indications de la LAL et de la LAM.

Le brevet européen délivré a fait l'objet d'une procédure d'opposition devant l'Office Européen des Brevets, suite au retrait de l'opposant l'Office Européen des brevets a clôturé la procédure d'opposition et maintenu le brevet en vigueur sans modifications des revendications (*Voir également la section 2.2.9 du 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 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 dépendante du PLP et son cofacteur :**

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 a été déposée en Europe le 31 décembre 2015. Une extension internationale par la voie PCT plus quelques dépôt nationaux directs a été effectuée au mois de décembre 2016.

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

Ce brevet couvre l'utilisation d'eryaspase en vue du traitement du cancer du pancréas. Il a été délivré en Europe, aux Etats-Unis, au Japon, en Corée du Sud, en Israël, en Australie, à Singapour, au Canada et est en cours d'examen dans d'autres territoires.

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

Ce brevet couvre l'utilisation de GRASPA® en vue du traitement de la Leucémie Aigüe Myéloïde. Il a fait l'objet d'une demande prioritaire déposée aux Etats-Unis et il a été étendu par la voie PCT, plus quelques dépôts nationaux directs. Il a été délivré en Australie, en Inde, au Japon, et est en cours d'examen dans d'autres territoires.

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 la section 1.7 du Document de Référence*) pour le développement et la distribution de GRASPA® dans l'Europe des 27. Ce contrat couvre notamment l'indication de la LAM.

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

Cette demande de brevet revendique la technologie d'induction d'une tolérance immunitaire spécifique développée par ERYTECH. La portée envisagée est large car la demande revendique à la fois une composition pouvant induire une tolérance immunitaire vis-à-vis d'une protéine ou d'un peptide thérapeutique et une composition pouvant induire une tolérance immunitaire vis-à-vis d'un auto-antigène. Ce brevet a été délivré en Europe, en Australie, en Chine, en Israël 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 aux Etats-Unis, en France, en Australie, en Israël, en Chine, en Europe, au Japon, en Corée du Sud et à Singapour et est en cours d'examen dans d'autres territoires.

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 14 familles différentes de brevet. Sur ces 14 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.

1.6.1.2 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 la section 1.7 du Document de Référence*). Cette propriété intellectuelle basée sur des développements du NIH comprend deux brevets américains délivrés (US 7,985,548 et US 9,181,552).

1.6.2 Marques

La Société a déposé les marques suivantes :

MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE
ERYtech Pharma + logo	France	03 3 264 900	10 janvier 2014
	Communauté européenne	00 3 921 319	16 avril 2014
	Internationale (Australie, Suisse, Communautaire, Israël, Islande, Corée du Sud, Monaco, Montenegro, Norvège, Russie, Singapour, Turquie,	1127934	20 juin 2012

MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE
	USA		
ERYTECH PHARMA	Israël	226994 (Classe 42), 226992 (Classe 44), 226993 (Classe 5)	7 avril 2011
	Kosovo	18664	25 aout 2016
GRASPA	France	06 3 421 435	24 juin 2016
	Israël	226985	17 juillet 2011
	Internationale (Albanie, Australie, Bosnie, Belarus, Suisse, Chine, Algérie, Egypte, Communautaire, Géorgie, Croatie, Iran, Islande, Japon, Corée du Sud, Liechtenstein, Maroc, Monaco, Montenegro, Macédoine, Norvège, Serbie, Russie, Singapour, Turquie, Ukraine	947759	26 novembre 2017(renouvellement)
	Etats-Unis d'Amérique	3809410	29 juin 2010
	Kosovo	18676	26 août 2016
ERYASP	France	133976584	30 aout 2013
Vaccin'ERY System	Internationale (Suisse, Communautaire)	967450	14 mai 2008
ERYCAPS	France (classes 5,42,44)	073546157	21 décembre 2017(renouvellement)
	France (classes 7,9,10)	164258547	15 juillet 2016
	Suisse (classes 7,9,10)	690442	15 juillet 2016
	Internationale (Suisse, Communautaire) (classes 5,42,44)	972047	8 juillet 2008
	Union européenne (classes 7,9,10)	15251382	27 juillet 2016
	Etats-Unis d'Amérique		Déposé le 20 septembre 2016
	France France Suisse (classes 7,9,10)		
ENHOXY	France	113819125	22 juillet 2011
	Internationale (Australie, Suisse, Chine, Communautaire, Israel,	1110463	10 février 2012

MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE
	Islande, Japon, Corée du Sud, Monaco, Russie, Singapour, Turquie, USA		
KYTASPAR	France	144103802	31 octobre 2014
ASPACELL	Internationale (Albanie, Arménie, Azerbadjan, Bosnie, Belarus, Suisse, Islande, Kirghizistan, Kazakhstan, Liechtenstein, Moldavie ; Montenegro, Macédoine, Norvège, Serbie, Russie, Tadjikistan, Turkménistan, Turquie, Ukraine, Ouzbékistan	1235383	3 décembre 2014
	Kosovo		17 janvier 2017
	Union Européenne	13466123	30 mars 2015
ERYTECH	Internationale (Albanie, Australie, Bosnie, Belarus, Chine, Algérie, Egypte, Georgie, Israël, Inde, Iran, Islande, Japon, Liechtenstein, Maroc, Monaco, Norvège, Russie, Singapour, Turquie, Ukraine)	1310460	17 juin 2016
	France	164258540	15 juillet 2016
	Suisse	690441	15 juillet 2016
	Union Européenne	015251325	27 juillet 2016
	Taiwan		16 juin 2017
	Kosovo		Déposée le 17 aout 2016
	Canada		Déposée le 20 septembre 2016
	Etats-Unis d'Amérique		12 juin 2017
	Chili		Déposée le 25 avril 2016
	Brésil		Déposée le 29 juin 2016
	Argentine		Déposée le 20 septembre 2016
 erytech	France	164258544	15 juillet 2016
	Etats-Unis d'Amérique	5108215	27 décembre 2016
	Union Européenne	015251366	27 juillet 2016

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 Teva et Orphan Europe, en ce qui concerne la marque GRASPA® (voir également la section 1.7 du Document de Référence).

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

1.6.3 Noms de domaine

La Société a déposé les noms de domaine suivants :

Nom de domaine	Expiration
eryasp.com	19 novembre 2018
erytechpharma.com	19 novembre 2018
erytech.fr	11 avril 2019
ery.tech	24 août 2019
erytech.com	19 juillet 2019
erytech.eu	29 septembre 2019
graspa.fr	11 avril 2019
graspa.bio	22 septembre 2019
graspa.biz	21 septembre 2018
graspa.eu	22 septembre 2018
graspa.de	03 avril 2019
graspa.co.uk	22 septembre 2019
graspa.info	22 septembre 2018
graspa.com	28 juillet 2020

1.7 CONTRATS IMPORTANTS

Les contrats importants pour la Société au cours des deux dernières années autres que ceux conclus dans le cadre normal des affaires sont les suivants :

1.7.1 Contrats de partenariats et collaboratifs

1.7.1.1 Contrats financés

ERYTECH, l'Inserm, l'APHP et Diaxonhit 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 de 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 :

Bénéficiaires	Montant du Projet (en €)	Coûts des activités éligibles retenues (en €)			Aides maximales retenues (en €)		
		Recherche industrielle	Développement expérimental	Total	Subventions*	Avances Remboursables**	Total des aides
ERYTECH	14 363 850	4 573 760	9 790 090	14 363 850	2 058 194	4 895 052	6 953 246

Soit 45 % de la recherche industrielle

Soit 50 % du développement expérimental

Aux termes de cet accord, ERYTECH a reçu à la signature du contrat avec BPI France 992 257 euros en subvention non remboursables et 62 607 euros en avances remboursables, et pourra, en outre, recevoir en paiement d'étapes jusqu'à 1 065 937 € en subventions non remboursables et jusqu'à 4 832 445 € en avances remboursables, en cas de réalisation d'étapes règlementaires spécifiques (dont respectivement 463 054 € et 1 118 928 € ont déjà été versés à la Société).

La Société s'engage à rembourser à BPI la somme de 5 281 000 € dès l'atteinte d'un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal ou supérieur à 10 000 000 €, 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 % du produit généré sera due à BPI France, dans la limite d'un remboursement total de 5.3M€.

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 soit 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.

1.7.1.2 Accords de partenariat

1.7.1.2.1 Erytech / Teva

Conformément aux termes de cet accord, ERYTECH a accordé à Teva une licence exclusive pour soumettre la demande d'autorisation du produit candidat GRASPA® dans la LAL 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. Teva est responsable de toutes les démarches règlementaires 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 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 de 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.

1.7.1.2.2 *ERYTECH/ Orphan Europe (Groupe Recordati)*

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 10 pays qui ne sont pas des Etats Membres de l'Union Européenne. De plus, Orphan Europe peut demander l'AMM de GRASPA® pour le traitement de la LAM dans les 38 pays d'Europe. Si GRASPA® obtient cette AMM, 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 millions d'euros à la signature et s'est engagé à verser à ERYTECH jusqu'à 37,5 millions d'euros de *milestones* futurs 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'AMM de GRASPA® pour le traitement de la LAL, et sera automatiquement prolongé de 10 ans à partir de la date de l'AMM 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'AMM 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 millions d'euros à l'occasion de l'introduction en bourse sur le marché réglementé d'Euronext Paris.

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.

1.7.1.3 Contrat de licence

Le *National Institutes Of Health* (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 la section 1.6 du Document de Référence*). 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.

Contrats d'approvisionnement

1.7.1.4 Erytech / Établissement Français Du Sang (EFS)

Les parties ont conclu une convention-cadre de cession de concentré de globule rouge à usage thérapeutique destiné à la fabrication d'eryaspase/GRASPA® en date du 21 octobre 2015 pour une durée d'un an reconductible sur une période totale de trois ans. L'EFS facture la Société en fonction de la quantité de poches de concentré de globules rouges commandées pour les besoins de chaque étude clinique. Les besoins prévisionnels de poches sont mis à jour annuellement.

1.7.1.5 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 31 décembre 2018.

1.7.1.6 Erytech/ medac

ERYTECH et medac, société allemande, ont conclu deux contrats d'approvisionnement en asparaginase destinée à la fabrication d'eryaspase/GRASPA® qui court jusqu'au 11 décembre 2028.

- Le premier contrat concerne la forme native d'asparaginase actuellement utilisée par eryaspase/GRASPA® pour ses essais cliniques dans la LAL et la LAM en Europe. A partir du 1^{er} janvier 2018, medac pourra suspendre et/ou résilier ce contrat sous certaines conditions.
- Le second contrat couvre d'éventuelles nouvelles formulations d'asparaginase que medac pourrait développer et qu'ERYTECH pourrait potentiellement utiliser en particulier l'asparaginase recombinante que medac a développée (*voir également la section 1.4 du Document de Référence*). Ce contrat sera exclusif à partir de la date de l'autorisation commerciale de eryaspase/ GRASPA® pour une durée de 5 ans. Par avenant, les parties ont décidé d'annuler les dispositions selon lesquelles ERYTECH aurait pu être amenée à s'abstenir de toute forme de promotion d'eryaspase/ GRASPA® si celui-ci était fabriqué à partir d'une nouvelle formulation d'asparaginase, enregistrée et commercialisée avant eryaspase/GRASPA® en première intention.

La Société a accordé à medac un droit de seconde négociation (voir en ce qui concerne le droit de première négociation la section 1.7.1.2.2 du Document de Référence) pour la commercialisation de GRASPA® dans des indications de la LAL et de la LAM. et dans certains territoires tels que la Turquie, la Russie.

1.7.1.7 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.

1.7.2 Contrats de sous-traitance

1.7.2.1 Erytech / American Red Cross (ARC)

Les parties ont conclu un contrat de sous-traitance pour la production des lots d'eryaspase pour les essais cliniques de la Société aux États-Unis. Cette prestation fait l'objet d'une facturation fixe pour la mise à disposition de locaux et de personnel et d'une facturation variable selon le nombre de lots produits. La Société conserve l'ensemble de ses droits de propriété intellectuelle sur les lots ainsi produits.

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.

1.7.2.2 Erytech / Invetech

ERYTECH et Invetech ont conclu un contrat-cadre de sous-traitance pour l'optimisation du processus de fabrication des produits d'ERYTECH et l'automatisation de son système de production. Ce travail permettrait d'augmenter les capacités de production d'ERYTECH notamment en optimisant le temps

de production et en limitant les manipulations qui pourraient générer des non-conformités. La collaboration entre ERYTECH et Invetech s'est poursuivie en 2017.

1.7.2.3 **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.

2. FACTEURS DE RISQUES

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le 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.

2.1 RISQUES OPERATIONNELS

2.1.1 Risques liés au développement des produits

2.1.1.1 L'autorisation de mise sur le marché d'Eryaspase/GRASPA^{®23} 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 produit candidat, 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 ;

²³ 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.

- 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 produits candidats ;
- le recrutement des patients aux essais pourrait être affecté par de nombreux facteurs, notamment la taille de la population de patients et la procédure pour les identifier, les critères d'éligibilité et d'exclusion aux essais cliniques, les risques et bénéfices perçus des produits candidats de la Société, la gravité de la maladie étudiée, la proximité et l'accessibilité des sites d'essais cliniques, la capacité d'obtenir et de garder le consentement des patients, l'abandon de patients avant la fin de l'essai clinique, les pratiques médicales des patients et la capacité à contrôler de façon adéquate les patients pendant et après le traitement. En outre, dans les pays étrangers, de nombreux autres facteurs entrent en jeu, tels que la difficulté d'établir et de gérer les relations avec les CROs et les médecins, les différents standards de conduite des essais cliniques, l'incapacité à trouver les consultants, médecins et partenaires locaux qualifiés et la possibilité d'avoir à respecter plusieurs droits étrangers, standards médicaux et exigences réglementaires (comme la réglementation des produits pharmaceutiques et de biotechnologie et le traitement). Si le recrutement des patients aux essais présentait des difficultés, cela pourrait avoir pour effet de retarder le début de l'étude, allonger sa durée, limiter sa portée en raison du faible nombre de patients ; ou empêcher la Société de terminer un essai clinique. Ce risque s'est produit en 2016 dans le cadre de l'étude de Phase Ib dans la LAL aux États-Unis dont le recrutement des patients a été plus long qu'attendu (voir également la section 1.3.2.1 du Document de Référence).
- les patients inclus dans l'essai peuvent, à tout moment et sans avoir à se justifier, interrompre leur participation ; si trop de patients se retireraient, l'étude pourrait être interrompue pour non faisabilité ;
- des difficultés d'approvisionnement en matières premières impactant la production des lots cliniques pourraient retarder ou interrompre un essai clinique en cours ou projeté ;
- les essais de Phase I visent notamment à démontrer la sécurité du produit candidat ; 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
- le résultat des essais cliniques est imprévisible et comporte un risque important d'échec. Si les essais cliniques de la Société ne parvenaient pas à démontrer un profil de sécurité satisfaisant et une efficacité suffisante auprès de l'EMA, de la FDA et/ou d'autres autorités de santé, la Société pourrait devoir investir des fonds et du temps additionnel pour parachever leur développement et même ne pas parvenir à terminer le développement ou assurer la commercialisation de ces produits candidats.

- en cas de problèmes de tolérance grave ou de toxicité, les essais doivent être interrompus.

Par ailleurs, les formulations du produit eryaspase/ GRASPA® utilisées en Europe et aux États-Unis diffèrent, notamment en ce qui concerne les méthodes de conservation pour le stockage et le transport des globules rouges et de la L-asparaginase encapsulée dans les globules rouges, l'étape de lavage supplémentaire dans la formulation utilisée aux États-Unis afin de satisfaire les standards d'hémoglobine plus faibles qui y sont en vigueur et l'approvisionnement séparé de la matière première de la substance active en L-asparaginase. En dépit des études comparatives in vitro menées par la Société, les autorités réglementaires de chaque juridiction pourraient demander la réalisation d'études comparatives complémentaires. Même après la réalisation de ces études complémentaires, les autorités réglementaires pourraient ne pas accepter les données cliniques et non cliniques fournies pour l'utilisation d'une formulation alternative d'eryaspase/GRASPA®. 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 eryaspase/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. Les données sur la sécurité et l'efficacité des produits générées lors des essais cliniques utilisant eryaspase conduits par la Société ont été positives, hormis les résultats de Phase IIb dans la LAM, bien que cela ne préjuge pas des résultats dans les autres indications. Les différences dans les critères de recrutement et les différentes combinaisons avec d'autres traitements peuvent aussi conduire à des résultats différents selon les essais cliniques. 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 AMM. Des résultats positifs dans un essai clinique et/ou l'obtention d'une AMM 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. Par ailleurs, les essais cliniques de produits candidats révèlent fréquemment qu'il n'est pas possible ou praticable de poursuivre les efforts de développement pour ces produits candidats. A titre d'exemple, en décembre 2017, la Société a annoncé que son essai clinique ENFORCE 1, essai clinique de Phase IIb multicentrique et randomisé en Europe portant sur des patients de plus de 65 ans dans la LAM, n'avait pas atteint son objectif principal de survie globale.

2.1.1.2 La Société a des ressources et un accès au financement limités et le choix de favoriser le développement d'eryaspase au détriment d'autres produits candidats pourrait avoir un effet défavorable significatif sur ses perspectives de développement.

En raison de ses ressources et d'un accès au financement limité, la Société est amenée à hiérarchiser le développement de ses produits candidats et à déterminer le niveau de ressources à allouer à chacun d'eux. Ainsi, la Société a décidé de concentrer ses efforts sur le développement d'eryaspase/GRASPA®, qui a exigé et continuera d'exiger de la Société la mobilisation de multiples ressources. Ce choix d'allocation des moyens humains et financiers de la Société pourrait ne pas conduire au développement de médicaments viables et détourner des ressources qui auraient pu être affectées à des programmes plus prometteurs. De la même manière, les choix de la Société entre certaines substances, produits-médicaments et domaines thérapeutiques ou sur l'opportunité ou non de

collaborer avec certains partenaires pour développer certains produits candidats pourraient ne pas s'avérer judicieux.

Plus généralement, le potentiel commercial des produits candidats et les tendances dans l'industrie pharmaceutique pourraient être mal appréciés par la Société, ce qui serait susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

2.1.1.3 La Société pourrait ne pas être en mesure de fournir, selon le calendrier prévu ou définitivement, les données nécessaires à la resoumission de son dossier d'AMM auprès de l'EMA pour GRASPA® dans le traitement de la LAL pour les patients en rechute ou réfractaires

La Société a déposé une demande d'AMM auprès de l'EMA en septembre 2015 pour le traitement de patients atteints de la LAL en rechute ou réfractaires. En septembre 2016, la Société a reçu du CHMP (le comité de l'EMA responsable de la revue du dossier d'AMM) la liste des points en suspens au 180e Jour. A la suite de discussion avec l'EMA, la Société a estimé que le délai imparti dans la procédure du CHMP était trop court pour obtenir l'ensemble des données additionnelles demandées. Par conséquent, ERYTECH a notifié le CHMP du retrait de sa demande d'AMM en novembre 2016. Après avoir conduit des études destinées à fournir des données sur l'immunogénicité et la pharmacodynamique d'eryaspase ainsi que des données concernant la comparabilité entre les formes native et recombinante de l'asparaginase encapsulée dans eryaspase, la Société a déposé une nouvelle demande d'AMM auprès de l'EMA en octobre 2017.

Les données résultant de ces études pourraient ne pas être suffisantes pour répondre aux exigences de l'EMA, la Société pourrait devoir conduire des études précliniques supplémentaires ou des essais cliniques pour appuyer la resoumission de sa demande d'AMM. La conduite de ces études est longue et coûteuse et la Société pourrait ne jamais réussir à obtenir l'AMM pour GRASPA.

2.1.2 Eryaspase/GRASPA®, le produit phare d'ERYTECH, pourrait présenter certains risques qui existent dans le cadre d'une transfusion sanguine.

Eryaspase/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'eryaspase/GRASPA® proviennent de dons de sang préparés et qualifiés par des banques de sang, notamment l'établissement français du sang (« EFS », voir la section 1.7.1.4 du Document de Référence), réputées pour leurs hauts standards de qualité et de sécurité.

Toutefois, eryaspase/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 eryaspase/GRASPA® à la date du Document de Référence :

- Les risques de transmission d'agents infectieux :
 - viraux ;
 - bactériens ;

- parasites ; 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 allo-immunologique 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. Eryaspase/GRASPA[®] utilise de l'asparaginase sous deux formes commercialisées dites « native » et « recombinante », produit utilisé en Europe et dont la toxicité est bien connue.

2.1.3 Risques liés à la production

2.1.3.1 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 pourrait entraîner 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.

2.1.3.2 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, notamment pour le lancement d'une Phase III dans le cancer du pancréas en Europe et aux Etats-Unis (*Voir également la section 1.3.1.1 du Document de Référence*). Bien que la Société évalue actuellement l'opportunité d'augmenter ses capacités de production aux Etats-Unis et évalue ses besoins stratégiques de capacité de production en Europe, il se pourrait qu'elle n'évalue pas correctement les capacités de production requises en Europe et aux Etats-Unis ou que les tiers par lesquels elle se fournit en matériels et matériaux ne soient pas capables de les délivrer à temps et de satisfaire ses besoins en production, en tout ou partie.

En particulier, la capacité de production du produit candidat eryaspase pourrait s'avérer insuffisante au regard des obligations contractuelles de la Société envers Orphan Europe et Teva, ce qui pourrait engager la responsabilité financière de la Société et entraîner la résiliation de ces contrats de distribution.

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 conclure des accords de sous-traitance afin d'externaliser une partie de la production.

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.

2.1.3.3 La Société ou ses partenaires pourraient rencontrer des difficultés de production des produits candidats.

Les produits candidats destinés à être commercialisés en Europe sont produits à Lyon dans l'unité de production de la Société. De plus, la Société a conclu des contrats avec *American Red Cross* et *Medac*, respectivement pour la production d'eryaspase aux fins d'utilisation dans les essais cliniques aux Etats-Unis et pour la fourniture de L-asparaginase.

La Société et ses partenaires pourraient avoir des difficultés à se conformer aux lois et règlements applicables et aux bonnes pratiques de production (CGMP). En conséquence, l'EMA, la FDA ou d'autres autorités réglementaires pourraient sanctionner la Société financièrement, pénalement ou en exigeant par exemple la suspension des essais cliniques ou la suspension ou le retrait des autorisations réglementaires et le rappel ou le retrait de produits candidats du marché. 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.

2.1.4 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 2.3 « Risques juridiques et réglementaires » du 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 2.2 « Risques stratégiques » du 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 2.2 « Risques stratégiques » du Document de Référence*).

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

- la perception du bénéfice thérapeutique du produit par les prescripteurs ;
- la démonstration de l'efficacité et la sécurité du produit ;
- les avantages et inconvénients du produit au regard des traitements alternatifs ;
- la survenance éventuelle d'effets indésirables une fois l'AMM obtenue ;
- l'expérience des médecins dans d'autres traitements potentiels utilisant les globules rouges à des fins thérapeutiques ;
- la facilité d'intégration du produit dans le processus de soins actuels, et notamment la couverture et les politiques de remboursement gouvernementales et commerciales des tiers payants ;
- la capacité de la Société à informer la communauté médicale sur la sécurité et l'efficacité du produit notamment par la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication scientifique ;
- le prix de marché des produits de la Société au regard des traitements concurrents ; et
- le 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.

2.1.5 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, eryaspase/ GRASPA® dans le traitement de la LAL et de la LAM, la Société a conclu deux partenariats : pour l'Europe, la Société a conclu un partenariat avec un des spécialistes de la vente de médicaments orphelins, Orphan Europe (Groupe Recordati) et pour l'Israël avec Teva (*voir également les sections 2.1.7 et 1.7 du Document de Référence*).

Pour d'autres indications, produits ou territoires (en ce compris l'Union Européenne pour le traitement de la LAL et du cancer du pancréas), 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 devrait mettre en place sa propre infrastructure de vente et de marketing, ce qui comporte des risques. Par exemple, le recrutement et la formation d'un personnel de vente est un processus long et coûteux qui pourrait retarder le lancement des produits candidats de la Société. La Société pourrait engager prématurément ou inutilement des dépenses commerciales dans le cas où le lancement commercial d'un produit candidat pour lequel la Société avait mis en place des moyens de commercialisation et recruté du personnel de vente était retardé ou n'aboutissait pas. Outre leur coût, ces investissements pourraient être perdus si la Société n'arrivait pas à conserver ou à repositionner son personnel commercial et de vente.

Les efforts de la Société pour commercialiser ses produits candidats par ses propres moyens pourraient être entravés par les facteurs suivants :

- l'incapacité à recruter, former et conserver un nombre suffisant de personnel commercial et de vente qualifié ;
- l'incapacité du personnel de vente à rentrer en contact avec des praticiens médecins ou de former un nombre suffisant de médecins sur les bénéfices des produits futurs ;
- le manque de produits complémentaires proposés par le personnel de vente, ce qui pourrait placer la Société dans une position de désavantage concurrentiel par rapport à d'autres entreprises proposant davantage de produits ; et
- des coûts et dépenses imprévus liés à la création d'une infrastructure indépendante de vente et de marketing.

Dans le deuxième cas, il est possible que :

- les partenaires croient que les droits de propriété intellectuelle de la Société ne sont pas valables ou ne peuvent être exercés ou que les produits candidats de la Société violent les droits de propriété intellectuelle de tiers ;
- les partenaires n'obtiennent pas ou pensent ne pas pouvoir obtenir les autorisations réglementaires nécessaires ; ou
- les partenaires retardent le développement ou la commercialisation de certains produits candidats en faveur de produits candidats développés ou commercialisés par un tiers ;
- 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
- 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 2.2.4 sur les risques liés à la concurrence du Document de Référence*).

De plus, certains contrats de partenariat sont résiliables sans motif sur préavis de courte durée. Lorsqu'un contrat de partenariat est signé, il se pourrait qu'il n'aboutisse pas à la commercialisation d'un produit candidat.

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.

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

2.1.6 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 ses 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.

2.1.7 La commercialisation de GRASPA® dans 38 pays européens et en Israël est largement dépendante d'Orphan Europe (groupe Recordati) et Teva.

La Société a choisi la société Orphan Europe et Teva comme distributeurs exclusifs du produit GRASPA® des traitements de la LAL et de la LAM dans l'Union Européenne et du traitement de la LAL en Israël respectivement (*voir également la section 1.7 du Document de Référence*).

Le succès de la commercialisation de GRASPA® dans ces pays sera largement dépendant des efforts commerciaux déployés par Orphan Europe et Teva.

Dépendance à l'égard d'Orphan Europe

Un accord de commercialisation et de licence exclusive a été conclu entre les parties le 23 novembre 2012 aux termes duquel :

- Orphan Europe (Groupe Recordati) est le distributeur exclusif du produit GRASPA® pour 38 pays de l'Europe dont tous les pays de l'Union Européenne. Le succès de la commercialisation

européenne de GRASPA® dépend donc des efforts réglementaires, marketing et commerciaux déployés par ce distributeur ainsi que de sa capacité à vendre les traitements développés par la Société. Bien que ce contrat exige d'Orphan Europe une présentation périodique des plans de commercialisation afin d'estimer les ventes futures de GRASPA®, Orphan Europe n'est pas soumis à des exigences minimales de ventes, et la Société ne peut garantir le succès de la commercialisation de GRASPA® en cas d'AMM. Toute défaillance de la part d'Orphan Europe aurait des conséquences défavorables pour la Société. La Société a fait en sorte de limiter ces risques en mettant en place un comité de pilotage pour le suivi du développement et de la commercialisation de ses produits développés.

- Les paiements seront effectués au profit de la Société, par étape : un premier paiement a été effectué à la date de signature du contrat, les autres s'effectueront lors d'AMM des traitements développés par la Société et par palier 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.

Dépendance à l'égard de Teva

Un contrat de licence et de distribution exclusive a été conclu entre Teva et la Société 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.

Outre le risque de dépendance de la Société aux efforts de commercialisation de Orphan Europe et de Teva, la Société rencontre également un risque de non-conformité de ces sociétés et d'autres distributeurs futurs avec la réglementation anti-corruption locale, la loi américaine sur les pratiques de corruption à l'étranger (*U.S. Foreign Corrupt Practices Act*), et d'autres réglementations locales et internationales ; et la Société ne dispose que d'une capacité limitée à contrôler la conformité de leurs

actions. Le non-respect de ces règles de conformité par ces sociétés ou par des distributeurs futurs pourrait exposer la Société à une responsabilité civile ou pénale, des amendes et/ou des interdictions de vendre ses produits dans certains pays.

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 ou l'un de ses partenaires actuels ou futurs 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.

2.1.8 Eryaspase/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.

Eryaspase/GRASPA® est à ce jour le seul produit de la Société à suivre un développement clinique, et la Société juge sa dépendance vis-à-vis d'eryaspase/GRASPA® comme importante. ERYTECH a finalisé ses études cliniques en Europe pour GRASPA® dans la LAL et a soumis à l'EMA une nouvelle demande d'AMM pour GRASPA® au mois d'octobre 2017 avec des données complémentaires destinées à répondre aux questions en suspens du CHMP. Ce dernier devrait communiquer sa réponse d'ici la fin de l'année 2018. Aux États-Unis, l'étude de Phase I chez les adultes atteints de la LAL a permis de déterminer la dose recommandée pour l'étude ouverte de Phase I en escalade de dose destinée à évaluer l'innocuité d'eryaspase en combinaison avec une chimiothérapie pour le traitement en première ligne de la LAL chez l'adulte. À partir de ces données, et des résultats cliniques obtenus en Europe, la Société s'apprête à discuter des prochaines étapes de ses développements dans la LAL avec la FDA au 2^{ème} trimestre 2018. La Société a présenté des résultats positifs dans le cancer du pancréas pendant l'année 2017 et prépare le lancement de l'étude pivot de Phase III pour la même indication aux États-Unis et en Europe. De fait le développement clinique d'eryaspase/GRASPA® n'est pas encore achevé.

Avant que sa commercialisation ne puisse générer de bénéfices, eryaspase/GRASPA® requerra des développements cliniques et non-cliniques supplémentaires, des examens et autorisations réglementaires dans plusieurs juridictions, des investissements substantiels, un accès à une capacité de production suffisante et des efforts commerciaux significatifs. La Société ne peut garantir l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour Eryaspase, ni le succès de sa commercialisation même si l'autorisation de mise sur le marché est obtenue. En outre, Eryaspase étant le produit candidat le plus avancé et les autres produits candidats étant basés sur la même plateforme technologique ERYCAPS, l'avenir de la Société est sous-tendu par la réussite du développement de son produit phare eryaspase/GRASPA®. Si la Société ne parvient pas à développer et, in fine, à commercialiser eryaspase/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, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats et son développement.

2.1.9 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 AMM 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'eryaspase 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 AMM 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.

2.1.10 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.

2.1.11 Un administrateur pourrait être en conflit d'intérêt et porter préjudice à la Société.

Les administrateurs (*voir également les sections 3.1.1.2 et 3.1.1.2.3 du Document de Référence*) sont soumis à un cadre réglementaire et légal traitant notamment des conflits d'intérêts. Cependant, aucune disposition ne peut remplacer la conduite éthique d'un administrateur. Aussi, en cas de conflit d'intérêt, un administrateur risque de perdre son indépendance intellectuelle ou son objectivité. La réalisation de ce risque pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats, la réputation ou le développement de la Société.

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.

2.1.12 Risques de dépendance vis-à-vis de sous-traitants et de fournisseurs de matières premières-clefs

2.1.12.1 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 la section 1.7 du Document de Référence*).
- Concentrés de Globules Rouges (« CGR »).

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 auprès d'une société (Medac GmbH) avec laquelle elle a signé un contrat long terme de fourniture d'asparaginase.

Concernant la fourniture de CGR, ERYTECH est sous contrat d'approvisionnement auprès de l'EFS (*voir également la section 1.7.1.4 du Document de Référence*) et de l'ARC (*voir également la section 1.7.1.5 du Document de Référence*) 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 États-Unis par l'ARC. L'EFS est l'unique opérateur sur son territoire de la transfusion sanguine chargé de satisfaire les besoins nationaux en produits sanguins, qu'il doit fournir en quantité suffisante et en qualité optimale. Dans le cas où l'approvisionnement par l'ARC et l'EFS était diminué ou interrompu, ou 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, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats et son développement.

2.1.12.2 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 la section 1.7 du Document de Référence*) ;
- la gestion de ses essais cliniques à des entreprises spécialisées (*Contract Research Organizations* ou « CROs ») ;
- la réalisation de certaines études de recherche et développement ; et
- le transport de ses produits.

Les activités de développement ou essais cliniques dont la réalisation dépend des sous-traitants de la Société peuvent être retardés, suspendus ou terminés si :

- les sous-traitants ne consacrent pas suffisamment de temps ou d'effort aux activités de la Société, ne parviennent pas à satisfaire leurs obligations contractuelles et réglementaires ou à satisfaire les délais attendus ;

- la Société procède au remplacement d'un sous-traitant ; ou
- la qualité ou l'exactitude des données obtenues par les sous-traitants est remise en cause, par exemple en cas de non-respect des protocoles cliniques ou des exigences réglementaires.

De façon générale, la Société n'est pas en mesure de contrôler les performances des tiers dans la conduite de leurs activités de développement.

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.

2.1.13 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 2.1.1 du Document de Référence*), des solvants et autres produits chimiques susceptibles d'être génotoxiques.

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

Bien que la Société n'identifie pas de risques environnementaux majeurs liés à son activité, 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.

2.2 RISQUES STRATEGIQUES

2.2.1 La Société pourrait perdre des collaborateurs clés 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 clés, en particulier le Président Directeur Général Gil Beyen, le Directeur Général Délégué et le Directeur des Opérations Pharmaceutiques Jérôme Bailly, le Directeur du *Business Développement et Licensing* Jean-Sébastien Cleiftie, le Directeur Scientifique Alexander Scheer, le Directeur Financier et Directeur des Opérations Eric Soyer et la Directrice Médicale Imam El-Hariry. Dans l'hypothèse où la Société ne serait pas capable de conserver ses dirigeants et scientifiques clés, 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 2.5 du Document de Référence*), pour Monsieur Gil Beyen, celle-ci pourrait s'avérer insuffisante pour compenser les préjudices subis.

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

2.2.2.1 La Société développe des thérapies innovantes et pourrait ne pas atteindre ses objectifs de développement et de rentabilité.

L'un des piliers de la stratégie d'ERYTECH est l'utilisation et l'expansion de sa plate-forme technologique ERYCAPS, destinée à traiter des formes graves de cancer et autres maladies orphelines. La découverte d'une technologie thérapeutique basée sur l'encapsulation d'agents thérapeutiques au sein des globules rouges constitue un domaine d'étude émergent et les recherches scientifiques sur le développement de produits candidats dans ce champ d'étude sont relativement récentes.

Bien que la Société ait développé sa plateforme technologique ERYCAPS et entrepris des études précliniques et cliniques de ses produits candidats, de nombreuses incertitudes pèsent encore sur les perspectives de développement et de rentabilité des produits candidats tant que leur innocuité, leur efficacité et leur acceptation par les patients, les médecins et les organismes payeurs n'auront pas été établies.

2.2.2.2 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 2017, BPI France lui a accordé 2,7 M€ euros en subventions non remboursables et 2 M€ 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 1 181 535 euros au 31 décembre 2017 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.

2.2.3 Risques liés à la gestion de la croissance

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

Au 31 décembre 2017, la Société compte 114 salariés équivalents à temps plein, ce nombre étant amené à augmenter concomitamment à l'élargissement de son activité. Dans le cadre de la mise en œuvre de sa stratégie de développement, la Société va devoir recruter du personnel supplémentaire et développer ses capacités opérationnelles en Europe et aux États-Unis.

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.

La gestion de la croissance de la Société pourrait mobiliser de manière excessive ses ressources internes au détriment de la gestion de son activité opérationnelle, ce qui pourrait donner lieu à des erreurs opérationnelles, des pertes d'opportunités commerciales, la perte d'employés et une productivité réduite des employés restants.

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.

2.2.3.2 La Société dispose d'une expérience limitée dans la réalisation d'opérations de croissance externe.

A la date du Document de Référence, la Société n'a jamais réalisé d'opération de croissance externe. Dans le cadre de la mise en œuvre de sa stratégie, la Société pourrait être amenée, si de telles opportunités se présentaient, à réaliser des acquisitions sélectives de technologies, de sociétés et/ou d'activités complémentaires lui facilitant ou lui permettant l'accès à de nouveaux projets de recherches, ou à de nouvelles zones géographiques, ou présentant des synergies avec ses activités existantes. La Société pourrait être amenée à émettre des titres de capital afin de lever les fonds nécessaires au financement de cette acquisition ou afin de rémunérer, en tout ou partie, ladite acquisition en actions de la Société. Ces potentielles émissions pourraient avoir un effet dilutif pour les actionnaires existants de la Société. La réussite de cette stratégie dépendrait, en partie, de la capacité de la Société à identifier des cibles attractives, à réaliser ces acquisitions à des conditions satisfaisantes

et à les intégrer avec succès dans ses opérations ou sa technologie ou en réalisant les économies de coûts ou les synergies escomptées. La Société pourrait rencontrer des difficultés variées lors du développement, de la production et de la commercialisation de ses nouveaux produits résultant d'une alliance stratégique ou d'une acquisition, ce qui pourrait entraîner des délais ou empêcher la Société de réaliser les profits escomptés ou de renforcer son activité. La Société ne peut garantir qu'une acquisition permettra d'obtenir les synergies espérées et justifiant cette acquisition.

La croissance externe de la Société dépendra également de sa capacité à identifier, développer et conclure de nouveaux partenariats afin d'être en mesure d'acquérir, de développer et de commercialiser, à terme, de nouveaux produits thérapeutiques. Pour identifier de nouveaux produits candidats, la Société pourrait avoir besoin de ressources additionnelles techniques, humaines et financières substantielles.

De plus, en raison des capacités financières limitées de la Société, la Société pourrait se voir contrainte de renoncer à poursuivre le développement de certains nouveaux produits candidats qui auraient pu avoir un succès commercial.

Tout problème rencontré par la Société dans l'intégration d'autres sociétés, activités ou technologies ou le développement de nouveaux produits candidats est susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

2.2.4 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.

Il existe quatre formes de L-asparaginase actuellement disponibles sur le marché et principalement commercialisées par de grandes entreprises pharmaceutiques, y compris Jazz Pharmaceuticals PLC et Shire PLC. Outre les formes de L-asparaginase actuellement disponibles et les nouvelles formes en développement, le produit candidat de la Société entre également en concurrence avec d'autres produits pouvant être utilisés dans le traitement de la LAL ou de la LAM. Ces traitements potentiels comprennent des anticorps monoclonaux, des anticorps monoclonaux bispécifiques et des cellules T porteuses de récepteurs antigéniques chimériques, ou CAR-T. Plusieurs grandes entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques, y compris Amgen Inc., Pfizer Inc., Cellectis S.A., Kite Pharma, Inc. et Novartis AG, développent ces types de thérapies pour le traitement de la LAL et de la LAM. A la connaissance de la Société, la L-asparaginase n'est pas utilisée dans le développement d'un traitement potentiel du cancer du pancréas ou d'autres tumeurs solides. Cependant, cette situation pourrait évoluer et les entreprises commercialisant actuellement des produits à base d'asparaginase pourraient essayer d'étendre leurs indications. Les produits ou produits candidats développés par la Société pourraient également entrer en compétition avec des produits ou produits candidats en cours de développement dans des grands groupes pharmaceutiques et des sociétés de biotechnologie.

Les concurrents existants pourraient réaliser des investissements importants afin de mettre au jour et développer rapidement de nouveaux composants qui pourraient rendre les produits de la Société obsolètes ou non rentables. Tout nouveau produit entrant en concurrence avec un produit approuvé devra démontrer des avantages convaincants en termes d'efficacité, de commodité, de tolérance et de sécurité pour être commercialisé avec succès. Chaque produit candidat de la Société qui aura été approuvé dans le futur devra également faire face à d'autres facteurs de concurrence, notamment la concurrence des produits génériques, ce qui pourrait conduire la Société à devoir réduire ses prix ou pourrait engendrer une baisse des ventes. De plus, de nouveaux produits développés par des concurrents pourraient concurrencer les produits candidats de la Société. Si la Société n'est pas en mesure de concurrencer efficacement ses concurrents actuels et futurs, sa situation financière et le développement de ses activités seront affectés.

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 produits candidats 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 aigues (*voir également la section 1.3 du 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.

2.2.5 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.

En outre, malgré les mesures de sécurité mises en place, le système informatique de la Société n'est pas à l'abri de dommages causés par des virus informatiques, des accès non autorisés, des catastrophes naturelles, du terrorisme, de la guerre ou encore des pannes de système de télécommunications et d'électricité. Si de tels événements se produisaient, des informations confidentielles pourraient être divulguées et des données essentielles perdues.

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.

2.2.6 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.

2.2.7 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.

2.2.8 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 la section 1.7 du 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 la section 1.6.1.2 du Document de Référence*), la Société s’oblige à respecter certaines conditions afin de maintenir ses droits sur le brevet. En outre, la Société est dépendante de la protection et de l’application du brevet.

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

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

2.2.9 Risques liés à la propriété intellectuelle

2.2.9.1 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.

2.2.9.2 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 produits candidats 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.

2.2.9.3 Des tiers pourraient faire valoir des droits de propriété ou des droits commerciaux sur les inventions que la Société développe

La propriété intellectuelle de la Société pourrait être revendiquée dans le futur par des tiers. La Société ne peut également pas garantir que, malgré les mesures mises en place, un partenaire ne réclamera pas des droits sur une invention découverte dans le cadre d'une mission réalisée par la Société. En effet, la Société a conclu avec ses collaborateurs des contrats prévoyant la propriété des droits de propriété intellectuelle qui pourraient être créés en vertu de ces contrats. Ces contrats prévoient la négociation de droits commerciaux dans le cas où les collaborateurs de la Société produiraient des inventions dans le cadre de leur mission ou en cas d'inventions conjointes. Cependant, il se pourrait que dans certains cas, les clauses de ces contrats ne permettent pas d'identifier qui de la Société ou du collaborateur est propriétaire de l'invention. Si la Société ne parvenait pas à négocier avec succès la propriété des droits de propriété intellectuelle créés à l'occasion de ces collaborations ainsi que les droits commerciaux sur ces droits de propriété intellectuelle, ou si des litiges survenaient quant à la propriété de ces droits de propriété intellectuelle, la capacité de la Société à en exploiter le potentiel de marché serait limitée.

La Société emploie des personnes qui travaillaient auparavant au sein d'universités ou d'autres entreprises biotechnologiques ou pharmaceutiques, y compris des entreprises concurrentes ou potentiellement concurrentes. Bien que la Société essaie de s'assurer que ses salariés et consultants n'utilisent pas les informations ou le savoir-faire de ces précédentes entreprises ou institutions et bien qu'aucune poursuite ne soit actuellement en cours contre la Société, cette dernière pourrait faire l'objet de réclamations ou de poursuites par un ancien employeur ou un tiers, au motif que la Société, ou ses salariés, consultants ou travailleurs indépendants ont utilisé ou divulgué des droits de propriété intellectuelle, notamment des secrets industriels leur appartenant. La Société pourrait alors devoir se défendre judiciairement contre de telles poursuites. Des litiges relatifs à la propriété des droits de propriété intellectuelle développés par la Société pourraient entraver la capacité de la Société à tirer parti de leur valeur commerciale. Si elle voyait sa responsabilité engagée, la Société pourrait, en sus du paiement de dommages et intérêts, perdre de précieux droits de propriété intellectuelle ou du personnel clé. Même si la responsabilité de la Société était écartée, ces litiges pourraient entraîner des coûts substantiels pour la Société et détourner de leur mission la direction et les autres salariés. Ces deux situations pourraient avoir un impact défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité et son développement.

2.3 RISQUES JURIDIQUES ET REGLEMENTAIRES

2.3.1 Risques liés à l'environnement réglementaire

2.3.1.1 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 eryaspase/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'ANSM en France, de la FDA aux Etats-Unis et de l'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'AMM, 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'eryaspase/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 produits candidats ;
- 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'AMM. Par exemple, l'EMA a demandé à la Société des informations complémentaires relatives aux données complémentaires à fournir concernant la comparabilité entre les formes ancienne et nouvelle de l'asparaginase encapsulée dans GRASPA[®], le développement d'un test d'immunogénicité, ainsi que la pharmacodynamique d'eryaspase, ce qui a conduit la Société à retirer son dossier d'AMM car le délai accordé dans la procédure du CHMP n'était pas suffisant pour apporter ces données supplémentaires. La Société

a soumis à l'EMA une nouvelle demande d'AMM pour GRASPA® en octobre 2017, qui incluait les données complémentaires destinées à répondre aux questions en suspens du CHMP. Si la demande d'AMM est validée, ce dernier devrait communiquer sa réponse d'ici la fin de l'année 2018.

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'AMM 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.

2.3.1.2 La substance active connue contenue dans GRASPA® pourrait affecter son exclusivité des données et de commercialisation ; ce qui n'impactera pas l'exclusivité de commercialisation liée au statut de médicament orphelin de GRASPA®

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 en pratique 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. Pour les produits contenant une nouvelle substance active, cela empêche les médicaments génériques, hybrides ou bio-similaires d'être mis sur le marché pendant les périodes d'exclusivité de commercialisation et d'exclusivité des données. Cette période d'exclusivité combinée dure dix années à compter de l'autorisation du produit contenant la nouvelle substance active (huit années pour la période d'exclusivité des données et deux années pour la période additionnelle d'exclusivité de commercialisation à partir de l'obtention de l'AMM pour le produit contenant une nouvelle substance active.

La substance active de GRASPA® n'étant pas une nouvelle substance active, la période de dix ans de protection contre les médicaments génériques, ou produit biologique similaire, est réduite. Tout concurrent développant un tel produit pourrait obtenir une autorisation de mise sur le marché de l'Union Européenne son produit dans les dix années de l'autorisation de mise sur le marché pour GRASPA®, si elle était obtenue.

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

indépendante dans les conditions décrites ci-après, d'une période de dix années dans l'Union Européenne, à compter de l'obtention de l'AMM.

2.3.1.3 La Société pourrait ne pas bénéficier de l'exclusivité de commercialisation liée au statut de médicament orphelin pour GRASPA®, eryaspase, ou ses autres produits candidats 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 eryaspase 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.

Même après l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour un produit candidat et même si la Société obtenait l'exclusivité de commercialisation liée au statut de médicament orphelin pour un produit candidat (*voir la section 1.5.2 du Document de Référence*).

Cette exclusivité pourrait ne pas protéger efficacement le produit candidat, dans la mesure où des produits concurrents pourraient être approuvés dans les mêmes indications.

Même après l'obtention d'une AMM pour un produit candidat, 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 produits candidats de la Société, cela pourrait l'empêcher d'obtenir une AMM pendant une période de temps significative.

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

2.3.1.4 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.

2.3.1.5 La mise en conformité des produits candidats pourrait s'avérer longue et coûteuse en cas d'évolution du cadre réglementaire et légal

Les produits commercialisés font l'objet d'une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque après l'octroi de leur AMM. La découverte tardive de problèmes non décelés au stade de la recherche peut conduire à des restrictions de commercialisation, à la suspension ou au retrait du produit et à un risque de contentieux accru. En outre, les fournisseurs clés de la Société pourraient ne pas continuer à se conformer aux exigences réglementaires applicables, ce qui pourrait empêcher la Société de produire ses produits candidats dans les délais escomptés et en quantité suffisante.

Si la Société ne parvenait pas à se conformer à de telles réglementations ou évolutions du cadre réglementaire, elle pourrait se voir imposer des sanctions importantes et notamment des amendes, rappels de produits, restrictions de vente, suspension temporaire ou permanente de ses activités et des poursuites pénales ou civiles. La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, sa réputation, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

2.3.2 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.

2.3.3 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. Dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses de santé, la pression sur les prix de vente et le niveau de remboursement s'intensifie du fait notamment :

- du contrôle des prix mis en place dans de nombreux États ;
- du déremboursement croissant de certains produits dans le cadre des politiques budgétaires ; et
- de la difficulté accrue à obtenir et à maintenir pour les médicaments un taux de remboursement satisfaisant.

Le succès de la commercialisation d'un médicament est aujourd'hui largement conditionné par le taux de remboursement défini par les organismes de santé publique, les compagnies d'assurance maladie privées et autres organismes concernés. Les organismes et gouvernements européens ayant manifesté leur volonté de réduire le remboursement des soins de santé, il existe une réelle incertitude sur leurs futurs taux de remboursement.

Un changement du taux de remboursement ou l'application d'un taux trop faible peut avoir de lourdes conséquences sur la performance commerciale d'un médicament.

Ainsi, 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.

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

A ce jour, la Société détient le statut d'« Etablissement Pharmaceutique de Fabrication » et celui d'« Etablissement Pharmaceutique d'Exploitation ». La Société ne peut être assurée qu'elle ou que ses partenaires conserveront ces statuts nécessaires pour fabriquer et commercialiser l'un quelconque de ses produits. La Société ainsi que ses produits sont soumis à de nombreuses dispositions législatives ou réglementaires très rigoureuses et à des contrôles de la part des autorités administratives compétentes, notamment de l'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'AMM, 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.

2.3.5 Risques liés aux règles de *compliance* et de *reporting* américaines

En raison de la cotation de ses actions, sous forme d'*American Depositary Shares* (ou ADS), aux Etats-Unis sur le Nasdaq, la Société est assujettie à un ensemble de normes et réglementations, notamment aux obligations de déclaration du *Securities Exchange Act* (loi américaine sur les bourses de valeurs mobilières) de 1934, ou de l'*Exchange Act* (loi sur les échanges), du *Sarbanes-Oxley Act* (loi Sarbanes- Oxley), du *Dodd-Frank Wall Street Reform and Consumer Protection Act* (loi Dodd-Frank sur la réforme de Wall Street et la protection du consommateur), aux critères de cotation sur le marché Nasdaq Global Select Market et autres lois et règlements sur les valeurs mobilières. La conformité à ces lois et règlements entraîne une augmentation des coûts de conformité juridique et financière, ce qui peut rendre certaines activités difficiles, longues et coûteuses et accroître la pression sur les systèmes et les ressources de la Société.

Afin de se conformer à cet ensemble de règles, la Société doit et devra continuer de consacrer des ressources internes, engager éventuellement des consultants externes et adopter un plan de travail détaillé pour évaluer et documenter la pertinence du contrôle interne de l'information financière, prendre des mesures pour améliorer les processus de contrôle le cas échéant, s'assurer, par le biais de tests, que les contrôles fonctionnent tels que documentés et mettre en œuvre un processus de présentation des rapports et des améliorations continues dans le cadre du contrôle interne de l'information financière.

En conséquence, l'attention de la direction peut être détournée des autres préoccupations de l'entreprise, ce qui pourrait avoir une incidence négative sur les activités de la Société et ses résultats d'exploitation. La Société devra alors recruter plus de personnel à l'avenir ou faire appel à des consultants externes pour respecter ces exigences, ce qui entraînera une augmentation de ses coûts et dépenses.

En particulier, dans le cadre du rapport annuel qui est déposé par la Société auprès de la SEC (« *Annual Report on Form 20-F* ») et en application de l'article 404 du Sarbanes-Oxley Act, les cadres dirigeants de la Société devront, à compter du deuxième rapport annuel qui sera déposé par la Société auprès de la SEC suivant l'introduction en bourse des actions de la Société sur le Nasdaq, procéder chaque année à l'évaluation de l'efficacité du contrôle interne de l'information financière (« *disclosure controls and procedures* ») au sein du Groupe et identifier toute déficience majeure des procédures de contrôle interne de l'information financière. La Société s'attend à ce que la première évaluation réalisée dans le cadre du Sarbanes-Oxley Act ait lieu dans le cadre du rapport annuel sur l'exercice clos 31 décembre 2018. La présence d'une telle déficience majeure peut aboutir à des erreurs dans les états financiers qui, à leur tour, peuvent conduire à des erreurs dans les rapports financiers de la Société, ou causer des retards dans leur établissement, ce qui pourrait entraîner que la Société procède à des

retraitements de ses résultats opérationnels ou que ses auditeurs fassent état de réserves dans leurs rapports d'audit.

Par ailleurs, la double cotation des actions de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris et sur le marché Nasdaq aux États-Unis, oblige au respect des deux réglementations et implique ainsi un accroissement des exigences légales applicables à la Société, notamment en termes de publication réglementée. La Société pourrait ne pas parvenir à assurer un niveau d'information équivalent entre les documentations publiées sur les deux places de cotation. Cette situation peut générer des incertitudes quant à la détermination des règles applicables et des coûts plus élevés liés notamment à la mise en œuvre des bonnes pratiques en matière de publication d'informations et de gouvernance d'entreprise.

Si un ou plusieurs de ces événements se produisaient, des actions en justice seraient susceptibles d'être introduites par des concurrents ou des tiers sur la base de ces informations. Si ces demandes aboutissaient, l'activité et le résultat opérationnel de la Société pourraient être affectés. Quand bien même de telles actions en justice ne donneraient pas lieu à condamnation au détriment de la Société, ces procédures, le temps et les ressources nécessaires à leur résolution, peuvent contraindre la Société à utiliser des ressources qui auraient dû être affectées à l'activité de la Société. Cela aurait un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats, la réputation ou le développement de la Société.

2.3.6 La responsabilité de la Société et/ou de sa filiale peut être engagée en cas de dommage généré par l'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.

2.3.7 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 81K€ pour l'exercice clos au 31 décembre 2015 (*se référer à la note 7.9 en annexe aux comptes IFRS figurant à la section 5.3 « Comptes consolidés établis en norme IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 »*).

Le contrôle fiscal intervenu au cours de l'exercice 2015 a été clôturé en février 2016 sans rectification majeure par l'administration fiscale. La Société a obtenu le remboursement dû au titre du CIR des exercices 2014 et 2015, de montants respectifs 1 525 000 euros et 2 219 406 euros. La Société a également reçu le paiement des autres principales créances fiscales.

2.3.8 Procédures judiciaires et d'arbitrage

A la date d'enregistrement du 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.

2.4 RISQUES FINANCIERS

2.4.1 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 2017, les pertes cumulées s'élevaient à 113,5 millions d'euros en normes comptables IFRS. Ces pertes ont impacté et continueront d'impacter négativement les capitaux propres revenant aux actionnaires et les actifs nets. 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. À la date du Document de Référence, ni eryaspase/GRASPA®, ni aucun autre de ses produits n'ont généré de chiffre d'affaires.

La Société anticipe une augmentation substantielle de ses dépenses à mesure qu'elle :

- poursuivra le développement préclinique et clinique de ses produits candidats ;
- élargira le champ des essais cliniques actuels pour ses produits candidats ;
- étendra les capacités de production cliniques et commerciales de ses produits candidats ;
- soumettra ses produits candidats ayant réussi les essais cliniques à des autorisations réglementaires et de mise sur le marché ;
- mettra en place une infrastructure de vente, de commercialisation et de distribution pour la commercialisation de tout produit ayant obtenu une AMM et pour lequel elle n'aura pas conclu de contrat de partenariat ;
- cherchera à identifier et à valider de nouveaux produits candidats ;
- acquerra ou obtiendra la licence d'autres produits candidats ou technologies ;

- effectuera des paiements d'étapes supplémentaires, de
- redevances ou d'autres paiements relatifs à des licences ou des partenariats ;
- maintiendra, protégera et étendra son portefeuille de droits de propriété intellectuelle ;
- attirera un nouveau personnel qualifié et préservera son personnel existant ; et
- créera des infrastructures supplémentaires pour soutenir ses activités aux Etats-Unis.

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'eryaspase/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 eryaspase/GRASPA® à moyen terme. En cas d'absence ou de retard conséquent d'AMM sur ce produit, elle pourrait même ne vendre aucun produit à court, moyen ou long terme.

Se référer au chapitre 5 du Document de Référence.

2.4.2 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 concernant les essais cliniques que le Groupe a prévu de mener (*se référer au chapitre 5 du Document de Référence*) ainsi que les dépenses à engager dans les programmes de recherche aidés par BPI France (*se référer à la section 5.3 du 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 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 2017, soit 185,5 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.

En outre, la recherche de financements supplémentaires pourrait détourner la direction de ses activités courantes, ce qui pourrait limiter sa capacité à développer et commercialiser ses produits candidats.

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.

2.4.3 Risque de crise financière majeure

Le Groupe peut se retrouver lié à des événements majeurs, conjoncturels et extérieurs à son activité ou 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.

2.4.4 Risque de dilution

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants, administrateurs et employés, le Groupe a émis ou attribué des bons de souscription d'actions, des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise, d'actions gratuites et d'options (stock-options). L'exercice de tous les instruments dilutifs attribués et non encore exercés sur la base d'un capital social de 1 793 755,90 € au 31 décembre 2017 entraînerait une dilution de 4,78 % (se référer aux tableaux 8 et 10 de la section 3.1.2.1 du 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.

2.4.5 Risques sociaux et fiscaux

2.4.5.1 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 2017 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.

2.4.5.2 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.

2.4.5.3 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.

2.4.5.3.1 *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.

2.4.5.3.2 *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.

2.4.5.3.3 *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 génératrices 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 concerné par ce risque en l'absence de nouveaux éléments fiscaux particuliers, à l'heure actuelle.

2.4.5.3.4 *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 il 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.

2.4.5.3.5 *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.

2.4.5.3.6 *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 soit porteuse de risque à l'heure actuelle, de par son encadrement par le Comité d'audit.

2.4.5.3.7 *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.

2.4.5.3.8 *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 suscités, le Groupe ne se considère pas être exposé, à l'heure actuelle, à un risque de réputation particulier.

2.4.6 **Risques de marché**

2.4.6.1 **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 (25) millions d'euros, (18) millions d'euros et (15) millions d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2017, 2016 et 2015.

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 sur Euronext Paris en mai 2013 ainsi que l'opération renouvelée en 2014, 2015, 2016 et 2017, ainsi que l'augmentation de capital liée à l'introduction en bourse sur le Nasdaq en novembre 2017 ont permis au Groupe de renforcer ces fonds propres. La Société pense aujourd'hui, disposer des ressources suffisantes pour financer ses études cliniques en cours, notamment l'étude clinique de Phase II en Europe pour eryaspase dans la LAL chez le patient

allergique ; et pouvoir assurer sa continuité d'exploitation pour au moins 24 mois sur la base de sa structure de coûts actuelle et de ses programmes déjà engagés.

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

31/12/2017				
	Valeur comptable	Flux de trésorerie contractuels		
		TOTAL	À moins d'un an	1 à 5 ans
Emprunts	1 534	(1 534)	(735)	(799)
Avances conditionnées	1 182	(1 182)	-	(1 182)
Dettes financières liées aux crédits bails	117	(117)	(78)	(39)
Obligations convertibles				
Découverts bancaires	11	(11)	(11)	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	8 076	(8 076)	(8 076)	
Total passifs financiers	10 920	(10 920)	(8 900)	(2 020)

31/12/2016				
	Valeur comptable	Flux de trésorerie contractuels		
		TOTAL	À moins d'un an	1 à 5 ans
Emprunts	1 480	(1 480)		(1 480)
Avances conditionnées	1 182	(1 182)	-	(1 182)
Dettes financières liées aux crédits bails	204	(149)	(59)	(91)
Obligations convertibles		-		
Découverts bancaires				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 832	(4 832)	(4 832)	
Total passifs financiers	7 697	(7 644)	(4 891)	(2 753)

Le Groupe a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et il considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir. La trésorerie disponible au 31 décembre 2017 s'élève à 185,5 millions d'euros. Au 31 mars 2018, la trésorerie disponible s'élève à 172 millions d'euros.

2.4.6.2 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 30 % 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 États-Unis, collaborations diverses autour de tests et de projets cliniques aux États-Unis).

À 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 11 620 K\$ lors de l'exercice comptable 2017.

Une variation de taux de 1 % représenterait dans les comptes au 31/12 : 102 K€

Une variation de taux de 5 % représenterait dans les comptes au 31/12 : 490 K€

Une variation de taux de 10 % représenterait dans les comptes au 31/12 : 935 K€

La parité EUR / USD s'est fortement appréciée en fin de période pour atteindre 1,1993 \$ pour 1 € au 31 décembre 2017.

Au 31 décembre 2017, la Société détenait en compte courant 113 millions en devise USD figurant au bilan dans le poste disponibilités. Ce compte courant a été converti en novembre au cours d'encaissement de 1 euro = 1,1622 dollars pour une contrevaletur de 97,5 millions d'euros, puis au 31 décembre au cours de clôture de 1 euro = 1,1993 pour une contrevaletur de 94,5 millions d'euros. Cette variation de 3% de la parité EUR/USD génère une perte de change de (3) millions d'euros enregistré au résultat de l'exercice 2017. La Société ne dispose pas à ce jour d'instrument de couverture pour couvrir le risque de taux de change.

Une variation de taux de 1 % représenterait dans les comptes au 31/12 : 936 K€

Une variation de taux de 5 % représenterait dans les comptes au 31/12 : 4 502 K€

Une variation de taux de 10 % représenterait dans les comptes au 31/12 : 8 595 K€

Les écarts de change sont significatifs sur l'année 2017.

2.4.6.3 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 a 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 à taux variable. Le flux de remboursement des avances conditionnées de la part de BPI France n'est pas sujet au risque de taux.

2.4.7 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.).

En outre, les ADS de la Société sont cotées sur le Nasdaq et les actions ordinaires de la Société sont cotées sur le marché réglementé d'Euronext Paris. La Société ne peut prévoir l'effet de cette double cotation sur la valeur des ADS et des actions ordinaires. Cependant, la double cotation des ADS et des actions de la Société pourrait diluer la liquidité et la volatilité de ces titres sur l'un ou ces deux marchés et affecter les échanges ou le prix des ADS et des actions de la Société.

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.

2.5 ASSURANCE, COUVERTURE ET GESTION 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 157 116,83 euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017 et 73 497,28 euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016. L'augmentation des primes d'assurance en 2017 est essentiellement liée à la mise en place de l'assurance responsabilité civile des mandataires sociaux en 2017 suite à la cotation de la Société au Nasdaq.

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

Police	Risques couverts	Principales caractéristiques	Expiration
Homme-clef	Décès pour Gil Beyen.	Plafond de garantie de 500 000 euros par personne.	Renouvelable par tacite reconduction au 1 ^{er} janvier de

Police	Risques couverts	Principales caractéristiques	Expiration
			chaque année.
	<p>Activités garanties :</p> <p>Responsabilité civile avant livraison 7 500 000 € / sinistre / an dont :</p> <p>Faute inexcusable</p> <p>Dommages Matériels et Immatériels dont Dommages immatériels non consécutifs, Vol commis par les préposés, dommages aux biens confiés</p> <p>Tous dommages résultant de pollution accidentelle</p>		
Responsabilité Civile Exploitation	<p>Responsabilité civile après livraison</p> <p>Tous dommages confondus (corporels, matériels et immatériels) dont :</p> <p>Uniquement au titre de la RC produit : dommages immatériels non consécutifs et frais de retrait</p> <p>garantie USA/CANADA et filiale ERYTECH Inc.</p>	1 000 000 € / sinistre /an	Renouvelable par tacite reconduction au 1 ^{er} janvier de chaque année.
	Recours et défense pénale	30 000 € / sinistre /an	
Multirisques Entreprise	<p>Adresse du risque :</p> <p>60 Avenue Rockefeller</p> <p>69008 LYON</p>	<p>Incendie et risques annexes</p> <p>Dégâts des eaux :</p> <p>Matériel – mobiliers effets et objets personnels : garantis à hauteur de 2 016 198 euros</p> <p>Catastrophes naturelles</p> <p>Dommages électriques</p> <p>Recours des voisins et des tiers</p> <p>Bris de Glace</p> <p>Vol</p> <p>Bris de Machines</p> <p>Tous risques Informatiques et bureautiques</p>	Renouvelable par tacite reconduction au 1 ^{er} janvier de chaque année.

Police	Risques couverts	Principales caractéristiques	Expiration
		<p>Garantie autres évènements</p> <p>Assurance automatique sur investissement</p> <p>Frais et pertes consécutifs</p> <p>Pertes d'Exploitation risques directs, Bris de Machines et Dommages électriques</p> <p>Impossibilité d'accès</p>	
Responsabilité Civile des Dirigeants et des mandataires sociaux (« <i>Directors and Officer</i> » ; « <i>D&O</i> »)	Responsabilité civile des dirigeants sociaux.	<p>Conséquences pécuniaires de la responsabilité civile du fait de fautes, omissions, inexactitudes, fausses interprétations des textes légaux ou réglementaires commis dans l'exercice de leur fonction.</p> <p>Montant maximum global par période d'assurance : 40 000 000 dollars</p> <p>avec les sous-limitations prévues au contrat</p> <p>Etendue territoriale : Monde entier</p>	Renouvelable par tacite reconduction au 23 octobre de chaque année.
Marchandises Transportées	<p>Les marchandises consistent notamment en :</p> <p>– eryaspase/GRASPA®</p> <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, Syrie et tout autre pays dont la législation imposerait une couverture locale, sauf après déclaration préalable et acceptation par l'assureur avant l'expédition des marchandises.</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 1 ^{er} janvier de chaque année.
Auto-Mission	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>Dommage tous accidents, vol et tentative de vol, Incendie</p>	Renouvelable par tacite reconduction au 1 ^{er} janvier de chaque année.

Police	Risques couverts	Principales caractéristiques	Expiration
		Bris de glace Bagages et objets personnels Dommages corporels du conducteur	
Déplacements professionnels	Missions effectuées par 5 personnes pour le compte du souscripteur.	Accidents corporels Assistance Voyages d'affaires Sureté des personnes	Renouvelable par tacite reconduction au 1 ^{er} janvier de chaque année.
Essais cliniques	Couvre la responsabilité civile de la Société en tant que promoteur de recherche biomédicale. Le montant des garanties souscrites pour les essais dépend 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.	—

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 1.4.1 du Document de Référence, la Société anticipe que le montant de ses primes d'assurances devrait croître tout en restant peu significatif par rapport au montant de ses dépenses de recherche et développement, de ses pertes annuelles et de la valeur de ses actifs.

Par ailleurs, la Société a mis en place un dispositif de gestion des risques qui prévoit notamment, des analyses de risques (identification, analyse et traitement du risque) ; sur les activités de Production ; ainsi que sur la sécurité physique et des systèmes d'informations et les actifs et la réputation de la Société (Voir également la section 5.8 du Document de Référence).

3. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

3.1 RAPPORT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Le présent rapport du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise a été adopté le Conseil d'administration lors de sa séance du 12 avril 2018.

3.1.1 Gouvernance de la Société

3.1.1.1 La mise en œuvre du Code Middlednext par la Société

La Société respecte toutes les dispositions du code de gouvernement d'entreprise Middlednext validé en tant que code de référence par l'Autorité des Marchés Financiers.

Pour l'exercice clos le 31 décembre 2017, la Société suit l'ensemble des recommandations du code Middlednext, telles que détaillées dans le tableau suivant :

Recommandations du Code MiddleNext	Adoptée
R1 : Déontologie des membres du Conseil	X
R2 : Conflits d'intérêts	X
R3 : Composition du Conseil – Présence de membre indépendants	X
R4 : Informations des membres du Conseil	X
R5 : Organisation des réunions du Conseil et des comités	X
R 6 : Mise en place de comités	X
R 7 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X
R 8 : Choix de chaque administrateur	X
R 9 : Durée des mandats des membres du conseil	X
R 10 : Rémunération de l'administrateur	X
R 11 : Mise en place d'une évaluation des travaux de conseil	X
R 12 : Relation avec les actionnaires	X
R 13 : Définitions et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X
R 14 : Préparation de la succession des dirigeants	X
R 15 : Cumul contrat de travail et mandat social	X
R 16 : Indemnités de départ	X
R 17 : Régimes de retraite supplémentaires	X
R 18 : Stock-options et attribution gratuite d'actions	X
R 19 : Revue des points de vigilance	X

3.1.1.2 Organes d'administration et de direction

3.1.1.2.1 *Le mode de gouvernance*

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.

Les fonctions de Directeur Général et de Président du Conseil d'administration sont exercées par Monsieur Gil Beyen, Président Directeur Général de la Société.

3.1.1.2.2 *Composition de la Direction Générale et du Conseil d'administration*

3.1.1.2.2.1 *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 et Directeur des Opérations Pharmaceutiques.

Ensemble ces personnes forment la direction générale de la Société.

Les biographies des directeurs sont présentées ci-dessous dans la section 3.1.1.2.2.4.

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.

3.1.1.2.2.2 *Composition du Conseil d'administration*

Composition du Conseil d'administration à la date du Document de Référence

A la date du Document de Référence, les administrateurs de la Société sont les suivants :

Nom, prénom, nationalité âge, Fonction	1ère nomination	Échéance du mandat	Administrateur indépendant (1)	Comité d'audit	Comité de Stratégie Clinique	Comité des Rémunérations et Nomination	Expérience et expertise demandée
Gil Beyen Belge Président du Conseil d'administration et Directeur Général 56 ans 3 Place des Célestins 69002 Lyon, France	Assemblée Générale du 2 avril 2013 (celui-ci ayant été Président du Conseil de surveillance depuis 2012)	Assemblée Générale ordinaire statuant en 2019 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.	Non	NA	NA	NA	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 3.1.1.2.2.4 du Document de Référence.

Nom, prénom, nationalité âge, Fonction	1ère nomination	Échéance du mandat	Administrateur indépendant (1)	Comité d'audit	Comité de Stratégie Clinique	Comité des Rémunérations et Nomination	Expérience et expertise demandée
Galenos SPRL, Belge représenté par Sven Andréasson (Suédois), Administrateur 65 ans Rond Point Schuman, 6 Boîte 5 1040 Bruxelles, Belgique	Conseil d'administration du 22 janvier 2014 (Président du Conseil de Surveillance de 2009 à 2011, Vice-Président du Conseil de surveillance depuis 2011)	Assemblée Générale statuant en 2019 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.	Oui	Mem bre	NA	Membre	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 3.1.1.2.2.4 du Document de Référence.
Philippe Archinard Français Administrateur 58 ans 47 rue Professeur Deperet, 69160 Tassin-la-Demi-Lune, France	Assemblée Générale du 2 avril 2013 (Membre du Conseil de surveillance depuis 2005)	Assemblée Générale statuant en 2019 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.	Oui	Membre	Membre	Membre et Président	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 3.1.1.2.2.4 du Document de Référence.
Martine Ortin George Française Administrateur 69 ans 9 Southern Hills Drive 08558 Skillman NJ États-Unis d'Amérique	Assemblée Générale du 17 juin 2014	Assemblée Générale statuant en 2020 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.	Oui	NA	Membre et Président	NA	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 3.1.1.2.2.4 du Document de Référence.
BVBA représentée par Hilde Windels Belge Administrateur 52 ans Kasteellaan 89 9000 Gent, Belgique	Assemblée Générale du 27 juin 2017	Assemblée Générale statuant en 2020 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.	Oui	Membre et Président	NA	NA	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 3.1.1.2.2.4 du Document de Référence.
Luc Dochez Belge Administrateur 43 ans 8 Klein Vilvoordestraat 3078 Meerbeek, Belgique	Cooptation lors du Conseil d'administration du 26 mars 2015 ratifiée par l'Assemblée Générale du 23 juin 2015	Assemblée Générale statuant en 2019 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	Oui	Membre	Membre	NA	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 3.1.1.2.2.4 du Document de Référence..
Allene M. DIAZ Américaine Administrateur 53 ans 2 Dartmouth Place, Boston MA 02116 États-Unis d'Amérique	Assemblée Générale du 27 juin 2017(2)	Assemblée Générale statuant en 2020 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019	Oui	Non	Membre	Membre	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 3.1.1.2.2.4 du Document de Référence.

(1) Membre indépendant au sens du Code de gouvernement d'entreprise Middenext (cf. section 3.1.1.2.3.1 du Document de Référence).

(2) Ratification de la nomination par le Conseil d'administration du 8 janvier 2017.

- Il n'existe aucun lien familial entre les personnes listées ci-dessus.
- Aucune de ces personnes, au cours des cinq dernières années :
 - n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
 - n'a été associée en sa qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;

- n'a été empêchée par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur, 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 au 31 décembre 2017, les changements suivants sont intervenus dans la composition du Conseil d'administration :
- le mandat d'administrateur de Martine Ortin George a été renouvelé par l'Assemblée Générale du 27 juin 2017 pour une durée de trois années qui prendra fin à l'issue de l'Assemblée Générale ordinaire statuant en 2020 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019 ;
 - le mandat d'administrateur d'Allène M. Diaz a été ratifié par l'Assemblée Générale du 27 juin 2017 pour une durée de trois années qui prendra fin à l'issue de l'Assemblée Générale ordinaire statuant en 2020 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019 ; et
 - après avoir constaté l'expiration du mandat de Hilde Windels à l'issue de l'Assemblée Générale du 27 juin 2017, la dite assemblée a nommé la Société BVBA Hilde Windels, représentée par Madame Hilde Windels, comme administrateur pour une durée de trois années qui prendra fin à l'issue de l'Assemblée Générale ordinaire statuant en 2020 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

Par ailleurs, le Conseil d'administration du 9 mars 2018 a nommé Messieurs Kelvin NEU et Richard LEVY, respectivement *Partner* et *Senior Advisor* de Baker Bros. Advisors L.P., en qualité de censeurs du Conseil d'administration pour une durée de deux ans. Depuis cette date, ils assistent aux séances du Conseil d'administration avec un rôle consultatif (se reporter à la section 6.2.2 du Document de Référence contenant les dispositions statutaires concernant les censeurs).

Composition du Conseil d'administration au regard du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein du 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 2017, le Conseil d'administration de la Société est composé de quatre hommes et trois femmes, soit une proportion de femmes supérieure à 40 % des membres du Conseil d'administration, conformément à l'article L. 225-18-1 du Code de Commerce.

3.1.1.2.2.3 Autres mandats sociaux

Les dirigeants et administrateurs de la Société lors de l'exercice clos au 31 décembre 2017 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 2017	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 Cellastra Président de OIL AB	PDG de Beta-Cell NV Président d'Unibioscreen SA Membre du Conseil de TiGenix NV Président de XImmune AB Président de Cantargia AB ¹ Président d'Isconova AB ¹ Administrateur d'Immunicum (jusqu'au 26/05/2016) ¹
Galenos SPRL, représentée par Sven Andréasson		
Philippe Archinard	Administrateur et Président Directeur Général de Transgene ¹ Représentant permanent de TSGH au conseil d'ABL Inc Directeur Général de TSGH Administrateur de Biomérieux ¹ Administrateur de CPE Lyon, représentant de FPUL Président de BioAster	Représentant permanent au Conseil d'administration de Synergie Lyon Cancer pour Lyonbiopôle Président de Lyonbiopôle
Jérôme Bailly	Gérant de GELFRUIT SARL (France)	
Martine Ortin George	Responsable de <i>Global Development, Associates, Inc.</i> GamaMabs Pharma Administrateur indépendant	Vice-Présidente of Pfizer Inc ¹ . (Etats-Unis)
BVBA Hilde Windels	Administrateur VIB Administrateur et Directeur Général BioCartis NV Administrateur de BioCartis Group NV Vice-Président Directeur Général puis Président-Directeur Général Biocartis Group Administrateur de MDx Health NV ⁽¹⁾	Administrateur Flanders Bio Directrice Administratif et Financier Biocartis group
Luc Dochez	Président Directeur Général et administrateur de Tusk Therapeutics SA holding et de Tusk Therapeutics Ltd Président Directeur Général et administrateur de Tusk Therapeutics Ltd Directeur Général de Primix Bioventures bvba Directeur Général de Premis bvba Directeur Général de Medilanon bvba Directeur Non-Exécutif Pharvaris BV	Administrateur Ovizio SA Administrateur Arcarios BV Directeur des affaires de Prosenza
Allene Diaz	Senior Vice President, Global Commercial Development, TESARO ¹	Senior Vice President, Managed Markets and Senior Vice President, US Commercial, EMD Serono
Kelvin NEU	Administrateur de Baker Bros. Advisors L.P. Administrateur d'Idera Pharmaceuticals Inc Administrateur d'Aquinox Pharmaceuticals Inc. ¹	
Richard LEVY	Administrateur de Madrigal ¹ Administrateur de Aquinox Pharmaceuticals Inc. ¹	Executive Vice Président de Incyte ¹

¹⁾ Société cotée sur un marché réglementé

3.1.1.2.2.4 Expérience des organes d'administration et de direction

L'expérience de chacun des administrateurs, dirigeants mandataires sociaux et censeurs 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 (USA).

▪ **Jérôme Bailly, Directeur Général Délégué :**

Jérôme Bailly occupe la fonction de Pharmacien Responsable au sein de la Société depuis décembre 2011, la fonction de Directeur des Opérations Pharmaceutiques depuis 2007, et la fonction de Vice-Président et Directeur Général Délégué depuis 2017. Avant de rejoindre la Société en 2007, Jérôme Bailly était Responsable AQ / Production au sein de Skyepharma et du Laboratoire Aguetant. Jérôme Bailly est Docteur en Pharmacie et titulaire d'un diplôme d'Ingénieur Chimique option Génie Biopharmaceutique et Production Cellulaire de l'École Polytechnique de Montréal (Canada).

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

Sven Andréasson est administrateur depuis 2013 et représentant permanent de Galenos SPRL au sein du Conseil d'administration depuis 2014. Il a également fait partie du Comité d'Audit de la Société de 2009 à mai 2013. Depuis juin 2014, M. Andréasson occupe le poste de Vice-Président Senior et Directeur des Affaires Commerciales chez Novavax, Inc., (Etats-Unis) une société pharmaceutique. De 2012 à 2013 il occupait la fonction de Président Directeur Général d'Isconova AB (Uppsala, Suède), une société internationale de premier plan en matière d'adjuvants de vaccins acquise par Novavax en 2013, (aujourd'hui Novavax AB). Précédemment à ce poste, il a occupé la fonction de Directeur Général de Beta-Cell N.V. (Bruxelles, Belgique) de 2008 à 2012, et la fonction de Directeur Général d'Active Biotech AB (Lund, Suède) de 1999 à 2008. Pendant de nombreuses années, M. Andréasson a occupé différentes fonctions au sein de plusieurs sociétés du groupe Pharmacia (ayant fusionné avec Pfizer Inc.), notamment Président de Pharmacia SA, France, Président de KabiPharmacia International et Président de Pharmacia Arzneimittel GmbH. 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* » (Suède).

▪ **Philippe Archinard, administrateur :**

Philippe Archinard a été membre du Conseil de surveillance de la Société de 2007 à avril 2013 et est administrateur de la Société depuis mai 2013. Dr. Archinard a été nommé Directeur Général de Transgene le 7 décembre 2004, après 15 années passées au sein de bioMérieux, une société de biotechnologie internationale, dans différentes fonctions dont la direction de la filiale américaine. Philippe Archinard était Directeur Général de la société Innogenetics depuis mars 2000. Il occupe le poste d'administrateur de bioMérieux depuis 2005. Il occupe également la fonction de Directeur Général de Innogenetics N.V. 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* (Etats-Unis).

▪ **Martine Ortin George, administrateur :**

Martine Ortin George est administrateur de la Société depuis 2014. 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. Elle assiste en tant que consultant senior en sciences de la vie pour Global Development Inc. de 2010 à 2015, 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 Générale et Directrice Médicale chez GPC Biotech à Princeton et de Directeur Général Senior et Responsable du département d'oncologie chez Johnson & Johnson dans le 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, et a exercé différents postes à responsabilité croissante au sein de Lederle Laboratories (société ayant précédé Pfizer Inc.), Sandoz (désormais une division de Novartis AG) et Rhône-Poulenc Rorer (faisant aujourd'hui partie de Sanofi).

▪ **BVBA Hilde WINDELS, représentée par Hilde Windels, administrateur :**

Hilde Windels est administratrice depuis 2014 et représentante permanente de BVBA Hilde Windels au sein du Conseil d'administration depuis 2017. Elle a plus de 20 ans d'expérience dans le financement des entreprises, les marchés de capitaux et les initiatives stratégiques. Elle occupe le poste de Présidente du Conseil d'administration de Mycartis et de Directrice Générale et administrateur de Biocartis, une société de solutions de diagnostic moléculaire et d'immuno-diagnostic, basée en Belgique et en Suisse et siège au Conseil d'Administration de MDx Health NV depuis le mois de novembre 2017. 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. En août 2011, elle a rejoint Biocartis en qualité de Directeur Financier jusqu'à 2015, lorsqu'elle a été nommée co-Directeur Général. Auparavant, elle était responsable chez ING des services bancaires aux entreprises pour une région de Belgique. Du mois de mars 2017 à celui de septembre 2017 elle a occupé par intérim la position de Président Directeur Général. Elle est diplômée d'économie de l'Université de Louvain (Belgique).

▪ **Luc Dochez, administrateur :**

Luc Dochez est membre du Conseil d'administration de la Société depuis 2015. Il occupe la fonction de Directeur Général de Tusk Therapeutics N.V. et Ltd., une société se concentrant sur le développement de nouveaux produits d'immuno-oncologie. M. Dochez a plus de 15 ans d'expérience dans l'industrie des biotechnologies. Il était *Chief Business Officer* et *Senior Vice-Président* du *Business Development* chez le Néerlandais Prosensa Holding N.V., une société de biotechnologie (NASDAQ : RNA) de novembre 2008 jusqu'à son acquisition récemment par Biomarin Pharmaceutical Inc. en janvier 2015. À ce poste, il a joué un rôle décisif dans la signature d'un partenariat de plus de 500 millions d'euros 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 millions de dollars. 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. Avant de rejoindre Prosensa, il a occupé le poste de Vice-Président du *Business Development* chez TiGenix, de Directeur *Business Development* chez Methexis Genomics, et de consultant chez Arthur D. Little. M. Dochez est administrateur de Pharvaris BV, une société néerlandaise se concentrant sur les maladies rares, ainsi que de Bioncotech Therapeutics SL, une société espagnole dans le domaine de l'oncologie. Il occupe la fonction de conseiller pour EverImmune SA, une société française dans le domaine des microbiomes, et est membre expert du Comité d'Investissement de QBIC II, fonds d'investissement belge. Il est titulaire d'un Doctorat en Pharmacie, d'un diplôme d'économie de l'Université de Louvain (Belgique) et d'un M.B.A. de la Vlerick Management School (Belgique).

▪ **Allene M. Diaz, administrateur :**

Allene M. Diaz est administratrice de la Société depuis 2017. Elle occupe actuellement le poste de *Senior Vice President, Global Commercial Development* chez Tesaro Inc. (Waltham, États-Unis). Avant cela, Madame Diaz occupait le poste de *Senior Vice President, Managed Markets* chez EMD Serono, une société sœur de Merck KGaA (Darmstadt, Allemagne), d'octobre 2013 à mai 2015. Précédemment, de juin 2008 à octobre 2013, Madame Diaz occupait la fonction de *Senior Vice President, Head of Oncology Commercial, U.S.* et *Vice President, Oncology Marketing* chez EMD Serono, pendant laquelle elle a supervisé les efforts commerciaux de pré-lancement des produits oncologiques de EMD Serono. Madame Diaz a occupé des fonctions exécutives et de management dans d'autres sociétés, incluant Amylin Pharmaceuticals, Cancervax Corporation, Biogen Idec, Pfizer Inc. et Parke-Davis Pharmaceuticals. Madame Diaz a obtenu un diplôme de Bachelor of Science de l'Université d'Etat de Floride. Elle a également participé à des programmes de formation exécutifs dans les établissements suivants : *London School of Business and Finance*, *University of Michigan School of Business*, *China Europe International Business School* (Shanghai, China), *Stanford University School of Business* et INSEAD (Fontainebleau, France). Elle dispose d'une expérience significative dans l'industrie biopharmaceutique avec une expertise transversale en ventes, affaires médicales, marketing, planification de nouveaux produits, planification du portefeuille, planification stratégique, et accès aux marchés.

▪ **Kelvin Neu, censeur :**

Dr. Neu, est un *Partner* de la société Baker Bros. Advisors L.P. et travaille dans la société depuis 2004. La société gère principalement des fonds d'investissement longs-termes focalisés sur les biotechs cotées en bourse. Dr. Neu est actuellement administrateur d'Idera Pharmaceuticals Inc et d'Aquinox Pharmaceuticals Inc.. Dr. Neu est diplômé de l'Université de Princeton dans la biologie moléculaire et détient un master de la faculté de médecine d'Harvard Medical School et d'Harvard-MIT en Santé et Technologies. Il a également enseigné pendant trois ans à l'Université de Stanford dans le Doctorat en immunologie.

▪ **Richard Levy, censeur :**

Dr. Richard Levy est actuellement administrateur de Madrigal et d'Aquinox Pharmaceuticals Inc.. Il est *Senior Advisor* à mi-temps de Baker Bros. Advisors, L.P.. Précédemment, le Dr. Levy était Vice-Président Exécutif d'Incyte, Directeur du développement des produits pharmaceutiques et Directeur

Médical. En amont, il détenait des postes à responsabilités dans le domaine de la recherche clinique, des affaires réglementaires et du développement de médicaments à Novartis et dans les sociétés précédentes Sandoz, DuPont / DuPont Merck and Celgene. Dr. Levy est diplômé de Brown University, détient un Master obtenu à l'Université de Pennsylvanie, a terminé son internat de médecine à l'Hôpital de l'Université de Pennsylvanie et est diplômé en gastroentérologie et hépatologie à l'Université de Californie.

3.1.1.2.2.5 Conflits d'intérêts potentiels et accords

Il existe des conventions apparentées décrites à la section 3.2.2 du 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 3.1.1.2.2.2 « Composition du Conseil d'administration » ci-dessus.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucune convention visée à l'article L. 225-37-4 2° du Code de commerce.

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.

A la date du 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.

3.1.1.2.3 Fonctionnement du Conseil d'administration

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 Comité de Stratégie Clinique.

3.1.1.2.3.1 Conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration

Après avoir pris connaissance des dispositions du code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées élaboré par Middlednext, 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 Middlednext en tant que code de gouvernement d'entreprise de la Société.

Le Code Middlednext peut être consulté sur le site suivant :

http://www.middlednext.com/IMG/pdf/2016_CodeMiddlednext-PDF_Version_Finale.pdf

La Société suit les recommandations du Code Middlednext.

La dernière mise à jour du règlement intérieur adopté par le Conseil d'administration lors de sa séance du 6 mai 2013 est en date du 6 novembre 2017. Ce règlement intérieur est disponible pour consultation sur le site internet de la Société. Il précise, notamment, le rôle et la composition du Conseil, les principes de conduite et les obligations des membres du Conseil d'administration de la Société et les modalités du fonctionnement du Conseil d'administration et des comités, les règles de détermination

de la rémunération de leurs membres. Chaque membre du Conseil d'administration s'engage à consacrer à ses fonctions le temps et l'attention nécessaires. Il informe le Conseil des situations de conflit d'intérêt auxquelles il pourrait se trouver confronté. En outre, le règlement intérieur rappelle la réglementation relative à la diffusion et à l'utilisation d'informations privilégiées en vigueur et précise que ses membres doivent s'abstenir d'effectuer des opérations sur les titres de la Société lorsqu'ils disposent d'informations privilégiées. Chaque membre du Conseil d'administration est tenu de déclarer à la Société et à l'AMF les opérations sur les titres de la Société qu'il effectue directement ou indirectement.

1 Composition du conseil :

Se référer également à la section 3.1.1.2.2 du Document de Référence « Composition du Conseil d'administration ».

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.

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.

Conformément au Code Middlenext, le Conseil d'administration comprend plusieurs administrateurs indépendants : la société GALENOS, Philippe ARCHINARD, Martine ORTIN GEORGE, Hilde WINDELS, Luc DOCHEZ et Allene M. DIAZ 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 ou mandataire social dirigeant de la Société, ou d'une société de son groupe, et ne pas l'avoir été au cours des cinq dernières années.
- Ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relation d'affaires significative avec la société ou son groupe (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, etc.).
- Ne pas être actionnaire de référence de la Société ou détenir un pourcentage de droit de vote significatif ;
- Ne pas avoir de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence.
- Ne pas avoir été commissaire aux comptes de la Société au cours des six dernières années.

La liste des administrateurs de la Société incluant les fonctions exercées dans d'autres sociétés figure à la section 3.1.1.2.2.3 du Document de Référence.

Lors de l'Assemblée Générale Mixte de la Société du 27 juin 2017, le montant global annuel des jetons de présence alloués aux administrateurs a été fixé à 280 000 euros et ce, pour l'exercice en cours.

Les Conseils d'administration du 27 juin 2017 et du 7 janvier 2018 ont 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 2017, conformément aux recommandations du Comité des Rémunérations et Nominations.

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 2017, le Conseil d'administration s'est réuni douze fois, le 8 janvier, le 1er mars, le 26 mars, le 12 avril à deux reprises, le 16 mai, le 27 juin, les 12 et 28 juillet, le 7 septembre, les 6 et 27 novembre.

Le nombre de réunion du Conseil d'administration au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2017 est conforme à la recommandation du Code Middlednext 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 6.

Le taux de présence des membres du Conseil d'administration au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2017 a été de 92 % (le taux était de 88 % au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016).

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.

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 Nominations et le Comité de Stratégie Clinique.

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.

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 nomination d'un nouvel administrateur ;
- L'approbation du budget annuel ;
- La cotation de la Société sur le Nasdaq ;
- Deux augmentations de capital par émission d'actions nouvelles (dont une par voie de cotation au Nasdaq) ;
- Les augmentations de capital liées à l'exercice de BSA et de BSPCE ;
- Les comptes semestriels et le rapport financier semestriel ;
- L'égalité professionnelle.

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.

8 Plan de succession du dirigeant

Le Conseil d'administration aborde ou suit le sujet de la succession du dirigeant en exercice et, au besoin, à la seule discrétion du Conseil d'administration, d'un autre membre clé du personnel, en l'inscrivant régulièrement à son ordre du jour.

3.1.1.2.3.2 Les Comités spécialisés

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

Dans ce cadre, ont été constitués, en 2008, un Comité d'audit, et un Comité des Rémunérations et Nominations et en mars 2017 un Comité de Stratégie Clinique 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 6 novembre 2017.

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 (ou trois membres dans le cas du Comité d'audit) 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 doivent être composés exclusivement d'administrateurs. 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 de membre du Conseil d'administration. Le mandat de membre du Comité peut faire l'objet d'un renouvellement en même temps que celui d'administrateur.

Les réunions des Comités se tiennent au siège social de la Société ou en tout autre lieu décidé par le Président 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 Président de chaque Comité :

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

Le Président 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 Président 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, à assister à toute réunion du Conseil d'administration ou d'un des Comités.

1 Comité d'audit

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

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2017 le Comité d'audit s'est réuni trois fois le 28 février, le 15 mai et le 5 septembre.

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. Le Conseil d'administration a spécifiquement assigné les fonctions suivantes au Comité d'audit :

- l'examen des états financiers consolidés et des comptes sociaux annuels et semestriels ;
- la validation de la pertinence des choix et méthodes comptables de la Société ;
- la vérification de la pertinence des informations financières publiées par la Société ;
- la garantie de la mise en place des procédures de contrôle interne ;
- la vérification du bon fonctionnement du contrôle interne avec le concours de l'audit qualité interne ;
- l'examen du programme des travaux des audits internes et externes ;
- l'examen de tout sujet susceptible d'avoir une incidence significative, financière et comptable ;
- l'examen de l'état des contentieux importants ;
- l'examen des risques et engagements hors bilan ;
- l'examen de la pertinence des procédures de suivi des risques ;
- l'établissement et la supervision des procédures pour le traitement des plaintes ou des observations identifiant les préoccupations concernant la comptabilité, les contrôles comptables internes ou les questions d'audit ;
- l'examen des conventions réglementées ;
- le pilotage de la sélection des Commissaires aux comptes, leur rémunération et la garantie de leur indépendance ;
- la garantie de la bonne exécution de la mission des Commissaires aux comptes ;
- la fixation des règles de recours aux Commissaires aux comptes pour les travaux autres que le contrôle des comptes et la vérification de leur 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, Présidente et membre indépendant ;
- La société GALENOS, représentée par Monsieur Sven ANDREASSON membre indépendant (voir également la section 3.1.1.2.3.1 ci-dessus) ;
- Monsieur Philippe ARCHINARD, membre indépendant ;
- Monsieur Luc DOCHEZ, membre indépendant.

L'expérience des membres du Comité d'audit est présentée dans la section 3.1.1.2.2.4 du Document de Référence.

Il est précisé que ces quatre 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 2017 ;
- Les comptes semestriels et le rapport financier semestriel.

2 Comité des Rémunérations et Nominations

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

- Monsieur Philippe ARCHINARD, Président et membre indépendant,
- La société GALENOS, représentée par Monsieur Sven ANDREASSON et membre indépendant,
- Madame Allene M. DIAZ, membre indépendant.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2017, le Comité des Rémunérations et Nominations s'est réuni deux fois le 4 janvier et le 9 mai.

L'expérience des membres du Comité des Rémunérations et Nominations est présentée dans la section 3.1.1.2.2.4 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, des régimes de retraite et d'assurance santé des dirigeants et administrateurs, (ii)

les procédures visant à établir les modalités de fixation de la part variable de leurs rémunérations ; et (iii) une politique générale d'attribution des BSA, des BSPCE, des stock-options et des attribution gratuites d'actions ;

- Examiner le montant des jetons de présence et le système de répartition desdits jetons entre les administrateurs en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil d'administration ;
- Conseiller, et assister le Conseil d'administration, au besoin, dans la sélection des cadres dirigeants et la fixation de leur rémunération ;
- Evaluer tout capital réservé aux salariés ;
- Assister le Conseil d'administration dans la sélection et le recrutement des nouveaux administrateurs ;
- Assurer la mise en place de structures et de procédures permettant l'application de bonnes pratiques de gouvernance au sein de la Société ;
- Prévenir les conflits d'intérêts au sein du Conseil d'administration ; et
- Mettre en œuvre la procédure d'évaluation du Conseil d'administration.

Parmi les points abordés lors de ces réunions :

- Les conditions de rémunérations des dirigeants ;
- La mise en place d'un nouveau plan d'intéressement au capital
- La nomination d'un nouvel administrateur.

3 Comité de Stratégie Clinique

Le Comité de Stratégie Clinique est composé de quatre membres indépendants conformément aux dispositions du règlement intérieur :

- Madame Martine GEORGE, président et membre indépendant,
- Monsieur Luc DOCHEZ, membre indépendant.
- Monsieur Philippe ARCHINARD, membre indépendant ;
- Madame Allene M. DIAZ, membre indépendant.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2017, le Comité de Stratégie Clinique s'est réuni trois fois le 1^{er} mars, le 15 mai et le 27 novembre 2017.

L'expérience des membres du Comité de Stratégie Clinique est présentée dans la section 3.1.1.2.2.4 du Document de Référence.

Le Comité de Stratégie Clinique est chargé d'analyser et revoir la stratégie clinique et réglementaire de la Société. Il se réunit, au moins une fois par an et fait des recommandations au Conseil d'administration en ce qui concerne la stratégie de développement clinique et réglementaire de la Société.

Le Comité de Stratégie Clinique exerce notamment les missions suivantes :

- l'analyse et la revue des axes de développement clinique ; et
- l'analyse et la revue des stratégies d'enregistrement des produits de la Société.

3.1.1.2.3.3 Evaluation du Conseil d'administration et de ses Comités

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 27 novembre 2017, le Président a invité les membres du Comité des Rémunérations et Nominations à émettre un avis motivé sur ces sujets en complétant un questionnaire. Les réponses aux questionnaires ont été compilées par le Comité des Rémunérations et Nominations. Sur la base de cette compilation, les administrateurs se sont exprimés le 7 janvier 2018. Parmi les pistes d'amélioration, ont été proposés d'allouer davantage de temps aux administrateurs afin d'appréhender les sujets techniques et de mettre les documents préparatoires à leur disposition davantage en amont.

3.1.1.3 Eléments relatifs à la gouvernance ayant une influence sur la structure actionnariale de la Société

3.1.1.3.1 Modalités de participation à l'assemblée générale des actionnaires ou dispositions des statuts qui prévoient ces modalités

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.

3.1.1.3.2 Informations relatives aux éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique

En application de l'article L. 225-37-5 du Code de commerce, sont précisés ci-dessous les éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique :

- **La structure du capital de la Société** : voir la section 6.4.1 du Document de Référence
- **Les 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 6.4.3 du Document de Référence
- **Les 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 6.4.1 du Document de Référence
- **La liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci** : néant
- **Les 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

- **Les 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
- **Les 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.
- **Les pouvoirs du Conseil d'administration, en particulier l'émission ou le rachat d'actions** : l'Assemblée Générale de la Société du 27 juin 2017 a autorisé le Conseil d'administration à :
 - émettre des actions par voie d'augmentations de capital en application des résolutions n° 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 et 32 de l'Assemblée Générale Mixte du 27 juin 2017 (*voir la section 3.1.1.3.3 du 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 6.3.3 du Document de Référence*).

Les 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, et de Stock-Options 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 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.
- Les 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 Conseils 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 ;

- 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 où 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.

En outre, le Conseil d'administration du 2 novembre 2016 a fixé une indemnité spécifique au bénéfice de Gil Beyen et Jérôme Bailly en cas de changement de contrôle intervenant dans les deux ans de l'attribution gratuite d'actions.

3.1.1.3.3 *Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordées par l'Assemblée Générale en matière d'augmentation de capital*

L'Assemblée Générale des actionnaires en date du 27 juin 2017 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 page suivante.

Date de l'Assemblée Générale	Nature de l'autorisation	Montant maximum nominal de l'augmentation de capital ou de l'émission de valeurs	Plafond cumulé	Durée	Utilisation	Montant maximal nominal restant
27/06/2017	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 des actionnaires (résolution n°25)	1 300 000 € 100 000 000 € (titres de créances)	1 300 000 € 100 000 000 € (titres de créances)	26 mois soit jusqu'au 27/08/2019	Néant	681 986,30 € 100 000 000 € (titres de créances)
27/06/2017	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires avec suppression du droit préférentiel de souscription dans le cadre d'une offre au public (résolution n°26)	1 000 000 € 100 000 000 € (titres de créances)		26 mois soit jusqu'au 27/08/2019	Néant	381 986,30 € 100 000 000 € (titres de créances)
27/06/2017	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires avec suppression du droit préférentiel de souscription dans le cadre d'offres visées à l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier (résolution n°27)	1 000 000 € (s'imputant au plafond fixé par la 26 ^e résolution) 20 % du capital social par an au moment de l'émission 100 000 000 € (titres de créances)		26 mois soit jusqu'au 27/08/2019	Néant	381 986,30 € 100 000 000 € (titres de créances)
27/06/2017	Autorisation de fixer le prix, en cas d'émission avec suppression du droit préférentiel de souscription, d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires (résolution n°28)	(10 % du capital social par période de 12 mois au moment de l'émission)		26 mois soit jusqu'au 27/08/2019	Néant	10 % du capital social 100 000 000 € (titres de créances)
27/06/2017	Autorisation d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans suppression du droit préférentiel de souscription (résolution n°29)	15 % de l'émission initiale Dans la limite du plafond prévu dans la résolution en application de laquelle l'émission est décidée		26 mois soit jusqu'au 27/08/2019 18 mois en cas d'émission initiale en application de la 30 ^e résolution	N/A	N/A
27/06/2017	Augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de personnes (résolution n°30)	1 000 000 € (s'imputant au plafond fixé par la 26 ^e résolution) 100 000 000 € (titres de créances)		18 mois soit jusqu'au 27/12/2018	14/11/2017 537 403,30 € 27/11/2017 80 610,40 €	381 986,30 € 100 000 000 € (titres de créances)

(Suite du tableau page suivante)

Date de l'Assemblée Générale	Nature de l'autorisation	Montant maximum nominal de l'augmentation de capital ou de l'émission de valeurs	Plafond cumulé	Durée	Utilisation	Montant maximal nominal restant
27/06/2017	Emission d'actions ordinaires et de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre par la Société, en cas d'offre publique d'échange initiée par la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription (résolution n°31)	1 000 000 € (s'imputant au plafond fixé par la 26 ^e résolution) 100 000 000 € (titres de créances)		26 mois soit jusqu'au 27/08/2019	Néant	381 986,30 € 100 000 000 € (titres de créances)
27/06/2017	Emission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre, en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la société et constitués de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital (résolution n°32)	117 406,48 € (10 % du capital s'imputant au plafond fixé par la 26 ^e résolution) 100 000 000 € (titres de créances)		26 mois soit jusqu'au 27/08/2019	Néant	117 406,48 € 100 000 000 € (titres de créances)
27/06/2017	Augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes (résolution n°33)	1 300 000 €		26 mois soit jusqu'au 27/08/2019	Néant	681 986,30 €
27/06/2017	Autorisation à l'effet de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription, en faveur de mandataires sociaux ou de salariés de la Société ou du groupe ERYTECH (résolution n°35)	30 000 € 42 000 € avec les options et les bons (300 000 actions gratuites, 420 000 actions au total)	420 000 actions	38 mois soit jusqu'au 27/08/2020	18 841,5 € (188 415 actions) 27/06/2017 7 447,5 € 07/01/2018 2 700 € 8 694 €	1 668,2€ 1 668,2 € avec les options et les bons (111 585 actions, 16 682 actions au total)
27/06/2017	Autorisation à l'effet de consentir des options de souscription et/ou d'achat d'actions, aux mandataires sociaux et salariés de la Société ou du groupe ERYTECH (résolution n°36)	30 000 € 42 000 € avec les actions et les bons (300 000 actions, 420 000 actions au total)		38 mois soit jusqu'au 27/08/2020	11 940,3 € (119 403 actions) 27/06/2017 2 220 € 07/01/2018 4 050 € 5 670,3€	1 668,2€ 1 668,2€ au total (180 597 actions, 16 682 actions au total)

27/06/2017	Autorisation à l'effet d'émettre des bons de souscription d'actions autonomes avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit des mandataires sociaux et salariés de la Société ou du groupe ERYTECH (résolution n°37)	10 000 € 42 000 € avec les options et les bons (100 000 actions)		18 mois soit jusqu'au 27/12/2018	9 550 € (95 500 actions) 27/06/2017 5 500 € 07/01/2018 4 050 €	450 € 1 668,2€ € au total (4 500 actions, 16 682 actions au total)
------------	---	--	--	-------------------------------------	---	---

Les délégations suivantes consenties par l'Assemblée Générale des actionnaires en date du 24 juin 2016 au Conseil d'administration de la Société, demeurent en vigueur 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	Plafond cumulé	Durée	Utilisation	Montant maximal nominal restant
24/06/2016	Autorisation à l'effet de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, en faveur de mandataires sociaux ou de salariés de la Société ou de sociétés liées (résolution n°28)	25 000 € 35 000 € avec les actions gratuites et les bons (250 000 actions 350 000 actions au total)	350 000 actions	38 mois soit jusqu'au 24/08/2019	19 206,3,3 € (192 063 actions) 03/10/2016 : 11 126,1 € 08/01/2017 : 1 500 € 27/06/2017 865,20 € 03/10/2017 1 665 € 07/01/2018 4 050 €	243,8 € 243,8 € au total (57 937 actions, 2 438 actions au total)

24/06/2016	Autorisation au Conseil d'administration à l'effet de consentir des options de souscription et/ou d'achat d'actions de la Société, aux mandataires sociaux et salariés de la Société ou de sociétés du groupe ERYTECH, emportant renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions émises du fait de la levée d'options de souscription (résolution n°29)	25 000 € 35 000 € avec les actions gratuites et les bons (250 000 actions 350 000 actions au total)		38 mois soit jusqu'au 24/08/2019	9 549,9 € (95 499 actions) 03/10/2016 4 449,9 € 08/01/2017 300 € 27/06/2017 1 800€ 03/10/2017 3 000 €	243,8 € 243,8 € au total (154 501 actions, 2 438 actions au total)
------------	--	--	--	----------------------------------	--	---

Utilisation de ces délégations depuis le 1er janvier 2017:

Utilisation des délégations conférées par l'Assemblée Générale du 24 juin 2016

Plan d'actionnariat 2016

En vertu des délégations de compétence consenties par l'Assemblée Générale du 24 juin 2016 dans ses 28^e à 30^{ème} résolutions :

- Le Conseil d'administration a attribué :
 - 15 000 actions gratuites aux salariés d'ERYTECH le 8 janvier 2017 ;
 - 15 000 BSA à un membre indépendant le 8 janvier 2017 ; et
 - 40 500 actions gratuites aux salariés dirigeants d'ERYTECH le 7 janvier 2018
- Le Président Directeur Général a attribué :
 - 3 000 options à un salarié du Groupe le 8 janvier 2017 ;
 - 18 000 options à des salariés du Groupe le 27 juin 2017 ;
 - 8 652 actions gratuites aux salariés de la Société le 27 juin 2017 ;
 - 16 650 actions gratuites aux salariés de la Société le 3 octobre 2017 ; et
 - 30 000 options à des salariés du Groupe le 3 octobre 2017.

Augmentation de capital à catégorie de personnes du 19 avril 2017

L'Assemblée Générale du 24 juin 2016 a, dans sa 21^{ème} résolution, délégué au Conseil d'administration sa compétence pour décider de l'émission d'actions nouvelles par voie d'augmentation de capital réservée à une catégorie de bénéficiaires. Le Conseil d'administration a fait usage de cette délégation de compétence lors de ses réunions du 12 avril 2017, en décidant de procéder à une augmentation de capital réalisée sur le fondement de la résolution de l'Assemblée précitée, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de la catégorie de bénéficiaires fixée à la 23^{ème} résolution de l'Assemblée générale, par l'émission de 3 000 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,10 euros au prix de 23,50 euros par action, correspondant à une décote de 6,375 % par rapport à la moyenne pondérée des cours de l'action des vingt dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission. Le montant brut de l'augmentation de capital s'est élevé à 70,5 millions d'euros.

Utilisation des délégations conférées par l'Assemblée Générale du 27 juin 2017

Nouveau Plan d'actionnariat 2017 du 27 juin 2017

En vertu des délégations de compétence consenties par l'Assemblée Générale du 27 juin 2017 dans ses 35^{ème} à 37^{ème} résolutions, le Conseil d'administration a attribué :

- 74 475 actions gratuites aux salariés d'ERYTECH le 27 juin 2017 ;
- 22 200 options aux salariés du Groupe le 27 juin 2017 ;
- 55 000 BSA aux membres indépendants du Conseil le 27 juin 2017 ;
- 27 000 actions gratuites à des membres du comité exécutif de la Société le 7 janvier 2018 ;
- 40 500 options à des salariés du Groupe le 7 janvier 2018 ; et
- 40 500 BSA à des membres indépendants le 7 janvier 2018.

Le Président Général a attribué :

- 86 940 actions gratuites à des salariés de la Société le 7 janvier 2018 ; et
- 56 703 options à des salariés du Groupe le 7 janvier 2018.

Augmentations de capital à catégorie de personnes du 14 novembre et 27 novembre 2017 et cotation au Nasdaq

Le Président Directeur Général, faisant usage des délégations de pouvoir conférés par l'Assemblée Générale du 27 juin 2017, aux termes des 29^{ème} et 30^{ème} résolutions, et par le Conseil d'administration du 6 novembre 2017, a décidé le 9 novembre 2017 d'arrêter les termes définitifs d'une augmentation de capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de personnes, conformément aux dispositions de l'article L. 225-138 du Code de commerce, par émission de 5 374 033 actions ordinaires nouvelles, comprenant 4 686 106 actions ordinaires sous-jacentes des ADS et 687 927 actions ordinaires, au prix unitaire de 20 euros. Le Président Directeur Général a ensuite constaté le 14 novembre 2017 l'exercice intégral de l'option de surallocation et décidé sur la base des autorisations susmentionnées de procéder à une augmentation de capital complémentaire, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de personnes, par émission de 806 104 actions ordinaires nouvelle, comprenant 702 915 actions sous-jacentes des ADS et 103 189 actions ordinaires nouvelles au prix unitaire de 20 euros.

Le montant brut de l'augmentation de capital s'est élevé à 144 millions de U.S. dollars (127 millions d'euros) et le montant net à 130 millions de U.S. dollars (112 millions d'euros).

3.1.2 Rémunérations et avantages

3.1.2.1 Rémunérations et avantages en nature versés ou attribués pour le dernier exercice clos aux mandataires sociaux

Conformément à l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables aux dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017 ont été initialement approuvés par l'Assemblée générale du 27 juin 2017 dans sa 17^{ème} résolution.

3.1.2.1.1 *Éléments de rémunération versés ou attribués et avantages en nature octroyés au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2017 aux mandataires sociaux*

Conformément à l'article L. 225-37-3 alinéa 2, cette section décrit notamment les éléments fixes, variables et exceptionnels composant les rémunérations et avantages versés ou attribués en 2017 au Président Directeur Général et au Directeur Général Délégué ainsi que les critères en application desquels ils ont été calculés ou les circonstances à la suite desquelles ils ont été attribués.

L'information est établie en se référant au Code de gouvernement d'entreprise Middlednext 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.

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

	Exercice 2017	Exercice 2016
Gil BEYEN – Président Directeur Général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	449 658 €	325 299€
Valorisation des options et bons attribués au cours de l'exercice (détaillés aux tableaux 4 et 8)	0 €	0 €
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)	195 000 €	192 491 €
TOTAL	644 658 €	517 790 €
Jérôme BAILLY – Directeur Général Délégué⁽¹⁾		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	223 144 €	143 470 €
Valorisation des options et bons attribués au cours de l'exercice (détaillés aux tableaux 4 et 8)	0 €	159 487 €
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)	97 500 €	96 259 €
TOTAL	320 644	399 216 €

(1) Les éléments composant la rémunération de Jérôme Bailly indiqués dans ce tableau sont fournis à titre purement indicatif dans la mesure où ces éléments ont été versés au titre de son contrat de travail et non de son mandat de Directeur Général Délégué

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

Gil BEYEN	Exercice 2017		Exercice 2016	
	Montants dus au titre de 2017	Montants versés en 2017	Montants dus au titre de 2016	Montants versés en 2016
rémunération fixe ⁽¹⁾	276 000 €	276 000 €	276 000 €	276 000 €
rémunération variable ⁽¹⁾⁽²⁾	138 000 €	41 400 €	41 400 €	135 000 €
rémunération exceptionnelle ⁽¹⁾⁽⁴⁾	27 600 €	- €	- €	- €
jetons de présence	- €	- €	- €	- €
avantages en nature ⁽³⁾	8 058 €	8 058 €	7 899 €	7 899 €
TOTAL	449 658 €	325 458 €	325 299€	418 899 €

Jérôme BAILLY ⁽⁵⁾	Exercice 2017		Exercice 2016	
	Montants dus au titre de 2017	Montants versés en 2017	Montants dus au titre de 2016	Montants versés en 2016
rémunération fixe ⁽¹⁾	160 366 €	160 366 €	130 000 €	130 000 €
rémunération variable ⁽¹⁾⁽²⁾	39 999 €	18 850 €	9 750€	9 000 €
rémunération exceptionnelle ⁽¹⁾⁽⁴⁾	- €	- €	- € ⁽⁶⁾	21 000 €
jetons de présence	- €	- €	- €	- €
avantages en nature ⁽³⁾	4 233 €	4 233 €	3 720 €	3 720 €
Indemnité de départ à la retraite	18 546 €	- €	- €	- €
TOTAL	223 144 €	183 449 €	143 470 € ⁽⁶⁾	163 720 €

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

(2) Les rémunérations variables sont des primes fixées par le Comité des Rémunérations et Nominations et sur la base d'atteinte des objectifs sociétaux fixés annuellement (par exemple ont notamment été définies comme objectifs sociétaux, la nouvelle demande d'AMM européenne de GRASPA dans la LAL, l'avancement au plan clinique et réglementaire de GRASPA aux États-Unis, la progression des autres prescriptions de GRASPA et l'obtention d'une ligne de trésorerie spécifique). 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) La rémunération exceptionnelle correspond à des primes exceptionnelles (plus de 100 % ou au-delà des objectifs contractuels). Lors de sa réunion du 7 janvier 2018, le Conseil d'administration a examiné le niveau de réalisation des objectifs de l'entreprise et a fixé ce niveau à 100 %. Au vu de la cotation de la Société sur le Nasdaq Stock Exchange et de l'évolution générale de la Société, le Conseil d'administration a décidé, sur recommandation du Comité des Rémunérations, de proposer une prime exceptionnelle de 20 % pour la part de rémunération variable du PDG, portant ainsi le total de la part de rémunération variable à 60 % de son salaire brut.

(5) Les éléments composant la rémunération de Jérôme Bailly indiqués dans ce tableau sont fournis à titre purement indicatif dans la mesure où ces éléments ont été versés au titre de son contrat de travail et non de son mandat de Directeur Général Délégué.

(6) Rectificatif d'une erreur matérielle du Document de référence 2016 qui mentionnait une rémunération exceptionnelle due au titre de l'exercice 2016 pour un montant de 21 000€.

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

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2017	Montants versés au cours de l'exercice 2016
Luc DOCHEZ		
Jetons de présence	32 500 €	28 000 €
Autres rémunérations ⁽¹⁾	68 120 €	39 690 €
GALENOS sprl		
Jetons de présence	42 500 €	46 000 €
Autres rémunérations ⁽¹⁾	68 120 €	39 690 €
Philippe ARCHINARD		
Jetons de présence	37 000 €	46 000 €
Autres rémunérations ⁽¹⁾	68 120 €	39 690 €
Martine ORTIN GEORGE		
Jetons de présence	42 000 €	30 000 €
Autres rémunérations ⁽¹⁾	68 120 €	39 690 €
Hilde WINDELS		
Jetons de présence	33 000 €	34 000 €
Autres rémunérations ⁽¹⁾	68 120 €	39 690 €

Allene Maria DIAZ		
Jetons de présence	41 500 €	
Autres rémunérations ⁽²⁾	111 700 €	
TOTAL	680 800 €	382 450 €

(1) Les montants correspondent à la juste valeur des BSA attribués.

(2) Ce montant correspond et à la juste valeur des BSA attribués et ne comprend pas les frais de consultants à hauteur de 8 000 € versés en 2017 pour des prestations effectuées au cours de l'exercice clos en 2016.

Tableau n° 4 : Options de souscription ou d'achat d'actions et instruments financiers attribués durant l'exercice 2017 à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur et par toute société du groupe

Non applicable.

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

Le tableau ci-dessous indique les bons ayant été exercés durant l'exercice 2017 par chaque dirigeant mandataire social :

Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nombre de bons exercés durant l'exercice	Prix d'exercice
Jérôme Bailly	N : BSPCE ₂₀₁₂ 31/05/2012	140 bons soit 1 400 actions	73,62 € par bon soit 7,362 € par action
TOTAL		140 bons soit 1 400 actions	73,62 € par bon soit 7,362 € par action

Tableau n° 6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social durant l'exercice 2017

Actions attribuées gratuitement par l'assemblée générale des actionnaires durant l'exercice à chaque mandataire social par l'émetteur et par toute société du groupe (liste nominative)	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant l'exercice	Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance
Gil Beyen	N° : AGA2017 Date : 27 juin 2017	15 000 actions divisé en trois tranches de 5 000 actions chacune	195 000 € selon la méthode de valorisation de Monte-Carlo	Tranche 1 : 27/06/2018 Tranche 2 : 27/06/2019 Tranche 3 : 27/06/2020	Tranche 1 : 27/06/2019 Tranche 2 : 27/06/2019 Tranche 3 : 27/06/2020	Objectif de performance basé sur la progression du cours de l'action de la Société entre la date d'attribution et la date d'acquisition
Jérôme BAILLY ⁽¹⁾	N° : AGA2017 Date : 27 juin 2017	7 500 actions divisé en trois tranches de 2 500 actions chacune	97 500 € selon la méthode de valorisation de Monte-Carlo	Tranche 1 : 27/06/2018 Tranche 2 : 27/06/2019 Tranche 3 : 27/06/2020	Tranche 1 : 27/06/2019 Tranche 2 : 27/06/2019 Tranche 3 : 27/06/2020	Objectif de performance basé sur la progression du cours de l'action de la Société entre la date d'attribution et la date d'acquisition
TOTAL		22 500 divisé en trois tranches de 7 500 actions chacune				

(1) Les actions gratuites attribuées à Jérôme Bailly sont indiquées à titre purement informatif dans la mesure où elles ont été attribuées au titre de son contrat de travail et non de son mandat de Directeur Général Délégué

Tableau n° 7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social durant l'exercice 2017

Non applicable

Tableau n°8 : Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions, des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« BSPCE ») et des bons de souscription d'actions (« BSA »)

Types de titres	BSPCE ₂₀₁₂ ⁽¹⁾	BSPCE ₂₀₁₄ ⁽²⁾	BSA ₂₀₁₂ ⁽¹⁾	BSA ₂₀₁₄ ⁽²⁾	BSA ₂₀₁₆ ⁽⁴⁾		BSA ₂₀₁₇ ⁽⁴⁾
					BSA ₂₀₁₆₋₀₃₁₀₁₆	BSA ₂₀₁₆₋₀₈₀₁₁₇	BSA ₂₀₁₇₋₂₇₀₆₁₇
Nombre de titres que la société est autorisée à émettre	33 787	19 500	11 263	3 000		60 000	100 000
Nombre maximal de titres attribués non encore exercés ou non encore acquis	16 976	16 910	4 018	2 900	45 000	15 000	55 000
Nombre de titres attribués	33 787	18 410 ⁽³⁾	10 760	3 000	45 000	15 000	55 000
Date de l'Assemblée Générale	21-mai-12	02-avr-13	21-mai-12	02-avr-13		24-juin-16	27-juin-17
Date d'attribution (Conseil d'administration ou décision du Président Directeur Général)	31-mai-12	22-janv.-14	31-mai-12	4-déc.-14	03-oct.-16	08-janv.-17	27-juin-17
	18-juil.-13	23-juin-15	3-août-12	23-juin-15			
	17-juil.-14	6-mai-16	18-juil.-13				
			17-juil.-14				
			29-avr.-15				
		31-août-15					
Prix de souscription des titres							0.00 euro
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	7,362 euros	12,25 euros	7,362 euros	12,25 euros	18,52 euros	13,60 euros	26,47 euros
Date limite d'exercice des titres	20-mai-20	22-janv-24	20-mai-20	22-janv-24	03-oct-21	08-janv-22	27-juin-22
Parité	1 bon pour 10 actions		1 bon pour 1 action		1 bon pour 1 action		
Nombre d'actions émises ou acquises	168 110	15 000	67 420	1 000	-	-	-
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être émises relatives aux bons attribués non exercés* ou aux actions non encore acquises	169 760	169 100	40 180	29 000	45 000	15 000	55 000
<i>Dont le nombre maximal</i>							
<i>Jérôme BAILLY</i>	3 000	24 000	-	-	-	-	-

d'actions pouvant être exercés par :	Gil BEYEN	78 630	60 000	-	-	-	-
	Philippe ARCHINARD					9 000	9 500
	BVBA Hilde WINDELS, représentée par Hilde Windels			12 170		9 000	9 500
	Allene DIAZ					15 000	7 500
	Luc DOCHEZ			8 670		9 000	9 500
	GALENOS, représentée par Sven Andréasson			7 170		9 000	9 500
	Martine GEORGE			12 170		9 000	9 500
Dilution maximale en actions et % issue de l'exercice des bons	338 860 actions soit une dilution maximale d'environ 1,89 %			184 180 actions soit une dilution maximale d'environ 1,02 %			

- (1) Conditions générales d'exercice : 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 : 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. En cas de survenance de l'une des opérations suivantes : 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 ; les titulaires de bons pourront exercer la totalité de leurs bons. Les titres auxquels les bons donneront droit sont des actions ordinaires. Chaque bon donnera droit à dix (10) actions du capital social de la Société. 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.
- (2) Conditions générales d'exercice : Les BSPCE2014 pourront être exercés 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. 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. Les titres auxquels les bons donneront droit sont des actions ordinaires. Chaque bon donnera droit à dix (10) actions du capital social de la Société. 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.
- (3) 1 090 BSPCE2014 sont caducs suite à la démission d'un mandataire social et d'un ancien employé.
- (4) Conditions générales d'exercice : Le titulaire doit (i) soit exercer une fonction de mandataire social non soumis au régime fiscal et social des salariés de la Société ou de l'une de ses filiales, (ii) soit exercer une fonction de membre de tout comité spécifique créé par le Conseil d'administration de la Société ou de l'une de ses filiales et ne soit pas salarié de la Société ou de l'une de ses filiales par ailleurs ou (iii) soit être lié par un contrat de consultant conclu avec la Société ou l'une de ses filiales, au jour de l'exercice des bons.

Types de titres	SOP2016 ⁽⁴⁾				SOP2017 ⁽⁴⁾
	SOP2016-031016	SOP2016-080117	SOP2016-270617	SOP2016-031017	SOP2017-270617
Nombre de titres que la société est autorisée à émettre	250 000 ⁽⁵⁾				300 000 ⁽⁵⁾
Nombre maximal de titres attribués non encore exercés ou non encore acquis	44 499	3 000	18 000	30 000	22 200
Nombre de titres attribués	44 499	3 000	18 000	30 000	22 200
Date de l'Assemblée Générale	24-juin-16				27-juin-17
Date d'attribution (Conseil d'administration ou décision du Président Directeur Général)	03-oct.-16	08-janv.-17	27-juin-17	03-oct.-17	27-juin-17
Prix de souscription des titres	0,00 euro				
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	18,52 euros	15,65 euros	26,47 euros	23,59 euros	26,47 euros
Date limite d'exercice des titres	03-oct-26	08-janv-27	27-juin-27	03-oct-27	27-juin-27
Parité	1 option pour 1 action				
Nombre d'actions émises ou acquises	-	-	-	-	-
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être émises relatives aux bons attribués non exercés ou aux actions non encore acquises	44 499	3 000	18 000	30 000	22 200
<i>Jérôme BAILLY</i>	-	-	-	-	-
<i>Gil BEYEN</i>	-	-	-	-	-
<i>Autres mandataires sociaux</i>	-	-	-	-	-
Dilution maximale en actions et % issue de l'exercice des options	117 699 actions soit une dilution maximale d'environ 0,65 %				

(4) Conditions générales d'exercice : Le titulaire doit (i) soit exercer une fonction de mandataire social non soumis au régime fiscal et social des salariés de la Société ou de l'une de ses filiales, (ii) soit exercer une fonction de membre de tout comité spécifique créé par le Conseil d'administration de la Société ou de l'une de ses filiales et ne soit pas salarié de la Société ou de l'une de ses filiales par ailleurs ou (iii) soit être lié par un contrat de consultant conclu avec la Société ou l'une de ses filiales, au jour de l'exercice des bons.

(5) Le plafond commun pour les BSA2017, les AGA2017 et les SOP2017 est de 420 000 titres. Le plafond commun pour les BSA2016, AGA2016 et les SOP2016 est de 350 000 titres.

Tableau n° 9 : Options de souscription ou d'achat d'actions et autres instruments financiers donnant accès au capital consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

Options de souscription ou d'achat d'actions et bons consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers	Nombre total d'options et bons attribués/d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré	Plan S.OP2016-100317	Plan S.OP2016-062717	Plan S.OP2017-062717	Plan S.OP2016-010817	BSCPE2012	BSPCE2014	BSA ₂₀₁₄
Options et bons consentis, 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/bons ainsi consentis est le plus élevé (information globale)	69 000	N/A	30 000	18 000	18 000	3 000	0	0	0
Options et bons détenus sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levés, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options et de bons ainsi achetés ou souscrits est le plus élevé (information globale)	100 bons (équivalent à 1 000 actions acquises)	12,25 €	0	0	0	0	0	0	100 BSA ₂₀₁₄ (équivalent à 1000actions)

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

	Plan « AGA ₂₀₁₆ »				Plan « AGA ₂₀₁₇ »
	AGA2016-031017	AGA2016-010817	AGA2016-062717	AGA2016-10032717	AGA2017-062717
Date d'assemblée	Assemblée Générale Mixte du 24 juin 2016				Assemblée Générale Mixte du 27 juin 2017
Date du Conseil d'administration	Conseil d'administration et décision du Président Directeur Général du 3 octobre 2016	Conseil d'administration et décision du Président Directeur Général du 8 janvier 2017	Conseil d'administration et décision du Président Directeur Général du 27 juin 2017	Décision du Président Directeur Général du 03 octobre 2017	Conseil d'administration et décision du Président Directeur Général du 27 juin 2017
Nombre total d'actions attribuées gratuitement dont le nombre attribué aux mandataires sociaux	111 261	15 000	8 652	16 650	74 475
<i>Gil Beyen</i>	21 999	-	-	-	15 000
<i>Jérôme Bailly</i>	11 001	-	-	-	7 500
<i>Autres mandataires sociaux</i>	-	-	-	-	-
Date d'acquisition des actions ¹	Tranche 1 : 03/10/2017 Tranche 2 : 03/10/2018 Tranche 3 : 03/10/2019	Tranche 1 : 08/01/2018 Tranche 2 : 08/01/2019 Tranche 3 : 08/01/2020	Tranche 1 : 27/06/2018 Tranche 2 : 27/06/2019 Tranche 3 : 27/06/2020	Tranche 1 : 03/10/2018 Tranche 2 : 03/10/2019 Tranche 3 : 03/10/2020	Tranche 1 : 27/06/2018 Tranche 2 : 27/06/2019 Tranche 3 : 27/06/2020
Date de fin de période de conservation	Tranche 1 : 03/10/2018 Tranche 2 : 03/10/2018 Tranche 3 : 03/10/2019	Tranche 1 : 08/01/2019 Tranche 2 : 08/01/2019 Tranche 3 : 08/01/2020	Tranche 1 : 27/06/2019 Tranche 2 : 27/06/2019 Tranche 3 : 27/06/2020	Tranche 1 : 03/10/2019 Tranche 2 : 03/10/2019 Tranche 3 : 03/10/2020	Tranche 1 : 27/06/2019 Tranche 2 : 27/06/2019 Tranche 3 : 27/06/2020
Nombre d'actions souscrites ² au 31 décembre 2017	7 574	0	0	0	0
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques	1 017	0	0	0	0
Actions attribuées gratuitement restantes en fin d'exercice	102 670 ³	15 000	8 652	16 650	74 475
Dilution maximale en actions et % issu de l'acquisition des actions	217 447 soit une dilution maximale d'environ 1,21%				

(1) Condition de performance : la condition de performance à l'acquisition des actions gratuites « AGA 2016 » est basée sur la progression du cours de l'action de la Société entre la date d'attribution des actions gratuites et la date d'acquisition.

(2) Actions attribuées, souscrites et acquises.

(3) Correspond à 111 261 actions gratuites attribuées moins 7 574 actions définitivement acquises moins 1 017 actions constatées caduques par le Conseil d'administration du 3 octobre 2017 à la suite du départ de plusieurs salariés.

3.1.2.1.2 Engagements de toute nature pris par la Société au bénéfice des mandataires sociaux

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		Assistance fiscale ⁽⁶⁾		Convention de formation ⁽⁶⁾	
	Oui ⁽¹⁾	Non	Oui ⁽²⁾	Non	Oui ⁽³⁾	Non	Oui ⁽⁴⁾	Non	Oui	Non	Oui	Non
Gil BEYEN Président Directeur Général Début de mandat : avril 2013 Fin de mandat : AGO 2019		X	X		X			X	X			X
Jérôme BAILLY Directeur Général Délégué Début de mandat : décembre 2012 Fin de mandat : AGO 2019	X		X		X		X			X	X	

(1) M. 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 pouvoir de subordination.

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

Estimation de la rente annuelle au 09/04/2018 à 65 ans (hors option) pour :

- Jérôme Bailly : 14 147 €

- Gil Beyen : 4 922 €

(3) Indemnité d'un montant égal à un an de rémunération uniquement pour Messieurs Beyen et Bailly (se référer à la section 3.1.1.2.2 du 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 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 la section 3.2.2 du Document de Référence).

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

La Société a provisionné une somme de 18 K€ 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 pour les dirigeants mandataires sociaux).

3.1.2.1.3 Approbation des éléments de rémunération versés ou attribués aux dirigeants mandataires sociaux par l'Assemblée Générale Ordinaire du 22 juin 2018

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-100 du Code de commerce, les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages en nature de toute nature

versés ou attribués au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017 à Gil Beyen seront soumis au vote de l'assemblée générale ordinaire du 22 juin 2018.

Le versement des éléments de rémunération variables et exceptionnels attribués au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017 à Gil Beyen est conditionné, conformément à l'article L. 225-37-2, à l'approbation par la prochaine assemblée générale ordinaire des éléments de rémunérations dans les conditions prévues à l'article L. 225-100 du Code de commerce.

La résolution suivante sera proposée à l'assemblée générale ordinaire du 22 juin 2018 :

« En application des articles L. 225-37-2 et L. 225-100 du Code de commerce, l'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises par les assemblées générales ordinaires, approuve les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués au titre de l'exercice antérieure à Gil Beyen tels que présentés dans le rapport sur le gouvernement d'entreprise de la société visé à l'article L. 225-37 du même code et détaillée dans la section 3.1.2.1 du document de référence 2017 . »

3.1.2.2 Politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux pour l'exercice 2018

Conformément à l'article L. 225-37-2, ce rapport expose les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature, attribuables aux dirigeants mandataires sociaux en raison de leur mandat, et présente le projet de résolution établi par le Conseil d'administration en vue de l'Assemblée Générale ordinaire annuelle portant sur l'exercice clos le 31 décembre 2017.

À la date du présent rapport, ERYTECH compte deux dirigeants mandataires sociaux. M. Gil Beyen, Président-Directeur Général, et Jérôme Bailly, Vice-Président des Opérations Pharmaceutiques, Personne Qualifiée, et Directeur Général Délégué. La rémunération de Gil Beyen est payée au titre de son mandat social et ce dernier n'est pas lié à la Société par un contrat de travail. Jérôme Bailly est rémunéré au titre d'un contrat de travail, et non d'un mandat social.

Suite à l'entrée en vigueur de la loi Sapin 2 (loi française n° 2016-1691 du 9 décembre 2016), il sera proposé, lors de chaque assemblée générale à compter de l'Assemblée Générale comptant pour l'exercice clos le 31 décembre 2017, de voter la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice suivant (voir ci-dessous pour l'exercice 2018) et de voter l'enveloppe de rémunération versée ou attribuée aux dirigeants mandataires sociaux au cours de l'exercice écoulé (voir la section 3.1.2.1.3 pour l'exercice clos le 31 décembre 2017).

Si l'assemblée générale n'approuve pas la résolution adoptant la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux, la rémunération sera déterminée en fonction de la politique de rémunération approuvée pour l'exercice précédent.

3.1.2.2.1 Principes de détermination, de répartition et d'attribution de l'ensemble des éléments composant la rémunération totale et les avantages des dirigeants mandataires sociaux

Le Comité des Rémunérations et de Nominations, dont le rôle, le fonctionnement et les attributions sont rappelés à la section 3.1.1.2.3.2, se réunit au moins deux fois par an avant le Conseil d'administration qui procède à l'examen des rémunérations fixes, variables et exceptionnelles, et des

avantages au profit des dirigeants mandataires sociaux, ou qui arrête l'ordre du jour d'une assemblée générale appelée à statuer sur les projets de résolution relatifs aux questions relevant de son domaine de compétence.

Sur proposition du Comité des Rémunérations et de Nominations, le Conseil d'administration arrête la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux et les rémunérations de chacun d'entre eux. Cette politique porte de façon exhaustive sur les rémunérations fixes, variables et exceptionnelles auxquelles s'ajoutent les avantages de toute nature consentis par la Société en raison de leur mandat (tels que retraites, indemnité de départ etc.).

Le niveau et les modalités de rémunération des dirigeants mandataires sociaux en raison de leur mandat sont notamment fondés sur l'équilibre nécessaire entre la motivation de l'équipe dirigeante et l'intérêt général de la Société, et sur une comparaison avec les niveaux de rémunération des dirigeants mandataires sociaux de sociétés comparables.

Les travaux du Comité des Rémunérations et de Nominations consistent à cet effet à procéder à une étude de marché en considération du poste occupé par les dirigeants mandataires sociaux dans des sociétés comparables. Cette étude de marché est ajustée en fonction de la situation de la Société et de la cohérence avec les rémunérations des autres dirigeants salariés et des salariés de la Société. Le Comité des Rémunérations et de Nominations et le Conseil d'administration opèrent donc un juste équilibre entre l'intérêt général de la Société, les pratiques du marché et la motivation des mandataires sociaux dirigeants.

3.1.2.2.2 Composantes et critères de la rémunération et des avantages des dirigeants mandataires sociaux

La rémunération globale des dirigeants mandataires sociaux se compose de ce qui suit :

- une part de rémunération fixe ;
- des éléments de rémunération variable, au titre de leur contribution à la performance collective annuelle ;
- un intéressement à long terme sous forme d'attribution d'options sur actions ou d'actions gratuites ;
- d'autres avantages, y compris un régime de retraite complémentaire et des avantages en nature.

La rémunération des dirigeants mandataires sociaux peut être payée, en totalité ou en partie, dans le cadre de leur mandat social ; elle peut également être versée dans le cadre d'un contrat de travail sans versement d'une rémunération au titre d'un mandat social.

a. Eléments fixes de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux

La part fixe de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux est déterminée en tenant compte du niveau et de la difficulté de leurs responsabilités, de leur expérience de la fonction, de leur ancienneté dans l'entreprise et des pratiques constatées dans des sociétés comparables, comme rappelé ci-dessus.

Le Conseil d'administration arrête la partie fixe de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux pour une période de douze mois. Cette rémunération est payable mensuellement par douzième.

b. Éléments variables et exceptionnels de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux

Sur proposition du Comité des Rémunérations et de Nomination, le Conseil d'administration arrête la part de rémunération annuelle variable de chaque dirigeant mandataire social en fonction du niveau de la réalisation de certains critères financiers quantitatifs et de certains critères de performance qualitatifs, tels que définis au début de chaque exercice par le Conseil d'administration en lien avec la stratégie et les priorités de la Société, telles qu'annoncées à ses actionnaires. A titre d'exemple, citons l'obtention de résultats positifs en matière d'essais cliniques, le respect de certaines dates butoirs, l'obtention de certaines autorisations, le lancement d'une nouvelle étude clinique, la signature d'un accord de partenariat, l'obtention d'un appel d'offre ou un niveau de trésorerie déterminé pour la fin de l'exercice.

Chacun des objectifs fait l'objet d'une pondération, reflet de la priorité stratégique qui est la sienne, et son degré de réalisation est évalué sur une échelle de 0 % à 120 %, où 0 % signifie que l'objectif n'est pas atteint, n'importe quel autre pourcentage signifie un niveau de réalisation partielle et 100 % signifie que l'objectif est intégralement atteint. Un degré de réalisation de 120 % est envisageable en cas de performance exceptionnelle ou de dépassement d'objectif. Comme en 2017, l'objectif en matière de rémunération variable sera de 25 % du salaire brut annuel pour Jérôme Bailly et de 50 % pour Gil Beyen. Une prime exceptionnelle peut être accordée en cas de fusion-acquisition aboutie, de plan de financement réussi ou de performances individuelles exceptionnelles.

Postérieurement à la clôture de l'exercice, le Comité des Rémunérations et de Nomination apprécie la réalisation desdits objectifs et sur la base de cet examen, le Conseil d'administration décide d'allouer aux dirigeants mandataires sociaux tout ou partie de la part variable.

Le potentiel de primes des dirigeants mandataires sociaux dépend également de la réalisation de critères de performance préétablis, notamment en lien avec les jalons clés de la Société tels qu'indiqués dans la Présentation de la Société et déterminés par le Conseil d'administration en janvier de chaque exercice.

L'objectif de prime annuelle de M. Gil Beyen représente 50 % de son salaire brut et dépend entièrement de la réalisation des objectifs de l'entreprise, tels que déterminés par le Conseil d'administration.

c. Intéressements sous forme d'actions

En vue d'intéresser ses dirigeants, y compris son dirigeant mandataire social, aux résultats à long terme de la Société, de les conserver et d'aligner leurs intérêts sur les intérêts des actionnaires, la Société procède régulièrement à l'octroi d'intéressements sous forme d'options sur actions et d'actions gratuites assorties de critères de performance (AGA) à ses dirigeants mandataires sociaux.

La Société a inscrit sa politique de rémunération long terme dans une stratégie globale de fidélisation et de motivation de ses dirigeants et collaborateurs qui se veut compétitive au regard des pratiques de marché dans le secteur de l'industrie pharmaceutique.

La politique de rémunération long terme mis en place pour les dirigeants mandataires sociaux est basée sur l'attribution d'actions gratuites assorties (i) de conditions de performance lié au cours de bourse ainsi que (ii) d'une condition de présence.

Ces conditions s'appliquent de la même manière à tous les dirigeants bénéficiaires de telles attributions ainsi que les conditions d'acquisition définitive et de présence, les périodes d'acquisition et de détention.

L'acquisition définitive des actions gratuites attribuées aux dirigeants mandataires sociaux exécutifs est soumise à la constatation par le Conseil de la satisfaction de conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution.

La cession des actions définitivement acquises par les dirigeants mandataires sociaux exécutifs n'est pas possible pendant les périodes d'abstention, conformément aux dispositions légales et réglementaires applicables.

Politique d'attribution et d'acquisition

Lors de ses réunions du 27 juin 2017 et du 7 janvier 2018, le Conseil d'administration a décidé, sur recommandation du Comité des Rémunérations, d'attribuer aux salariés et aux dirigeants mandataires sociaux de l'entité française des actions gratuites assorties de conditions de performance (AGA). Aucun autre intéressement sous forme d'actions, tel que des options d'achat d'actions et des bons de souscription, n'a été accordé à Gil Beyen en 2017.

Participant de l'intérêt long terme du participant, le Conseil d'administration a mis en place un plan d'attribution d'actions gratuites sur trois ans.

Politique de conservation

Par ailleurs, les dirigeants mandataires sociaux sont, conformément à la loi et selon les modalités adoptées périodiquement par le Conseil d'administration, soumis à une obligation de conservation d'un nombre significatif d'actions.

En matière d'attribution d'actions gratuites, le Conseil a ainsi décidé de fixer à 10 % la quantité d'actions attribuées gratuitement devant être conservées au nominatif par les dirigeants mandataires jusqu'à la cessation de leurs fonctions.

d. Indemnités, avantages et rémunérations accordés aux dirigeants mandataires sociaux à raison de la cessation ou du changement de leurs fonctions

Conformément à la loi « TEPA » et au Code de gouvernement d'entreprise Middlenext, les Conseil d'administration du 23 mai 2014, du 31 août 2015 et du 2 novembre 2016 ont fixé les termes d'indemnités de départ et en cas de changement de contrôle consenties aux dirigeants mandataires sociaux en raison de leur mandat. Ainsi, l'indemnité de départ n'excèdera pas deux ans de rémunération fixe et variable et la Société exclut tout versement d'indemnité de départ à un dirigeant mandataire social qui quitte à son initiative la société pour exercer de nouvelles fonctions ou change de fonctions à l'intérieur du groupe.

Le détail de ces indemnités est précisé comme suit :

- Pour les indemnités de départ, à la section 3.2.2 du Document de référence,
- Pour les indemnités de départ en cas de changement de contrôle, à la section 3.1.1.3.2 du Document de référence à la rubrique « 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 ».

e. Retraites complémentaires

Le Conseil d'administration a approuvé la souscription à un régime de retraite complémentaire au profit des dirigeants mandataires sociaux. La Société a souscrit auprès d'AXA à un régime de retraite complémentaire à cotisations définies, dans le cadre d'un contrat de retraite collective. L'investissement des comptes individuels provient des cotisations de retraite de 5 % des salaires bruts, plafonné à la tranche B, sous déductions de 2,50 % de frais, sur des FCP « Horizon » gérés par AXA (*se référer à la section 3.1.2.1.2 Tableau n° 11*).

f. Avantages en nature

Les avantages en nature sont constitués de la location d'un véhicule, de cartes bancaires pour les frais de carburants, d'un suivi personnalisé pour la gestion des titres et d'une assurance couvrant la responsabilité civile des dirigeants mandataires sociaux. Le détail de ces avantages en nature figure au Tableau n° 2 de la section 3.1.2.1.1 du Document de Référence.

3.1.2.2.3 Approbation des éléments de la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux par l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle du 22 juin 2018

Conformément à l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération total et les avantages de toute nature attribuables aux présidents, directeurs généraux ou directeurs généraux délégués, en raison de leur mandat, font l'objet d'une résolution soumise au moins chaque année à l'approbation de l'assemblée générale des actionnaires.

A ce jour, Monsieur Gil Beyen est, en sa qualité de Président Directeur Général, le seul concerné par ce vote. Le Directeur Général Délégué, Monsieur Jérôme Bailly, est rémunéré pour sa fonction de Pharmacien Responsable et Directeur des Opérations Pharmaceutiques au titre de son contrat de travail. Il ne bénéficie pas de rémunération au titre de son mandat social.

L'ensemble des éléments de rémunération du Président Directeur Général est présenté de manière détaillée à la section 3.1.2.2 du document de référence 2017.

La résolution suivante sera proposée à l'assemblée générale ordinaire du 22 juin 2018 :

« L'Assemblée, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration établi en application des dispositions de l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, approuve l'ensemble des principes et

critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments de rémunération des dirigeants mandataires sociaux. »

3.2 OPERATIONS AVEC LES APPARENTES

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

Depuis l'établissement du rapport spécial du commissaire aux comptes relatif à l'exercice 2017, ont autorisé, les Conseil d'administration en date du :

- 07 janvier 2018:
 - 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 7.13 de la section 5.3 du Document de Référence.

3.2.1 Opérations intra-groupe

Convention de trésorerie

Durant l'exercice clos le 31 décembre 2017, la Société n'a conclu aucune nouvelle convention de trésorerie avec sa filiale ERYTECH Pharma Inc.

Convention inter-compagnie

Durant l'exercice clos le 31 décembre 2017, la Société n'a conclu aucune nouvelle convention de prestation de services avec ladite filiale.

3.2.2 Opérations avec les apparentés : rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées – Exercice clos le 31 décembre 2017

ERYTECH PHARMA

S.A. au capital de 1.794.003,50 euros
60 avenue Rockefeller – bâtiment Adénine
69008 LYON

RAPPORT SPECIAL

DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

SUR LES CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS REGLEMENTES

ASSEMBLEE GENERALE D'APPROBATION DES COMPTES

DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2017

A l'assemblée générale de la société Erytech Pharma S.A.,

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'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 autorisés et conclus au cours de l'exercice écoulé

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

A - Convention d'indemnisation

Personnes concernées :

- Monsieur Gil BEYEN, Président Directeur Général de la Société
- Monsieur Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué de la Société
- Monsieur Philippe ARCHINARD, administrateur de la Société
- Madame Martine GEORGE, administratrice de la Société
- Monsieur Luc DOCHEZ, administrateur de la société
- Madame Hilde WINDELS, représentante de BVBA, administratrice de de la Société
- Monsieur Sven ANDREASSON, représentant de GALENOS Sprl, administrateur de la Société
- Madame Allene DIAZ, administratrice de la Société

Nature et objet :

Convention d'indemnisation autorisée par le Conseil d'administration du 6 novembre 2017

Le contrat permet de fournir aux administrateurs et aux dirigeants, une couverture au titre des responsabilités et des avances de frais en rapport avec toute affaire découlant de l'exécution de leurs fonctions au service de la Société.

Modalités :

Aucune charge n'a été supportée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017 au titre de cette convention.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

Prévenir le risque d'une atteinte à la réputation de la Société à cause de l'insolvabilité d'un administrateur suite à la réclamation d'un tiers et retenir/attirer ses administrateurs suite à l'augmentation significative de leur responsabilité suite à la cotation sur le NASDAQ

B - Assurance de la responsabilité civile des administrateurs et des dirigeants (D&O)

Personnes concernées :

- Monsieur Gil BEYEN, Président Directeur Général de la Société
- Monsieur Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué de la Société
- Monsieur Philippe ARCHINARD, administrateur de la Société
- Madame Martine GEORGE, administratrice de la Société
- Monsieur Luc DOCHEZ, administrateur de la société
- Madame Hilde WINDELS, représentante de BVBA, administratrice de de la Société
- Monsieur Sven ANDREASSON, représentant de GALENOS Sprl, administrateur de la Société
- Madame Allene DIAZ, administratrice de la Société

Nature et objet :

Contrat d'assurance de la responsabilité civile des administrateurs et des dirigeants (D&O) autorisée par le Conseil d'administration du 7 Septembre 2017.

Le contrat a été souscrit pour une durée d'un an à compter du 23 octobre 2017 auprès de la société AON, chef de file. Le contrat prévoit un montant maximum de couverture de 40 M\$.

Modalités :

La charge supportée au titre de l'exercice 2017 ne peut être divisée individuellement entre chaque dirigeant et/ou administrateur et le montant mentionné correspond à l'intégralité de la police d'assurance soit un montant de 87 376 €.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

Prévenir le risque d'une atteinte à la réputation de la Société à cause de l'insolvabilité d'un administrateur suite à la réclamation d'un tiers et retenir/attirer ses administrateurs suite à l'augmentation significative de leur responsabilité suite à la cotation sur le NASDAQ.

Conventions et engagements autorisés et conclus depuis la clôture

Nous avons été avisés des conventions et engagements suivants, autorisés et conclus depuis la clôture de l'exercice écoulé, qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

A - Avec Monsieur Jérôme BAILLY

Personne concernée :

Monsieur Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué de la Société.

Nature et objet :

Modification de la rémunération mensuelle brute fixe dans le cadre du contrat de travail de Monsieur Jérôme Bailly à compter du 1er janvier 2018. Cette convention a été autorisée par le Conseil d'administration du 7 janvier 2018.

Modalités :

La rémunération annuelle fixe brute de Monsieur Jérôme BAILLY est fixée à 165 000 euros.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

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

B - Abondement PEE / PERCO des Directeurs Généraux

Personnes concernées :

Messieurs Gil BEYEN, Président Directeur Général, et Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué de la Société.

Nature et objet :

Autorisation par le Conseil d'Administration du 7 janvier 2018 de modifier par voie d'avenant les règlements des PEE (Plans d'Epargne Entreprise) et PERCO (Plans d'Epargne Retraite Collectif) afin de compléter les versements de tout ou partie des sommes issues de l'intéressement 2017 par un abondement d'un taux de 300% plafonné à 500€ brut. Les conditions de l'abondement PEE et de l'abondement PERCO sont les mêmes que celles pratiquées pour l'ensemble des salariés.

Modalités

Charges supportées sur l'exercice 2017	Gil BEYEN	Jérôme Bailly
PEE	500	500
PERCO	500	500
Total	1 000	1 000

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.225-30 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 Gil BEYEN

Personne concernée :

Monsieur 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 2017.

b - Intéressement :

Nature et objet : Intéressement

Modalités :

Le 22 juin 2017, la société a conclu un contrat d'intéressement pour la période du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2019. 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 2017 est de 2 350 euros brut.

c - Prestation d'assistance pour la gestion de titres (banque Transatlantique)

Nature et objet :

Contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit auprès de la Banque Transatlantique au profit de Monsieur Gil BEYEN autorisé par le Conseil d'administration du 6 mai 2016.

Modalités :

Le coût du contrat pour l'exercice 2017 s'est élevé à 70 euros.

d - 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 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 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'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 mêmes conditions de performance que celles subordonnant le versement de l'indemnité de départ autorisée par le Conseil d'Administration en date du 24 mai 2013, à savoir :

- 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 2017.

e - Prestation d'assistance fiscale (Delsol Avocats)

Nature et objet :

Contrat de prestation d'accompagnement fiscal souscrit auprès du cabinet d'avocats Delsol au profit de Monsieur Gil BEYEN autorisé par le Conseil d'administration du 24 juin 2016.

Modalités :

La charge supportée au titre de l'exercice s'est élevée à 1 500 euros HT.

B - Avec Monsieur Jérôme BAILLY

Personne concernée :

Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué de la Société.

a - Rémunération

Nature et objet :

Modification de la rémunération mensuelle brute fixe dans le cadre du contrat de travail de Monsieur Jérôme Bailly à compter du 1er janvier 2017. Cette convention a été autorisée par le Conseil d'administration du 8 janvier 2017.

Modalités :

La rémunération brute versée au cours de l'exercice 2017, part variable incluse, s'est élevée à 183 449,29 euros.

b - Prestation d'assistance pour la gestion de titres (Banque Transatlantique) :

Nature et objet :

Contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit auprès de la Banque Transatlantique au profit de Monsieur Jérôme BAILLY autorisé par le Conseil d'administration du 6 mai 2016.

Modalités :

Le coût du contrat pour l'exercice 2017 s'est élevé à 70 euros.

c - Indemnité spécifique versée en cas de changement de contrôle intervenant dans les deux ans de l'attribution d'actions gratuites :

Nature et objet :

Indemnité spécifique en cas de changement de contrôle intervenant dans les deux ans de l'attribution d'actions gratuites au profit de Jérôme BAILLY, autorisée par le Conseil d'Administration du 2 novembre 2016.

Cette indemnité a été mis en place en vue de compenser, en cas de fusion acquisition intervenant dans les 24 mois de l'attribution des actions gratuites, l'éventuelle perte de rémunération en cas d'annulation des actions gratuites attribuées ou l'éventuelle perte d'un traitement fiscal de faveur sur la cession des dites actions.

Modalités :

Aucune charge n'a été supportée au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017 au titre de cette convention

d - Intéressement

Nature et objet :

Le 22 juin 2017, la société a conclu un contrat d'intéressement pour la période du 1er janvier 2017 au 31 décembre 2019. Le 11 janvier 2015 votre Conseil d'administration a rappelé que les dirigeants, font partie des bénéficiaires de cet intéressement.

Modalités :

La charge d'intéressement supportée au titre de l'exercice 2017 est de 2 350 euros brut.

e - 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 le 31 août 2015.

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 2017.

f - 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 2017.

C - Avec Monsieur Philippe ARCHINARD

Personne concernée :

Monsieur Philippe ARCHINARD, administrateur de la Société.

a - Prestation d'assistance pour la gestion de titres (Banque Transatlantique) :

Nature et objet :

Contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit auprès de la Banque Transatlantique au profit de Monsieur Philippe ARCHINARD autorisé par le Conseil d'administration du 6 mai 2016.

Modalités :

Le coût du contrat pour l'exercice 2017 s'est élevé à 70 euros.

D - Avec GALENOS Sprl

Société concernée :

GALENOS Sprl, administrateur de la Société.

a - Prestation d'assistance pour la gestion de titres (Banque Transatlantique) :

Nature et objet :

Contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit auprès de la Banque Transatlantique au profit de la société GALENOS Sprl autorisé par le Conseil d'administration du 6 mai 2016.

Modalités :

Le coût du contrat pour l'exercice 2017 s'est élevé à 70 euros.

E - Avec Madame Martine ORTIN GEORGE

Personne concernée :

Madame Martine ORTIN GEORGE, administrateur de la Société.

a - Prestation d'assistance pour la gestion de titres (Banque Transatlantique) :

Nature et objet :

Contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit auprès de la Banque Transatlantique au profit de Madame Martine ORTIN GEORGE autorisé par le Conseil d'administration du 6 mai 2016.

Modalités :

Le coût du contrat pour l'exercice 2017 s'est élevé à 70 euros.

F - Avec Madame Hilde WINDELS

Personne concernée :

Madame Hilde WINDELS, représentante de BVBA, administrateur de la Société.

a - Prestation d'assistance pour la gestion de titres (Banque Transatlantique) :

Nature et objet :

Contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit auprès de la Banque Transatlantique au profit de Madame Hilde WINDELS autorisé par le Conseil d'administration du 6 mai 2016.

Modalités :

Le coût du contrat pour l'exercice 2017 s'est élevé à 70 euros.

G - Avec Monsieur Luc DOCHEZ

Personne concernée :

Monsieur Luc DOCHEZ, administrateur de la Société.

a - Prestation d'assistance pour la gestion de titres (Banque Transatlantique) :

Nature et objet :

Contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit auprès de la Banque Transatlantique au profit de Monsieur Luc DOCHEZ autorisé par le Conseil d'administration du 6 mai 2016.

Modalités :

Le coût du contrat pour l'exercice 2017 s'est élevé à 70 euros.

H - Prestations et frais au bénéfice des Directeurs Généraux

Personnes concernées :

Messieurs Gil BEYEN, Président Directeur Général et Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué de la Société

Nature et objet :

Votre Conseil de surveillance en date 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

Charges supportées sur l'exercice 2017	Gil BEYEN	Jérôme Bailly
Prévoyance professionnelle conventionnelle APGIS (PRC)	4 119	2 985
Prévoyance complémentaire (VIVENS)	1 224	1 224
Retraite supplémentaire (AXA)	7 846	7 846
Mise à disposition d'un véhicule de fonction et prise en charge de carburant	12 665	10 822
<i>Loyers supportés au cours de l'exercice</i>	<i>11 440</i>	<i>8 883</i>
<i>Montant du carburant pris en charge</i>	<i>1 225</i>	<i>1 940</i>

Conventions approuvées au cours de l'exercice écoulé

Nous avons par ailleurs été informés de l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions suivantes, déjà approuvées par l'assemblée générale du 27 juin 2017, sur rapport spécial des commissaires aux comptes du 28 mars 2017.

A - Avec Monsieur Jérôme BAILLY

Personne concernée :

Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué de la Société.

a - Convention de formation :

Nature et objet :

Convention de formation au bénéfice de Monsieur Jérôme BAILLY autorisée par l'assemblée générale du 27 juin 2017

Modalités :

Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2017.

B - Avec Madame Allene DIAZ

Personne concernée :

Madame Allene DIAZ, administrateur de la Société.

a - Prestation d'assistance pour la gestion de titres (Banque Transatlantique) :

Nature et objet :

Contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit auprès de la Banque Transatlantique au profit de Madame Allene DIAZ autorisé par le Conseil d'administration du 1^{er} mars 2017.

Modalités :

Le coût du contrat pour l'exercice 2017 s'est élevé à 70 euros.

Les commissaires aux comptes

Lyon, le 23 avril 2018

Pour KPMG Audit, département de KPMG S.A.

Sara RIGHENZI DE VILLERS

Associée

Pour RSM Rhône Alpes

Gaël DHALLUIN

Associé

3.3 PARTICIPATION DES SALAIRES DE LA SOCIETE NON MANDATAIRES SOCIAUX

Les salariés de la Société ne détiennent pas d'actions dans le cadre de dispositifs mentionnés à l'article L.225-102 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 2017, les participations détenues par les salariés non mandataires sociaux à titre personnel et individuel peuvent être résumées comme suit :

Nombre d'actions ⁽¹⁾	% capital ⁽¹⁾	% droits de vote ⁽²⁾	deNature titres ⁽⁴⁾	desDate de création	Nombres attribués ⁽³⁾ (Nombre attribués salariés présents au 31 décembre 2017)	Bons de souscription d'actions et options				Attribution d'actions gratuites		Conditions de performance
						Nombre de bons exercés d'actions acquises définitivement	Nombre de bons et options restants à exercer	Nombre de bons et options à exercer	Prix d'exercice en € par action nouvelle souscrite	Date maximale d'exercice	Nombre maximum d'actions liées au nombre de bons, options ou actions restants à exercer	
Salariés non mandataires ⁽⁴⁾	6 031 ⁽⁵⁾	0,03% ⁽⁵⁾	0,04% ⁽⁵⁾	BSPCE ₂₀₁₂	21/05/2012	6 050 (3 100)	4 745 (2 820)	1 305 (280)	7,362	21/05/2020	13 050 (2 800)	
					BSPCE ₂₀₁₄ ⁽⁶⁾	22/01/2014	7 100 (6 220)	1 500 (1 320)	5 600 (4 900)	12,25	22/01/2024	56 000 (49 000)
				BSA ₂₀₁₄	04/12/2014	3 000 (3 000)	100 (100)	2 900 (2 900)	12,25	04/12/2024	29 000 (29 000)	
				AGA ₂₀₁₆	03/10/2016	78 261 (75 210)	5 255 (5 255)	71 989 ⁽⁷⁾ (68 938)			71 989 (68 938)	Tranche 1 : 03/10/2017 (03/10/2018)
					08/01/2017	15 000 (15 000)	2 476 (2 476)	12 524 (12 524)			12 524 (12 524)	Tranche 2 : 03/10/2018 (03/10/2018) Tranche 3 : 03/10/2019 (03/10/2019) Tranche 1 : 08/01/2018 (08/01/2019)
					27/06/2017	8 652 (8 652)					8 652 (8 652)	Tranche 2 : 08/01/2019 (08/01/2019) Tranche 3 : 08/01/2020 (08/01/2020) Tranche 1 : 27/06/2018 (27/06/2019)
				AGA ₂₀₁₆	27/06/2017	8 652 (8 652)					8 652 (8 652)	Tranche 2 : 27/06/2019 (27/06/2019) Tranche 3 : 27/06/2020 (27/06/2020)
				AGA ₂₀₁₇	27/06/2017	51 975 (51 375)	0 (0)	51 975 (51 375)			51 975 (51 375)	Tranche 1 : 27.06.2018 (27.06.2019) Tranche 2 : 27.06.2019 (27.06.2019) Tranche 3 : 27.06.2020 (27.06.2020)
				AGA ₂₀₁₆	03/10/2017	16 650 (16 650)					16 650 (16 650)	Tranche 1 : 03.10.2018 (03.10.2019) Tranche 2 : 03.10.2019 (03.10.2019) Tranche 3 : 03.10.2020 (03.10.2020)
				S.OP2016	03/10/2016	44 499 (44 499)	0 (0)	44 499 (44 499)	18,52	03/10/2026	44 499 (44 499)	

S.OP₂₀₁₆	08/01/2017	3 000	0	3 000	15,65	08/01/2027	3 000
		(3 000)	(0)	(3 000)			(3 000)
S.OP₂₀₁₆	27/06/2017	18 000	0	18 000	26,47	27/06/2027	18 000
		(18 000)	(0)	(18 000)			(18 000)
S.OP₂₀₁₇	27/06/2017	22 200	0	22 200	26,47	27/06/2027	22 200
		(22 200)	(0)	(22 200)			(22 200)
S.OP₂₀₁₆	03/10/2017	30 000	0	30 000	23,59	03/10/2027	
		(30 000)	(0)	(30 000)			

(1) Actions détenues au nominatif

(2) voir également la section 6.4.3 du Document de Référence

(3) Sur délégation de l'Assemblée Générale.

(4) les BSPCE₂₀₁₂, BSPCE₂₀₁₄, AGA₂₀₁₆ et AGA₂₀₁₇ ont été attribués aux salariés de la Société ERYTECH Pharma. Les BSA₂₀₁₄, Stock-Options₂₀₁₆ et Stock-Options₂₀₁₇ ont été attribués aux salariés de la filiale du Groupe.

(5) Le nombre d'actions, le pourcentage de détention du capital et de droits de vote correspond au actions et droit de vote détenus par les personnes salariés de la Société au 31 décembre 2017.

(6) Après déduction de 90 BSPCE₂₀₁₄ caducs

(7) Après déduction de 1 017 AGA₂₀₁₆ caduques

N.B. : les chiffres présentés entre parenthèses représentent les détentions des salariés en poste au 31 décembre 2017. Les autres chiffres représentent les titres ayant été distribués à des salariés de la Société au jour de leur attribution.

4. RESPONSABILITE SOCIALE, ENVIRONNEMENTALE ET SOCIETALE

4.1 CONTRIBUTION D'ERYTECH EN MATIERE DE DEVELOPPEMENT DURABLE

Notre groupe, ERYTECH 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 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.



4.2 INFORMATIONS SOCIALES

4.2.1 Contribution d'ERYTECH en matière de développement durable

Vision, Innovation et Entreprenariat

La volonté d'ERYTECH de préserver son esprit d'entreprenariat 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. 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, une réunion RH bimensuelle a lieu avec les Managers et chefs de projet, afin de partager l'actualité sur les thèmes relatifs à leur rôle, notamment la gestion de la performance par objectifs, l'accueil et l'intégration des nouveaux embauchés, le développement des connaissances...

Deux fois par an (janvier et juillet, ERYTECH propose des « journées corporate », moments d'échanges essentiels pour renforcer la cohésion des équipes. Entre les journées corporate et afin d'assurer une information régulière sur l'avancement des projets, deux « matinées corporate » sont également organisées.

De plus, depuis 2015, la société diffuse une newsletter mensuelle, intitulée « Erynews », à l'ensemble des employés, en français et en anglais, dans laquelle sont présentées, entre autres, toutes les actualités relatives aux avancées des projets de la société.

Travail d'équipe

L'efficacité opérationnelle d'ERYTECH 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.

4.2.2 Emploi et Responsabilité Sociale

4.2.2.1 Personnel

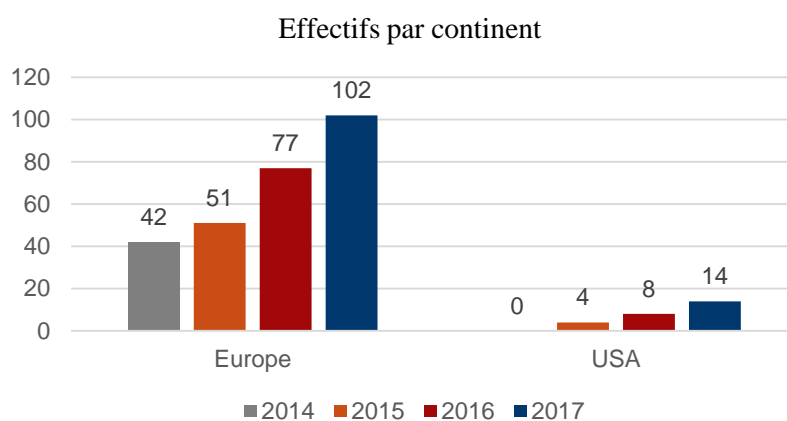
L'effectif comprend tous les collaborateurs, à l'exception des stagiaires.

Le personnel d'Erytech SA est localisé en Europe :

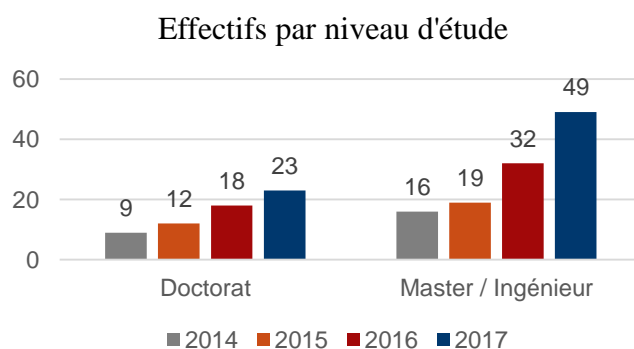
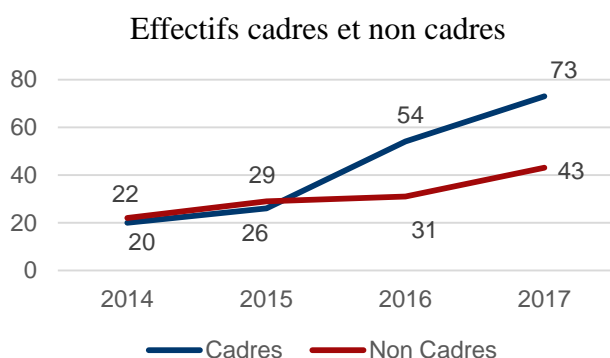
- Au sein du Bioparc, développé au cœur du pôle de santé Rockefeller dans le 8^{ème} arrondissement de Lyon
- Au Royaume-Uni (un salarié)

Le personnel d'Erytech Inc est localisé aux USA :

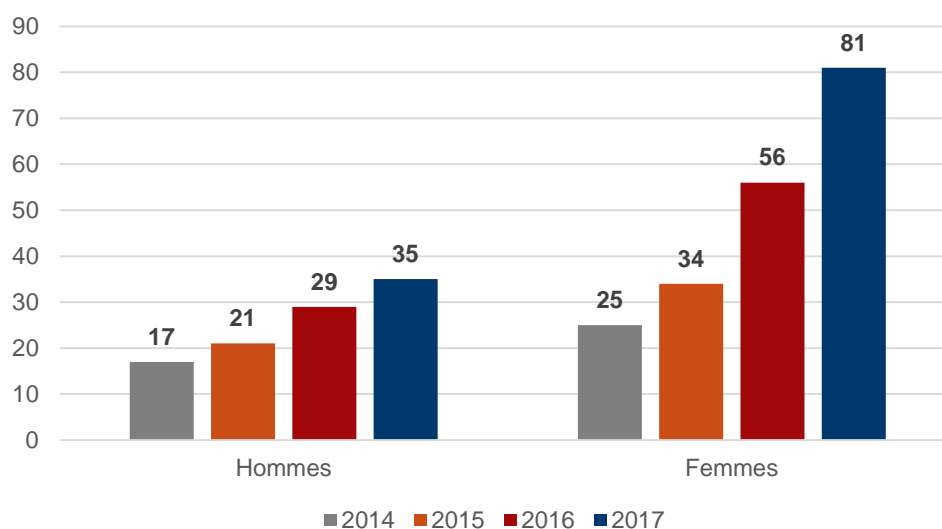
- A Cambridge dans le Massachussets, au cœur du cluster des sociétés de biotechnologie.
- A Philadelphie en Pennsylvanie, au sein des locaux de l'American Red Cross (un salarié)
- A New-York, en Caroline du Nord, et en Californie (4 salariés)



Le personnel se caractérise par un haut niveau de qualification : les cadres représentent 63% de l'effectif en 2017. 23 salariés sont titulaires d'un Doctorat en sciences, médecine ou pharmacie et 49 salariés sont titulaires d'un diplôme d'ingénieur ou de Master, soit respectivement 20% et 42% du personnel.

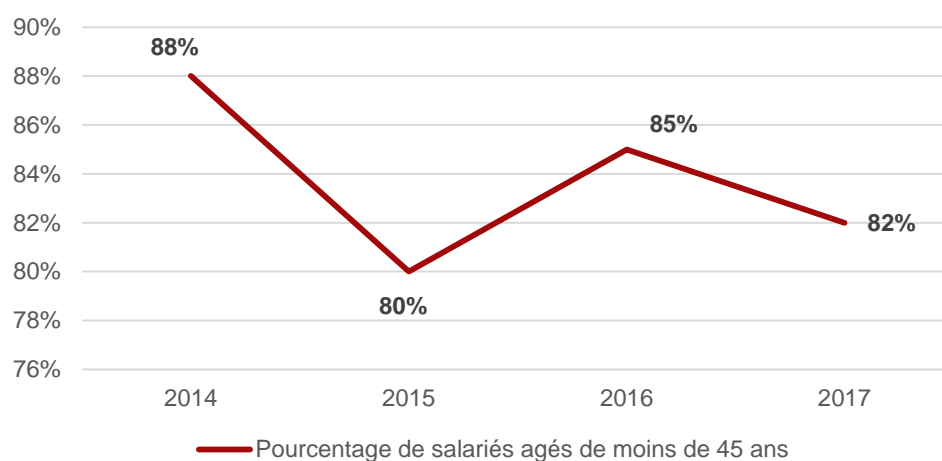


Effectifs par sexe



Au 31 décembre 2017, le groupe ERYTECH employait 35 hommes et 81 femmes. La proportion d'hommes a diminué de 4% par rapport à 2016.

Pourcentage de salariés âgés de moins de 45 ans

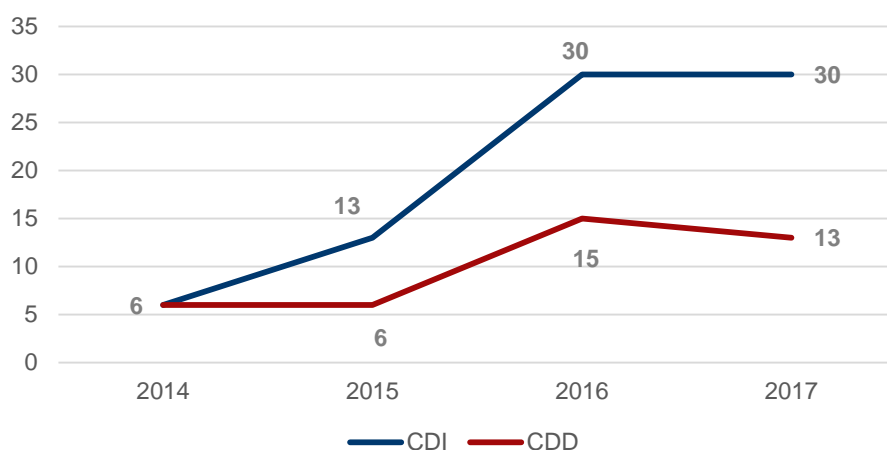


En 2017, 95 salariés sont âgés de moins de 45 ans et représentent 82 % de l'effectif. L'âge moyen des collaborateurs reste à 37 ans comme en 2015 et 2016.

Les embauches et les licenciements

En 2017, quarante-trois nouveaux salariés ont intégré l'entreprise sous différents contrats : 30 contrats à durée indéterminée et 13 contrats à durée déterminée.

Embauches par type de contrat



Aucun licenciement n'a été prononcé au cours de l'année. Quatre salariés en CDI ont quitté l'entreprise dans le cadre d'une démission, trois dans le cadre d'une rupture conventionnelle. Quatre salariés en CDD sont arrivés au terme de leur contrat en 2017. Un contrat a été rompu durant la période d'essai.

En 2017, ERYTECH a accueilli 6 stagiaires venant d'écoles ou de l'université. Ils ont perçu une indemnité égale au 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.

Les rémunérations et leur évolution

En plus d'un salaire fixe mensuel, la société applique un système de salaire variable sur objectifs pour chaque collaborateur. Les primes ont deux composantes : individuelle et collective en fonction de l'atteinte des objectifs (personnels, département, société).

La société a mis en place un plan d'intéressement au capital, qui depuis 2016 concerne l'ensemble de ses salariés en CDI, sous la forme de BSPCE, de stock-options ou d'actions gratuites de performance.

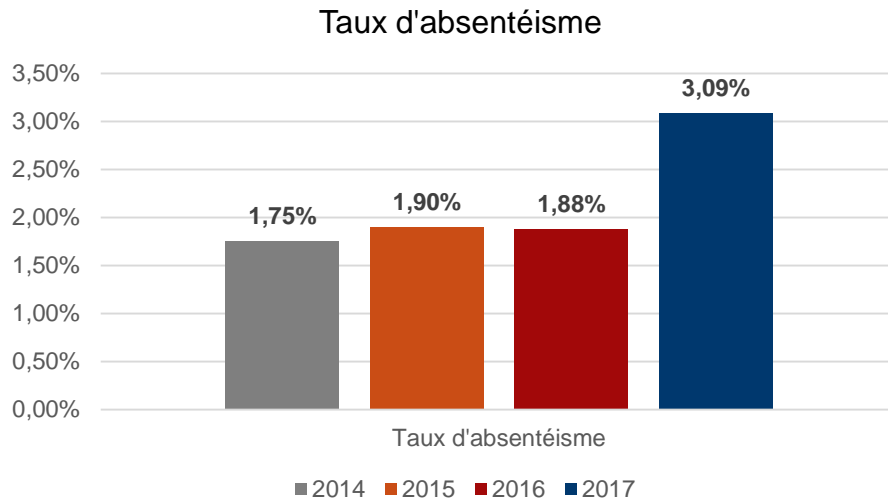
En France, les salariés d'Erytech bénéficient également d'un Accord d'Intéressement et de l'accès à un Plan d'Épargne Entreprise (PEE) et à un Plan d'Épargne pour la Retraite Collectif (PERCO), avec la possibilité d'abondement de l'entreprise pour les versements salariés sur l'un ou l'autre de ces plans.

4.2.2.2 Organisation du travail

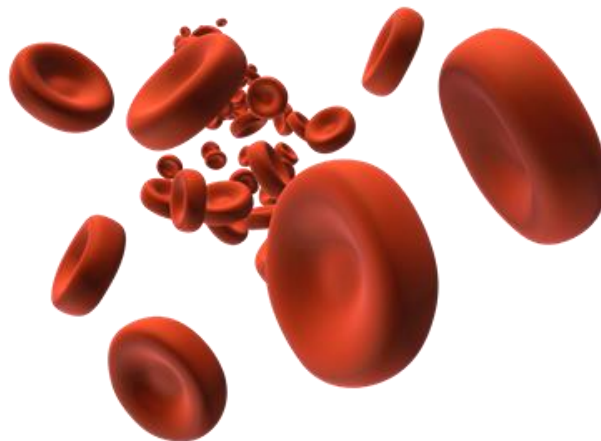
ERYTECH respecte la loi en vigueur et l'horaire hebdomadaire de référence est de 35h pour le site français en 2017.

Ces modalités s'appliquent prorata temporis aux salariés à temps partiel.

Les salariés à temps partiel (9 %) 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 ». Il est calculé pour l'ensemble du groupe.



4.2.2.3 Relations sociales

Compte tenu de l'évolution de la taille de ses effectifs ETP (Equivalent Temps Plein) en 2016, la société a franchi le cap des 50 salariés et a donc procédé à l'élection d'une Délégation Unique du Personnel (DUP) en octobre 2016, laquelle se compose de 4 titulaires (2 pour le collège cadres, 2 pour le collège employés) et de 3 suppléants (1 pour le collège cadres, 2 pour le collège employés). Les réunions avec la DUP se tiennent régulièrement, selon les modalités légales.

Les accords signés ou engagements dans la société sont les suivants :

- *L'intéressement* : Un accord d'intéressement du personnel à l'entreprise a été signé le 22 Juin 2017. Il a pris effet le 1er janvier 2017. La société a accordé au titre de 2017 un supplément d'intéressement et prévoit de conclure 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 ».
- *Une charte « home office »* (exercice occasionnel d'activités professionnelles à domicile) a été mise en place et prévoit la possibilité pour les salariés admissibles de travailler jusqu'à trois jours par mois depuis leur domicile.
- *Le travail des week-ends/ jours fériés et les congés* : Le personnel des départements Affaires Pharmaceutiques - Conformité, Contrôle Qualité et Production peut être amené à intervenir les week-ends et/ou jours fériés. La note en date du 17 novembre 2014 a été modifiée afin de revaloriser les compensations prévues et proposer des compensations équivalentes ou supérieures à celles qui étaient prévues antérieurement. La note est entrée en vigueur le 2 mai 2017.
- *Une astreinte des week-ends et jours fériés* : Le personnel des départements Affaires Pharmaceutiques - Conformité, Contrôle Qualité et Production peut être amené à intervenir les week-ends et/ou jours fériés dans le cadre de l'astreinte. La note en date du 17 novembre 2014 a été modifiée afin de revaloriser les compensations prévues et proposer des compensations équivalentes ou supérieures à celles qui étaient prévues antérieurement. La note est entrée en vigueur le 2 mai 2017.



4.2.2.4 Santé et sécurité

En matière d'Hygiène et de Sécurité, ERYTECH se conforme aux exigences légales et conventionnelles. Elle a nommé en 2017, une équipe de 3 référents sécurité : un issu du pôle R&D, un issu du pôle de production et un dernier issu du pôle Corporate (tertiaire) afin d'être au plus près des équipes et du terrain.

Par ailleurs, 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. 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.

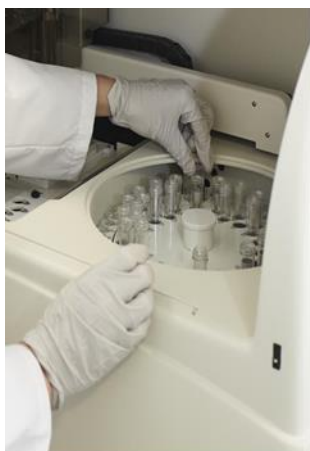
L'asparaginase, l'enzyme encapsulée dans les globules rouges pour l'élaboration de son produit eryaspase, est classé dans la catégorie des agents chimiques CMR (présentant un risque Cancérogène, Mutagène Reprotoxique) lorsqu'il est manipulé à l'air libre. Bien que les manipulations dont elle fait l'objet ne présentent pas de risque (faibles quantités manipulées notamment), la société a mis en place des mesures afin de prévenir tout risque pour ses salariés.

5 accidents du travail se sont produits en 2017 (3 en 2016), n'entraînant cependant pas d'arrêt de travail. Aucune maladie professionnelle n'a été recensée en 2017

**Taux de
gravité :
0,057**

**Taux de
fréquence
: 22,91**

De plus, en 2017, Erytech a choisi de faire intervenir à plusieurs reprises un ergonome, via la médecine du travail (AGEMETRA), pour offrir des sessions de sensibilisation au travail sur écran à ses salariés. Ces interventions ont permis des échanges constructifs sur l'ergonomie des postes de travail.



4.2.2.5 Formation

L'entreprise poursuit sa politique de formation dans une perspective d'investissement à long terme, sur la base d'actions visant à renforcer les compétences collectives et individuelles.

ERYTECH a d'ailleurs défini pour 2017 les orientations suivantes en matière de formation professionnelle :

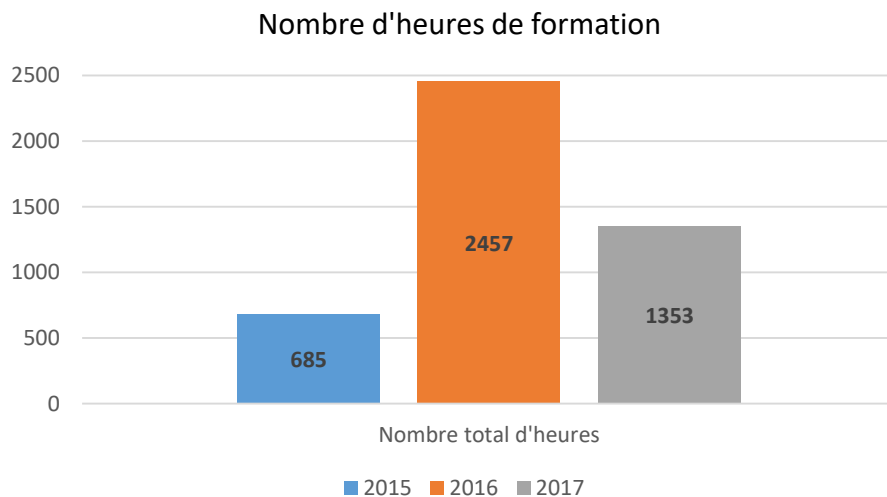
- Renforcer l'excellence scientifique et développer les capacités d'innovation ;
- Satisfaire les exigences de conformité réglementaire ;
- Accompagner l'internationalisation des projets et des équipes ;

- Améliorer l'efficacité de l'organisation.



Ces orientations ont été définies en fonction des perspectives économiques, de l'évolution de l'emploi, des investissements et des technologies dans l'entreprise.

53% des salariés du groupe ont été formés en 2017 (calculé sur l'effectif au 31/12/17), représentant 70% de l'effectif au 01/01/2017.



4.2.2.6 Égalité de traitement

Mesures prises en faveur de l'égalité Hommes/Femmes

En 2017, ERYTECH a décidé de poursuivre les mesures entreprises au cours des années précédentes afin de consolider, à compétence et qualification égales, l'égalité Hommes/Femmes. Cela se traduit plus particulièrement par la volonté de privilégier l'embauche de femmes au niveau « Directeur » et l'embauche d'hommes aux autres niveaux. En 2017, trois femmes ont été embauchées à un poste de niveau « Directeur » et les postes de direction totalisent désormais 7 femmes et 8 hommes.

Au 31 décembre 2017, 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 de femmes membres du Conseil d'Administration était de 43 % (3 femmes et 4 hommes).

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 :

- 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 2017, ERYTECH a publié ses offres d'emploi en mentionnant systématiquement l'ouverture aux personnes porteuses de handicap. Une personne a été recrutée.

4.2.2.7 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* : la société n'a pas d'activités dans un pays où de telles pratiques subsisteraient.
- *Elimination des discriminations en matière d'emploi et de profession.*

4.3 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.

Pour son site de Lyon, 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).

Aux USA, le site de production est situé à Philadelphie dans les locaux de l'American Red Cross et les bureaux sont situés à Cambridge dans la banlieue de Boston. Nous ne disposons pas d'éléments quantitatifs pour les sites basés aux USA.

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 du changement climatiques.

Les actions de lutte contre le gaspillage alimentaire ne constituent pas un enjeu compte tenu de l'activité de la société. Un réfectoire est mis à la disposition des salariés pour qu'ils puissent déjeuner.

Dans ce cadre, les indicateurs environnementaux suivants ont été retenus comme pertinents :

- a) Politique générale en matière environnementale
- b) Economie circulaire : Prévention et gestion des déchets et utilisation durable des ressources
- c) Changement climatique : postes significatifs d'émissions de gaz à effet de serre



4.3.1 Politique générale en matière environnementale

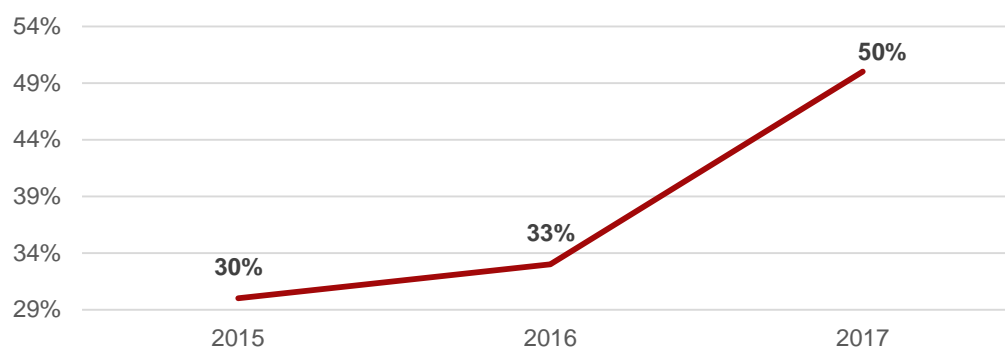
Malgré un impact environnemental jugé faible, la société et ses salariés s'impliquent dans des actions de développement durable par :

- 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 recto / verso.
 - ✓ Achat exclusivement de ramettes de papier de « qualité écologique » (Ecolabel EU ou PEFC).

L'ensemble de ces pratiques constitue ainsi un cycle vertueux permettant d'éviter au maximum l'abattage des arbres.

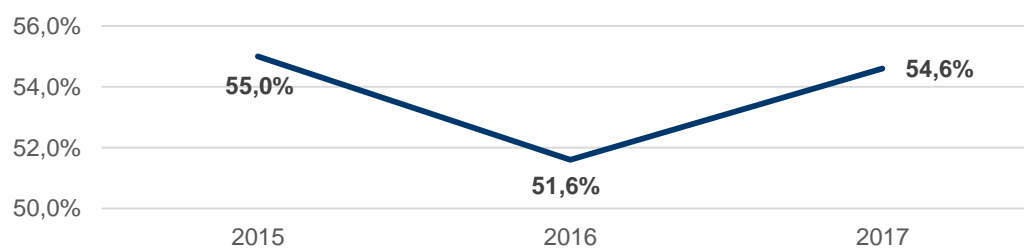
- La mise en place d'une politique d'achats responsables au niveau de ses consommables de bureau (achat de fournitures de « qualité écologique » autant que possible).

Pourcentage de fournitures labélisées écologiques



- 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 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. En 2017, 58 salariés ont pris régulièrement les transports en commun.
- Depuis 2016, les salariés venant travailler à vélo bénéficient d'une indemnité kilométrique. En 2017, 4 salariés sont venus régulièrement à vélo.

Pourcentage de salariés utilisant des modes de transport respectueux de l'environnement



4.3.2 Economie circulaire

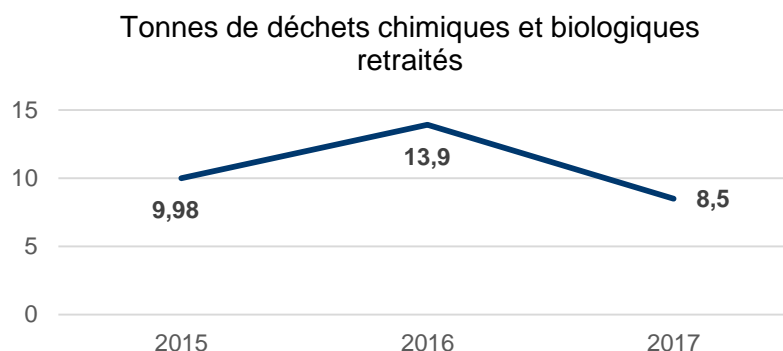
4.3.2.1 Prévention et gestion des déchets

- Destruction et recyclage (depuis le second semestre 2013), par une société spécialisée, de l'ensemble des documents papier internes et externes non utilisés. En 2017, 34 arbres ont été sauvés de l'abattage en recyclant 2,14 tonnes de papier.

	2014	2015	2016	2017
Arbres sauvés de l'abattage	43	49	34	34

- La société fait procéder systématiquement à l'enlèvement et au traitement de ses déchets dangereux (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. En

2017, 8452 kg de déchets dangereux ont été collectés et incinérés (1110 kg de déchets chimiques et 7342 kg de déchets biologiques).



- Depuis décembre 2015, Erytech travaille avec la société Greenwishes pour recycler ses déchets : papiers, cartons, bouteilles plastique, gobelets plastique, verre, canettes, capsules Nespresso, D3E, piles et batteries, ampoules, cartouches d'encre et palettes. En 2017, 2181 kg de déchets ont ainsi été collectés et recyclés (1800 kg en 2016).

4.3.2.2 Utilisation durable des ressources

La seule source d'énergie utilisée par la société est l'énergie électrique. Depuis le 1er novembre 2015, la société alimente ses locaux français avec de l'énergie verte (énergie renouvelable de type éolien, photovoltaïque, hydraulique...) d'origine française.



En 2017, la consommation totale s'élève à 394 827 kWh soit l'équivalent de 32,4 tonnes de CO₂.

La consommation d'eau de ville correspond aux activités de laboratoire et à la salle de pause (sanitaires, vaisselle...). L'eau rejetée après utilisation est une eau issue des lavages (éviers, machine à laver). En 2017, 23 m³ d'eau ont été utilisés.



	2015	2016	2017
Consommation électrique (kWh)	328177	368049	394827
Consommation eau de ville (m³)	9,36	26,93	23

4.3.3 Changement climatique : postes significatifs d'émissions de gaz à effet de serre

Expédition de courriers et des médicaments

La société externalise la logistique liée à ses activités. Elle ne dispose donc pas de la totalité des éléments quantitatifs lui permettant d'assurer un suivi exhaustif des émissions de CO₂ associées. Erytech évalue son empreinte carbone liée au transport de courriers et de colis grâce aux données fournies par certains de ses transporteurs (voie aérienne ou terrestre).



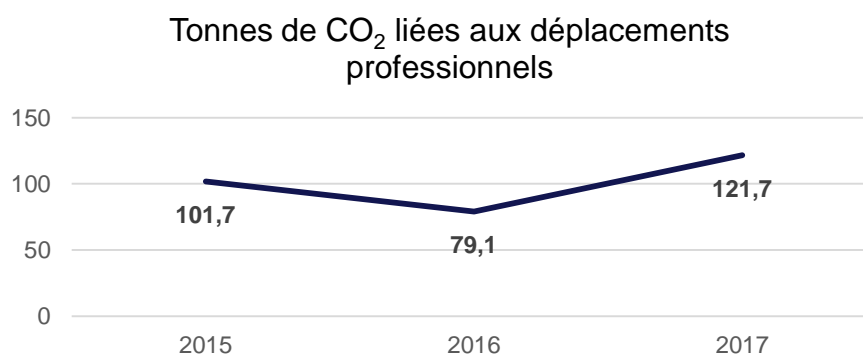
Cependant, le prestataire utilisé principalement en 2017 pour le transport de courrier et de colis ne fournit pas les données quantitatives nous permettant une comparaison significative avec les précédentes années.



	2015	2016	2017
Tonnes de CO₂ émises liées au transport de courrier et colis	1,9	6	Non disponible

Déplacements professionnels

Des déplacements professionnels intercontinentaux sont fréquemment nécessaires du fait de l'internationalisation de l'entreprise depuis 2013. Pour la globalité des déplacements professionnels du personnel du site français en 2017, 121,7 tonnes de CO₂ ont été émises (2,2 tonnes sont liées aux déplacements en train et 119,5 tonnes sont liées aux déplacements par avion).



4.4 INFORMATIONS SOCIETALES

4.4.1 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 est également membre actif :

Au niveau national : de quatre organisations professionnelles dans le domaine de la santé et/ou des biotechnologies : Les Entreprises du Médicament (LEEM), France Biotech, la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP) et l'Association Française des Juristes d'Entreprise (AFJE). En 2017, Erytech a été lauréat des trophées du Droit - édition entreprises 2017- avec Mention Spéciale dans la catégorie Direction juridique Santé, Pharma & Biotech.

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 d'accroître la performance des entreprises adhérentes en mobilisant un réseau régional de partage de savoir-faire industriel. La société a d'ailleurs accueilli dans ses locaux une commission AFIPRAL en juin 2017.

De par ses activités et son implantation géographique, ERYTECH 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 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.

Par ailleurs, la société se fournit pour une partie de sa papeterie auprès d'une entreprise adaptée de la région lyonnaise.

ERYTECH participe régulièrement à des symposiums, congrès et conférences annuelles, avec notamment en 2017 :

- AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting à Washington,
- BIO International Convention à San Diego,
- ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting à Chicago,
- ASH (American Society of Hematology) Annual Meeting à Atlanta.

Ces rendez-vous permettent à l'entreprise de rencontrer des professionnels de santé et des leaders d'opinion (Key Opinion Leader, KOL) afin de poursuivre ses axes de développements de produits innovants et de répondre aux besoins médicaux non satisfaits.

4.4.2 Relations avec les parties prenantes

4.4.2.1 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 des deux augmentations de capital réalisées en 2017 et de l'introduction en bourse sur le marché du Nasdaq en novembre 2017 attestent du rayonnement de la société non seulement sur le marché européen mais aussi sur le marché américain. Ces opérations, qui faisaient suite aux levées de fonds effectuées en 2016, 2015 et 2014, participent indirectement à la visibilité des sociétés françaises de biotechnologie et du savoir-faire régional en France et à l'étranger. Ces fonds supplémentaires donnent à la société une forte visibilité financière et nous permettent d'accélérer le développement préclinique et clinique de nos produits, et notamment :

- Le développement de la plateforme GRASPA vers de nouvelles indications cliniques, en particulier dans le cancer du pancréas (lancement en 2018 d'une étude clinique internationale de phase 3) et dans d'autres tumeurs solides (annonce début 2018 du lancement d'une étude clinique dans le cancer du sein triple-négatif) ;
- Le développement de la plateforme technologique Erycaps vers d'autres produits candidats et d'autres combinaisons thérapeutiques.

En 2017, ERYTECH a intensifié ses participations à de nombreuses conférences financières afin de rencontrer ses actionnaires et des investisseurs institutionnels, et poursuivit sa participation au salon Actionaria, pour aller à la rencontre des investisseurs particuliers.

4.4.2.2 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.

4.4.2.3 Actions de partenariat ou de mécénat

A travers ses actions de mécénat, ERYTECH 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 2017, ERYTECH a soutenu la Fondation des Hospices Civils de Lyon (HCL) dans sa mission globale, et plus particulièrement pour l'activité physique des enfants handicapés.

4.4.3 Sous-traitance et fournisseurs

ERYTECH, 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 de Fabrication et/ou Cliniques.

Nous poursuivons notre implication dans le suivi de critères RSE auprès des fournisseurs, tel que le précise notre procédure interne, en privilégiant lors de la présélection, à prestation égale, les fournisseurs disposant d'une politique RSE. En effet, ERYTECH interroge ses fournisseurs à travers son questionnaire d'évaluation, notamment afin de connaître leur engagement dans une démarche RSE.

Les procédures de la société prévoient des audits fournisseurs, en fonction d'une analyse de risque prenant notamment en compte les éléments suivants (fournisseur de l'établissement pharmaceutique, nouveau fournisseur, criticité, évaluation annuelle...).

4.4.4 Loyauté des pratiques

Différentes politiques sont mises en œuvre pour renforcer l'approche éthique :

- Mesures anti-corruption :
 - ✓ Politique relative aux transactions avec personne liée,
 - ✓ Politique en matière d'opérations d'initiés,
 - ✓ Code de conduite et d'éthique,
 - ✓ Politique de lutte contre la corruption,
 - ✓ Séparation des tâches pour les règlements,
 - ✓ Barrières logicielles et traçabilité : contrôle et validation des engagements de dépense ;
- 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.

4.4.5 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.

La société ne dispose pas de laboratoire préclinique aux USA et ne réalise aucune expérimentation animale sur le territoire américain.

4.4.6 **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.

5. INFORMATIONS FINANCIERES ET COMPTABLES

5.1 PRINCIPALES INFORMATIONS FINANCIERES ET COMPTABLES

Les principales informations financières présentées ci-dessous sont extraites des comptes consolidés du Groupe ERYTECH en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2016 et 31 décembre 2017 figurant à la section 5.3 du Document de Référence.

Les états financiers historiques légaux de la Société-Mère établis en normes françaises sont inclus à la section 5.2.4.

Ces principales données comptables et opérationnelles doivent être lues en parallèle avec les informations contenues dans les sections 5.2.1 « Examen du résultat et de la situation financière », 5.2.2 « Trésorerie et capitaux » et 5.3 « Comptes Consolidés établis en norme IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 ».

▪ Bilan simplifié

au 31.12 en K€	2017	2016
ACTIFS NON COURANTS		
dont Immobilisations incorporelles	53	57
dont Immobilisations corporelles	3 406	2 245
dont Actifs financiers non courants	234	132
dont Autres actifs non courants	-	-
dont Impôt différé actif	-	-
TOTAL ACTIFS NON COURANTS	3 694	2 434
ACTIFS COURANTS	191 568	42 533
dont Trésorerie et équivalents de trésorerie	185 525	37 646
TOTAL ACTIF	195 261	44 967
CAPITAUX PROPRES	181 419	35 638
PASSIFS NON COURANTS	2 236	2 982
PASSIFS COURANTS	11 606	6 347
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES	195 261	44 967

▪ Compte de résultat simplifié

au 31.12 en K€	2017	2016
Total Produits des activités courant	3 364	4 138
dont Chiffre d'affaires		
Résultat opérationnel courant	(30 889)	(22 390)
Résultat financier	(2 644)	488
RESULTAT NET	(33 530)	(21 913)
Autres Elements du résultat global	(33)	1
RESULTAT GLOBAL	(33 563)	(21 912)

▪ Tableau de flux de trésorerie simplifié

au 31.12 en K€	2 017	2 016
dont Flux net de trésorerie généré par l'activité avant variation du BFR	(28 031)	(20 255)
dont Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	3 329	2 641
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(24 702)	(17 614)
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	(1 791)	(1 786)
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement	177 545	11 393
dont augmentation de capital en numéraire net des frais	177 576	9 239
Effet de la variation des taux de change sur la trésorerie détenue	(3 183)	19
Variation de la trésorerie nette	147 869	(7 988)

5.2 EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE

5.2.1 Examen du résultat et de la situation financière

5.2.1.1 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, Graspaspa®, initié dès la création du Groupe a conduit à la délivrance de 14 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 Graspaspa®, 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 aigüe 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 a déposé en septembre 2015 une demande d'autorisation de mise sur le marché européenne pour Graspas® dans la LAL. Après avoir annoncé le retrait de cette demande en novembre 2016, le Groupe a soumis de nouveau ce dossier au mois d'octobre 2017. Le Groupe a aussi terminé une étude de phase IIb dans la leucémie aigüe 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 AMM en Europe et en Israël, puis dans un second temps aux Etats-Unis. Les partenariats commerciaux noués par ERYTECH permettront d'assurer la distribution de Graspas® dans le traitement de la LAL et de la LAM en Europe et dans le traitement de la LAL en Israël. Différentes options de distribution aux Etats-Unis et dans le reste du monde sont à l'étude. Dans la LAL, la Société estime que les capacités de production actuelles sont suffisantes pour couvrir les besoins des différents essais cliniques en cours et pour environ les deux premières années de commercialisation en Europe.

5.2.1.2 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 à la [section 5.5](#).

5.2.1.2.1 Formation du résultat opérationnel

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

A la date du 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€)	31.12.2017	31.12.2016
Crédit d'impôt Recherche	3 187	3 347
Subventions	-	463
Autres produits	178	327
Autres produits de l'activité	3 364	4 138

Les autres produits de l'activité de la Société se sont élevés respectivement à 3 364 K€ et 4 138 K€ au cours des exercices clos au 31 décembre 2017 et au 31 décembre 2016 respectivement, soit une baisse de 18,7 %.

Les montants du Crédit Impôt Recherche et des subventions au 31 décembre 2017 sont en baisse par rapport au 31 décembre 2016. Cela s'explique pour le CIR par la baisse du volume de transactions effectuées avec des prestataires agréés au profit de prestataires internationaux non agréés. La Société

perçoit des subventions au titre du projet pluriannuel TEDAC, financé par BPI France ; concernant la baisse des subventions en 2017, la Société n'a pas levé les conditions techniques et scientifiques permettant d'effectuer le tirage de subvention dans le cadre de ce programme.

Les autres produits de l'activité de la Société ont principalement été générés par le crédit impôt recherche (*se référer à la section 5.2.2.1 du 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 5.3 « Comptes consolidés établis en norme IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 »*).

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

5.2.1.2.1.2 Charges opérationnelles

5.2.1.2.1.2.1 Coût des ventes

Il n'y a pas de coût des ventes au 31 décembre 2016, liés à la fabrication de lots de GRASPA[®]. Les frais liés à la fabrication d'eryaspase dans le cadre des études précliniques ou des essais cliniques sont inclus dans les frais de R&D et d'études cliniques.

5.2.1.2.1.2.2 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.

	2017	2016	%
eryaspase	10 264	5 636	82%
erymmune	146	139	5%
ERT	99	15	561%
TEDAC (erymethionase / eryminase)	2 378	3 120	-24%
Total coûts de R&D directs	12 887	8 910	45%
Consommables	663	2 071	-68%
Locations et maintenance	628	645	-3%
Prestations, sous-traitance et honoraires	3 028	2 499	21%
Charges de personnel	7 916	5 282	50%
Autres	81	35	131%
Dotations nettes amortissements et provisions	259	277	-7%
Total coûts de R&D indirects	12 575	10 809	16%
Total des coûts de R&D	25 463	19 719	29%

Sur les périodes présentées, le montant total des dépenses de recherche et développement est en nette augmentation, passant de 19 720 K€ en 2016 à 25 463 K€ en 2017, soit une augmentation de 29 %. Les efforts de recherche et développement ont essentiellement porté sur les études cliniques finalisées ou en cours sur eryaspase/GRASPA® pour un montant de 10 264 K€ et 5 636 K€ respectivement en 2017 et 2016, sur le programme TEDAC pour un montant de 2 378 K€ et 3 120 K€ respectivement en 2017 et 2016, ainsi que la fin du recrutement dans l'étude de Phase II dans le cancer du pancréas en France. Le Groupe a par ailleurs commencé à engager des coûts dans le cadre des nouveaux programmes de recherche ERYMMUNE (programme d'immunothérapie) et ERYZYME (programme de thérapie enzymatique de substitution).

Les frais de R&D incluent essentiellement les frais liés aux études précliniques, aux honoraires de consultants et de scientifiques. L'augmentation des frais indirects de R&D entre 2016 et 2017 d'un total de 1 766 K€ est due essentiellement à la hausse des prestations externes de 529 K€ ainsi qu'à la hausse des frais de personnel de 2 634 K€.

La hausse des prestations externes de 2 766 K€ est liée principalement aux études complémentaires engagées pour la resoumissions dossier d'AMM dans la LAL, à l'étude de Phase II dans la LAM ainsi que l'étude de Phase II dans le cancer du pancréas ; l'augmentation des dépenses en prestations de service, sous-traitance et honoraires concerne notamment les prestations de monitoring.

Les frais de consommables liés aux études cliniques incluent essentiellement les achats de matières premières consommés par la production de lots cliniques de GRASPA®.

Les frais de personnel R&D de ERYTECH augmentent fortement suite aux recrutements réalisés pour faire face à l'accroissement d'activité d'étude clinique.

5.2.1.2.1.2.3 Frais Généraux

Les frais généraux sont constitués des frais de personnel support incluant les coûts des 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 6 808 K€ et 8 791 K€ au titre des exercices clos les 31 décembre 2016 et 2017, soit une hausse de 29 %.

au 31.12 en K€	2 017	2 016	variation
Consommables	148	66	83
Locations et maintenance	894	511	383
Prestations, sous-traitance et honoraires	2 867	2 793	74
Charges de personnel	3 688	2 713	976
Autres	927	577	349
Dotations nettes amortissements et provisions	266	148	118
Total Frais de structure et généraux	8 791	6 808	1 983

La Société a constaté une hausse de ses coûts de structure et frais généraux de +1 983 K€, expliqué par la hausse des frais de personnel pour + 976 K€, des loyers et couts de maintenance pour + 383 K€, des autres frais pour +349 K€:

- La hausse des charges de personnel pour 976 K€, soit +36%, correspond aux recrutements réalisés pour renforcer les fonctions supports pour faire face à la croissance de l'entreprise.
- Les coûts de location et de maintenance augmentent de +383 K€, soit +75% ; ils sont également liés au fort développement du Groupe, qui a nécessité d'augmenter les surfaces de bureau loués sur le site de Lyon ainsi que le renforcement de l'infrastructure et des équipements informatiques nécessaires à l'accueil des personnels embauchés.
- La hausse des autres frais inclut une augmentation de 325 k€ des bons de souscription et jetons de présence des administrateurs.

5.2.1.2.1.3 Formation du résultat net

5.2.1.2.1.3.1 Produits et charges financières

Le résultat financier net est une perte de 2 644 K€ en 2017, pour un bénéfice de 488 K€ au titre de l'année 2016. Ce résultat financier est principalement lié à l'augmentation des charges financières de 3 113 K€ au 31 décembre 2017. Les charges financières correspondent principalement à la réévaluation du compte bancaire en USD au 31 décembre 2017. L'impact en charges financières traduit la différence de taux entre le taux à la date de l'introduction en bourse au Etats-Unis (1€ = 1.1630 \$ le 9 novembre 2017) et le taux de clôture (1€ = 1,1993 \$ au 31 décembre 2017).

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

(en K€)	31.12.2017	31.12.2016
Interêts sur crédits-bails	(8)	(4)
Interêts sur emprunts	(7)	
Charges financières	(3 168)	(66)
Charges financières	(3 183)	(70)
Revenus des dépôts et autres comptes à termes	539	558
Autres produits & charges financières	539	558
Total Produits (Charges)	(2 644)	488

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

- 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.

5.2.1.2.1.3.2 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.

5.2.1.2.1.4 Résultat net et résultat net par action

La perte nette s'est élevée respectivement à 21 913 K€ pour l'exercice clos en 2016 et 33 530 K€ pour l'exercice clos en 2017.

La perte par action émise (nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice) s'est élevée respectivement à 2,74 euros pour l'exercice clos en 2016 et de 2,95 euros pour l'exercice clos en 2017.

5.2.1.3 Dépenses non déductibles fiscalement

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

- Taxe sur les voitures particulières des sociétés pour 4 368 euros,
- Amortissement excédentaire sur les véhicules de tourisme loués pour 25 242 euros
- Part non déductible sur les jetons de présence versés pour 140 769 euros

5.2.1.4 Analyse du bilan

5.2.1.4.1 Actif

5.2.1.4.1.1 Actif non courant

Les actifs non courants nets s'élevaient respectivement à 3 694 K€ le 31 décembre 2017 et 2 434 K€ le 31 décembre 2016.

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€	2017	2016
ACTIFS NON COURANTS		
dont Immobilisations incorporelles	53	57
dont Immobilisations corporelles	3 406	2 245
dont Actifs financiers non courants	234	132
dont Autres actifs non courants	-	-
dont Impôt différé actif	-	-
TOTAL ACTIFS NON COURANTS	3 694	2 434

L'année 2017 est marquée par une augmentation sensible des immobilisations corporelles nettes, principalement liée aux travaux d'aménagement des bureaux de Lyon liés à l'augmentation des effectifs mais aussi à la capitalisation des dépenses de développement du projet de transformation des outils de production.

Par ailleurs les actifs financiers non courants principalement constituées de dépôts et de cautionnements, augmentent en France et aux Etats-Unis. L'accroissement des surfaces louées entraîne mécaniquement une augmentation des dépôts de garantie.

5.2.1.4.1.2 Actif courant

Les actifs courants nets s'élevaient respectivement à 42 533 K€ et 191 568 K€ en 2016 et 2017.

En 2017, le montant des actifs courants nets est en très forte hausse de 149 035 K€, cette hausse porte essentiellement sur le poste trésorerie pour 147 879 k€, à la suite des levées de fonds réalisées en 2017. Les autres actifs courants enregistrent également une augmentation, pour un montant de 1 266 K€.

au 31.12 en K€	2017	2016
ACTIFS COURANTS		
STOCKS	176	145
CLIENTS ET COMPTES RATTACHÉS	76	218
AUTRES ACTIFS COURANTS	5 790	4 524
dont Crédit d'impôt recherche	3 326	3 321
dont Créances fiscales (TVA...) et autres créances	1 114	863
dont Actionnaires - Apports en numéraire	23	0
dont Charges constatées d'avance	1 326	339
TRÉSORERIE ET ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE	185 525	37 646
TOTAL ACTIFS COURANTS	191 568	42 533

Le CIR 2016 a été encaissé au cours de l'exercice 2017. Le montant du CIR dans les comptes clos au 31 décembre 2017 correspond à celui comptabilisé au titre de l'exercice 2017.

Les charges constatées d'avance correspondent principalement au loyer du premier trimestre 2018, l'assurance D&O pour 373 K€ ainsi qu'une réservation d'asparaginase auprès de MEDAC pour 570 K€ (facturée en 2017 et réglée en 2018).

5.2.1.4.2 *Passif*

5.2.1.4.2.1 *Capitaux propres*

Les capitaux propres ont été mouvementés principalement par :

- Les augmentations de capital d'avril et de novembre 2017,
- L'exercice de bons de souscriptions,
- Le résultat de l'exercice constatant une perte de 33 530 k€.

Au 31 décembre 2016, le capital de la Société-Mère se décomposait de 8 732 648 actions, entièrement libérées, d'un montant nominal de 0,1 euro.

Suite à une nouvelle levée de fonds sur le marché Euronext en avril 2017, l'introduction en bourse sur le Nasdaq US en novembre 2017 ainsi que l'exercice de bons de souscriptions et l'attribution d'actions gratuites, le capital a été porté à 17 937 559 actions d'un nominal de 0,1 euro.

	Nombre d'actions
Nombre d'actions au 31 décembre 2016	8 732 648
Exercice de bons de souscriptions	17 200
Emission d'actions nouvelles gratuites	7 574
Emission d'ADS sur US Nasdaq	5 389 021
Emission des actions nouvelles sur Euronext	3 791 116
Nombre d'actions au 31 décembre 2017	17 937 559

Les frais d'émission des nouveaux titres sur le marché réglementé, d'un montant de 16 722 K€, ont été imputés sur la Prime d'Emission.

Il s'agit principalement des commissions bancaires et des honoraires d'avocats et de commissaires aux comptes.

5.2.1.4.2.2 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.

L'emprunt bancaire d'un montant initial de 1,9 million d'euros figure au bilan à fin 2017 pour un montant de 799 K€ à échéance à plus d'un an et pour 735 K€ à échéance à moins d'un an.

au 31.12 en K€	2017	2016
PASSIFS NON COURANTS		
PROVISIONS - PART À PLUS D'UN AN	214	163
PASSIFS FINANCIERS - PART À PLUS D'UN AN	2 019	2 816
dont Avances remboursables	1 182	1 182
dont Emprunts bancaires	799	1 480
dont Dettes financières liées aux crédits bails	38	154
IMPÔT DIFFÉRÉ PASSIF	3	3
AUTRES PASSIFS NON COURANTS	-	-
TOTAL PASSIFS NON COURANTS	2 236	2 982

5.2.1.4.2.3 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) (*se référer au point 7.9.1 de l'annexe, section 5.3*) et enfin les produits constatés d'avance.

au 31.12 en K€	2017	2016
PASSIFS COURANTS		
PROVISIONS - PART À MOINS D'UN AN	0	0
PASSIFS FINANCIERS - PART À MOINS D'UN AN	824	50
dont Emprunts bancaires	735	
dont Dettes financières liées aux crédits bails	79	50
dont Découverts bancaires	11	
DETTES FOURNISSEURS ET COMPTES RATTACHÉ	8 076	4 832
AUTRES PASSIFS COURANTS	2 707	1 465
dont Dettes fiscales et sociales	2 707	1 465
dont Produits constatés d'avance	-	-
dont Autres dettes	-	-
TOTAL PASSIFS COURANTS	11 606	6 347

Le total des passifs courants a connu une forte hausse de 2016 à 2017, essentiellement due à la hausse des dettes fournisseurs et des autres passifs courants.

Les dettes fournisseurs ont augmenté de +3 244 K€ au 31 décembre 2017 dont 1 919 K€ de factures non parvenues. L'augmentation de la dette fournisseur correspond à l'accroissement des activités de recherche et développement en 2017.

La hausse des « autres passifs courants » correspond principalement à la hausse des provisions pour primes et des charges sociales sur primes. Elles sont liées à l'évolution de la masse salariale entre 2016 et 2017 ainsi qu'à l'atteinte des objectifs « société » en 2017.

5.2.2 Trésorerie et capitaux

5.2.2.1 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 à la section 5.3 du Document de Référence. Au 31 décembre 2017, le montant de la trésorerie et équivalents détenus par le Groupe s'élevait à 185 525 K€, contre 37 646 K€ au 31 décembre 2016.

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

Depuis sa création en 2004 et jusqu'au 31 décembre 2017, 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 5 765 k€ dont 1 998 k€ encaissés cumulés au 31 décembre 2017,
- l'octroi de subventions accordées par BPI France pour un montant total de 2,7 millions d'euros depuis 2005,
- le remboursement de crédit impôt recherche à hauteur totale de 12 500 k€,
- une troisième levée de fonds en bourse en décembre 2015 pour un produit brut total de 25,4 millions d'euros,
- une quatrième levée de fonds en bourse en décembre 2016 pour un produit brut total de 9,9 millions d'euros,
- la souscription d'un emprunt d'un montant de 1,9 millions d'euros au taux de 0,40 % l'an remboursable sur 3 ans,

- une cinquième levée de fonds en bourse en avril 2017 pour un produit brut total de 70,5 millions d'euros,
- une sixième levée de fonds en bourse en novembre 2017 pour un produit brut total de 123,6 millions d'euros.

La situation financière est présentée ci-dessous :

au 31.12 en K€		2017	2016
Trésorerie et équivalents de trésorerie	(a)	185 525	37 646
Passifs financiers courant (< 1 an)	(b)	824	50
Passifs financiers non courant (> 1 an)	(c)	2 019	2 816
Endettement financier	(b+c)	2 843	2 866
Endettement financier net	((b+c)-(a))	(182 682)	(34 780)
Situation financière nette		182 682	34 780

▪ **Financement par le capital**

Au 31 décembre 2017, le Groupe a reçu un total de 294.8 millions d'euros au cours de tours de financement successifs.

▪ **Financement par avances remboursables**

Il a reçu courant 2011, 2012, 2013 et 2016 la somme de 1 998 K€ sur le total de 5 765 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). Les avances conditionnées relatives à deux des trois contrats ont déjà entièrement été remboursées, pour un total de 816 000€, entre 2013 et 2016. Le solde des avances conditionnées au 31/12/2017 ne correspondent plus qu'au troisième contrat, TEDAC, à hauteur de 1 182k€.

Aucune nouvelle subvention ou avances remboursables n'a été reçue en 2017.

▪ **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'AMM 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 5.3 du Document de Référence*).

5.2.2.2 Flux de trésorerie

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles pour les exercices clos des 31 décembre 2016 et 2017 s'est élevée respectivement à un flux négatif de 17 614 K€ et un flux négatif de 24 702 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€	2017	2016
Résultat net	(33 530)	(21 913)
Charges (produits) sans incidence sur la trésorerie		
- Pertes de change calculées	3 159	-
- Dotations (reprises) aux amortissements	532	425
- Dotations (reprises) aux provisions - Part à plus d'un an	57	31
- Charges (produits) au titre des paiements en actions	1 769	1 178
Charges d'intérêt	23	13
Charge d'impôt (exigible et différé)	(3)	10
Variation des créances et dettes en devises	(38)	-
Flux net de trésorerie généré par l'activité avant variation du BFR	(28 031)	(20 255)
Variation des stocks	(31)	21
Variation des clients et comptes rattachés	142	206
Variation des autres actifs courants	(1 266)	1 181
Variation des dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 243	1 160
Variation des autres passifs courants	1 241	154
Variation des provisions (part à moins d'un an)	-	(81)
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	3 329	2 641
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(24 702)	(17 614)

Le besoin en fonds de roulement de l'activité a augmenté en 2017 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. Les pertes de change calculées sur la conversion des comptes au taux de clôture (1,1993 \$ pour 1€) sont neutralisées car sans rapport avec les flux de trésorerie générés par l'activité.

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissements pour les exercices clos des 31 décembre 2016 et 2017 s'est élevée respectivement à 1 786 K€ en 2016 et à 1 791 K€ en 2017. Cette stabilité est le reflet des projets qui restent cohérents d'un exercice sur l'autre, installations et travaux d'aménagement des bureaux de Lyon et Boston ainsi que les investissements effectués dans le cadre du projet de transformation de l'appareil de production.

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

au 31.12 en K€	2017	2016
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		
- Acquisitions d'immobilisations incorporelles	(25)	(25)
- Acquisitions d'immobilisations corporelles	(1 664)	(1 726)
- Acquisitions d'immobilisations financières	(102)	(40)
- Cessions d'immobilisations financières	-	5
Encaissement des subventions		
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	(1 791)	(1 786)

L'accroissement de trésorerie disponible liée aux activités de financement pour les exercices clos des 31 décembre 2016 et 2017 s'est élevée respectivement à un flux positif de 11 393 K€ en 2016 et de 177 545 K€ en 2017. Les augmentations de trésorerie disponible sur les deux exercices sont issues des augmentations de capital, avec deux augmentations de capital en 2017, en France et aux Etats-Unis et des montants de fonds levés en 2017 très supérieurs aux montants levés en 2016.

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

au 31.12 en K€	2017	2016
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		
Augmentation de capital en numéraire	194 298	10 030
Frais d'augmentation de capital en numéraire	(16 722)	(791)
Souscription d'emprunts	421	2 717
Remboursement d'emprunts	(452)	(563)
Titres auto détenus	-	-
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement	177 545	11 393

5.2.2.3 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 2012 est synthétisée au paragraphe 5.2.2.1 ci-dessus.

L'essentiel des conditions relatives aux avances remboursables qui ont été octroyées au Groupe au 31 décembre 2016 sont décrites dans la note 7.10 « Endettement » en annexe aux comptes IFRS figurant à la section 5.3 « Comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos au 31 décembre 2017 ».

La Société n'a souscrit aucun nouvel emprunt en 2017.

5.2.2.4 Restriction à l'utilisation des capitaux

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

5.2.2.5 Sources de financement nécessaires à l'avenir

Le Groupe compte une trésorerie disponible de 185,5 millions d'euros à fin décembre 2017 couvrant ses besoins sur plus d'un an. En dehors des versements attendus sur 2018 relatifs au remboursement

du CIR 2017 qui devrait représenter une ressource additionnelle de 3,3 millions d’euros, la Société n’a pas prévu de solliciter de nouveaux financements.

5.2.3 Investissements

5.2.3.1 Principaux investissements réalisés depuis 2015

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

En 2017, la Société a également effectué des investissements dans les aménagements pour étendre ses bureaux au premier étage ainsi qu’au rez de chaussée pour l’unité de transfert industriel dans le bâtiment Adénine de Lyon. La Société a également poursuivi le projet de transformation de son appareil de production initié en 2016.

au 31.12 en K€	2017	2016
Flux de trésorerie liés aux opérations d’investissement		
- Acquisitions d’immobilisations incorporelles	(25)	(25)
- Acquisitions d’immobilisations corporelles	(1 664)	(1 726)
- Acquisitions d’immobilisations financières	(102)	(40)
- Cessions d’immobilisations financières	-	5
Encaissement des subventions		
Flux net de trésorerie généré par les opérations d’investissement	(1 791)	(1 786)

5.2.3.2 Principaux investissements en cours de réalisation

Depuis le 1^{er} janvier 2017, les investissements correspondent à la capitalisation des coûts liés au projet de transformation de l’appareil de production (nouveau procédé de production en cours de conception).

5.2.3.3 Principaux investissements envisagés

La Société ne prévoit pas, à la date du 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.

5.2.4 Exposé sur les résultats économiques et financiers (comptes sociaux selon les normes comptables françaises)

Le chiffre d’affaires H.T. s’est élevé à 1 080 015 euros suite aux refacturations sans marge des essais clinique GRASPA-AML et NOPHO à Orphan Europe / Groupe Recordati ainsi qu’à la refacturation des *management fees* à la filiale ERYTECH Pharma Inc, contre 1 520 342 euros en 2016.

Le total des produits d'exploitation s'élève à 1 217 216 euros contre 2 102 605 euros au titre de l'exercice précédent. Cette diminution est liée aux refacturations Orphan Europe, en baisse de 685 479 euros en 2016 à 177 500 euros en 2017 et à la baisse des subventions d'exploitation reçus.

La société n'a pas perçu de subvention en 2017 au titre du projet TEDAC financé par BPI France, en 2016 un montant de 463 054 euros a été reçu. En effet, l'étape-clé scientifique et technique permettant de recevoir les subventions et les avances remboursables n'a pas été atteint en 2017.

Les charges d'exploitation de l'exercice se sont élevées à 29 206 597 euros contre 23 284 400 euros au titre de l'exercice précédent, soit une variation de 25,4 %. 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 eryaspase/GRASPA®, ainsi que des charges de personnel.

Le résultat d'exploitation ressort à une perte de (27 989 381) euros contre une perte (21 181 795) euros au titre de l'exercice précédent, soit une variation de +32,1 % .

L'effectif salarié en équivalent temps plein est en hausse à 86,7 contre 58 au titre de l'exercice précédent, soit une variation de 49% personnes compte tenu du fort développement de la Société. L'effectif fin de période augmente de 24 personnes, de 77 à fin 2016 à 101 à fin 2017.

Le résultat financier est de (2 998 615) euros contre 542 361 euros au titre de l'exercice précédent, soit une dégradation de (3 540 976) euros sur l'exercice 2017. Cette dégradation est directement liée à l'augmentation des charges financières en 2017 et en particulier aux pertes de change en augmentation de 55 854 euros en 2016 à 3 018 560 euros en 2017. Ces pertes de changes sont liées à la conversion du compte courant bancaire en USD au taux de clôture au 31/12/2017 (1,1993 \$ pour 1 €).

Le résultat courant avant impôt de l'exercice ressort en perte à 30 987 996 euros contre une perte de 20 639 434 euros pour l'exercice précédent, soit une variation de +50,1 %.

Compte tenu des éléments ci-dessus,

- du résultat exceptionnel, une perte de (131 886) euros contre (115 524) euros au titre de l'exercice précédent,
- du crédit d'impôt sur la recherche de 3 186 956 euros pour 3 347 142 euros en 2016,

le résultat de l'exercice se solde par une perte de (27 932 926) euros contre une perte de (17 407 816) euros au titre de l'exercice précédent, soit une variation de 48 %.

Au 31 décembre 2017, le total du bilan de la Société s'élevait à 203 283 879 euros contre 48 824 200 euros pour l'exercice précédent, soit une augmentation de 154 459 679 euros, liés aux augmentations de capital.

**5.3 COMPTES CONSOLIDES ETABLIS EN NORME IFRS POUR L'EXERCICE CLOS
LE 31 DECEMBRE 2017**

ETATS FINANCIERS CONSOLIDES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2017

**ÉTAT DU RÉSULTAT NET CONSOLIDÉ ET ÉTAT DES AUTRES ÉLÉMENTS
DU RÉSULTAT GLOBAL**

(en K€)	Notes	31.12.2017	31.12.2016
Chiffre d'affaires			
Autres produits de l'activité	6.1	3 364	4 138
Produits des activités courantes		3 364	4 138
Frais de recherche et développement	6.2 à 6.5	(25 463)	(19 720)
Frais de structure et généraux		(8 791)	(6 808)
Résultat opérationnel courant		(30 889)	(22 390)
Produits financiers	6.6	539	558
Charges financières	6.6	(3 183)	(70)
Résultat financier		(2 644)	488
Résultat avant impôt		(33 533)	(21 902)
Impôt sur le résultat	6.7	3	(10)
RESULTAT NET		(33 530)	(21 913)
Eléments recyclables ultérieurement en résultat			
Variation de la réserve de conversion		(38)	21
Eléments non recyclables ultérieurement en résultat			
Réévaluation du passif au titre des régimes à prestations définies		8	(30)
Effet d'impôt		(3)	10
Autres Eléments du résultat global		(33)	1
RESULTAT GLOBAL		(33 563)	(21 912)
Résultat de base par action (en €)		(2,95)	(2,74)
Résultat dilué par action (en €)		(2,95)	(2,74)

ÉTAT DE LA SITUATION FINANCIÈRE CONSOLIDÉE

ACTIF (en K€)	notes	31.12.2017	31.12.2016
ACTIFS NON COURANTS		3 693	2 434
Immobilisations incorporelles	7.1	53	57
Immobilisations corporelles	7.2	3 406	2 245
Actifs financiers non courants	7.3	234	132
Autres actifs non courants			
Impôt différé actif			
ACTIFS COURANTS		191 568	42 533
Stocks	7.4	176	145
Clients et comptes rattachés	7.5	76	218
Autres actifs courants	7.6	5 791	4 524
Trésorerie et équivalents de trésorerie	7.7	185 525	37 646
TOTAL ACTIF		195 261	44 967
<hr/>			
PASSIF ET CAPITAUX PROPRES (en K€)		31.12.2017	31.12.2016
CAPITAUX PROPRES		181 419	35 638
Capital	7.8	1 794	873
Primes	7.8	281 745	105 090
Réserves	7.8	(68 386)	(48 247)
Réserves de conversion	7.8	(203)	(165)
Résultat net		(33 530)	(21 913)
PASSIFS NON COURANTS		2 236	2 982
Provisions - Part à plus d'un an	7.9	214	163
Passifs financiers - Part à plus d'un an	7.10	2 019	2 816
Impôt différé passif		3	3
Autres passifs non courants			
PASSIFS COURANTS		11 606	6 347
Provisions - Part à moins d'un an			
Passifs financiers - Part à moins d'un an	7.10	824	50
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	7.12	8 076	4 832
Autres passifs courants	7.11	2 706	1 465
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES		195 261	44 967

ÉTAT DES VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS

TABLEAUX DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES (en K€)	Capital	Prime d'émission	Réserves	Réserves de conversion	Résultat	Capitaux propres
31/12/2015	792	95 931	(34 578)		(15 013)	47 132
Résultat de la période					(21 913)	(21 913)
Autres éléments du résultat global			166	(165)		1
Résultat global			166	(165)	(21 913)	(21 912)
Affectation du Résultat N-1			(15 013)		15 013	
Emission d'actions ordinaires	81					81
Augmentation prime d'émission		9 158				9 158
Titres auto-détenus						
Paievements fondés sur des actions			1 178			1 178
31/12/2016	873	105 090	(48 247)	(165)	(21 913)	35 638
31/12/2016	873	105 090	(48 247)	(165)	(21 913)	35 638
Résultat de la période					(33 530)	(33 530)
Autres éléments du résultat global			5	(38)		(33)
Résultat global			5	(38)	(33 530)	(33 563)
Affectation du Résultat N-1			(21 913)		21 913	
Emission d'actions ordinaires	920					920
Augmentation prime d'émission		176 655				176 655
Titres auto-détenus						
Paievements fondés sur des actions			1 769			1 769
31/12/2017	1 794	281 745	(68 386)	(203)	(33 530)	181 419

TABLEAU DES FLUX DE TRÉSORERIE CONSOLIDÉ

(en K€)	31.12.20 17	31.12.20 16
Résultat net	(33 530)	(21 913)
Charges (produits) sans incidence sur la trésorerie		
- Pertes de change calculées	3 159	-
- Dotations (reprises) aux amortissements	532	425
- Dotations (reprises) aux provisions - Part à plus d'un an	57	31
- Charges (produits) au titre des paiements en actions	1 769	1 178
Charges d'intérêt	23	13
Charge d'impôt (exigible et différé)	(3)	10
Variation des créances et dettes en devises	(38)	-
Flux net de trésorerie généré par l'activité avant variation du BFR	(28 031)	(20 255)
Variation des stocks	(31)	21
Variation des clients et comptes rattachés	142	206
Variation des autres actifs courants	(1 266)	1 181
Variation des dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 243	1 160
Variation des autres passifs courants	1 241	154
Variation des provisions (part à moins d'un an)	-	(81)
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	3 329	2 641
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(24 702)	(17 614)
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		
- Acquisitions d'immobilisations incorporelles	(25)	(25)
- Acquisitions d'immobilisations corporelles	(1 664)	(1 726)
- Acquisitions d'immobilisations financières	(102)	(40)
- Cessions d'immobilisations financières	-	5
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	(1 791)	(1 786)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		
Augmentation de capital en numéraire	194 298	10 030
Frais d'augmentation de capital en numéraire	(16 722)	(791)
Souscription d'emprunts	421	2 717
Remboursement d'emprunts	(452)	(563)
Titres auto détenus	-	-
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement	177 545	11 393
Effet de la variation des taux de change sur la trésorerie détenue	(3 183)	19
Variation de trésorerie	147 869	(7 988)
Découverts bancaires	11	-

Trésorerie en début d'exercice	37 646	45 634
Trésorerie en fin d'exercice	185 525	37 646
	-	-
Variation de la trésorerie nette	147 869	(7 988)
Intérêts versés	115	72
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 2017.

Les comptes ont été arrêtés par le conseil d'administration en date du 9 mars 2018 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, Graspaspa®, initié dès la création du Groupe a conduit à la délivrance de 14 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 Graspaspa®, 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 Graspaspa® 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 a déposé en septembre 2015 une demande d'autorisation de mise sur le marché européenne pour Graspaspa® dans la LAL. Après avoir annoncé le retrait de cette demande en novembre 2016, le Groupe a soumis de nouveau ce dossier au mois d'octobre 2017. Le Groupe a aussi terminé 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 permettront d'assurer la distribution de Graspaspa® en Europe et en Israël. Différentes options de distribution aux Etats-Unis et dans le reste du monde sont à l'étude. Dans la LAL, la Société estime que les capacités de production actuelles sont suffisantes pour couvrir les besoins des différents essais cliniques en cours et pour environ les deux premières années de commercialisation en Europe.

2 FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE

2.1 Management de la société

Au cours de l'exercice 2017, des plans d'actionnariat salarié ont été attribués de la façon suivante (*voir note 6.4*) :

Le 8 janvier 2017, le Conseil d'Administration et le Président Directeur Général ont attribué au titre du plan d'actionnariat 2016, les instruments suivants :

- 15 000 AGA₂₀₁₆ à Alexander Scheer au titre du plan d'actionnariat salarié ;
- 15 000 BSA₂₀₁₆ à Allene Diaz, Administrateur de la Société ;
- 3 000 SO₂₀₁₆ à une salariée d'ERYTECH Pharma Inc.

Le Président Directeur Général sur délégation du Conseil d'administration du 27 juin 2017 a attribué le 27 juin 2017, au titre du plan d'actionnariat 2016, les instruments suivants :

- 8 652 AGA₂₀₁₆ aux salariés d'ERYTECH ; et
- 18 000 SO₂₀₁₆ aux salariés d'ERYTECH Pharma Inc.

Le Président Directeur Général sur délégation du Conseil d'administration du 3 octobre 2016 a attribué le 3 octobre 2017, au titre du plan d'actionnariat 2016, les instruments suivants :

- 16 650 AGA₂₀₁₇ aux salariés d'ERYTECH ; et
- 30 000 SO₂₀₁₇ aux salariés d'ERYTECH Inc.

Le Conseil d'administration et le Président Directeur Général, sur subdélégation du Conseil d'administration, ont attribué le 27 juin 2017, au titre du plan d'actionnariat 2017, les instruments suivants :

- 55 000 BSA₂₀₁₇ aux membres indépendants du Conseil d'administration ;
- 74 475 AGA₂₀₁₇ aux salariés d'ERYTECH ; et
- 22 200 SO₂₀₁₇ aux salariés d'ERYTECH Pharma Inc.

2.2 Levée de fonds en bourse

Une augmentation de capital a été réalisée par émission de 3 000 000 actions nouvelles ordinaires le 19 avril 2017 ; la souscription a été réalisée auprès d'investisseurs qualifiés aux Etats-Unis et en Europe. Le montant total brut de la souscription s'est élevé à 70,5 millions d'euros, représentant environ 25,55 % du capital social de la Société, avant déduction des frais et dépenses. Le prix d'émission des actions nouvelles représente une décote de 5,62 % par rapport au cours de clôture du 12 avril 2017 et 6,37 % par rapport à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société des vingt dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, le 12 avril 2017. La souscription à l'augmentation de capital, autorisée par le Conseil d'administration en date du 12 avril

2017, était réservée à une catégorie d'investisseurs conformément aux dispositions de l'article L. 225-138 du Code de commerce, telle que définie dans la 23ème résolution de l'assemblée générale des actionnaires en date du 24 juin 2016.

La Société-Mère ERYTECH SA a également levé 124 millions d'euros (144 millions d'US dollars) en novembre 2017 sur le Nasdaq US et sur Euronext Paris, dans le cadre d'une augmentation de capital, sous forme de placement privé réservé à des catégories de personnes d'un montant total de 5 374 033 actions ordinaires, dont une offre de 4 686 106 actions ordinaires sous la forme d'American Depositary Shares (les « ADSs »), chacun représentant une action ordinaire aux Etats-Unis, à un prix de 20€ (23,26\$) par ADS, et un placement privé concomitant en Europe (y compris en France) et dans certains pays à l'exception des Etats-Unis et du Canada de 687 927 actions ordinaires au prix correspondant de 20€ (23,26\$) par action ordinaire, pour un montant total brut estimé à 107 millions d'euros (124 millions U.S. dollars), avant déduction des frais et dépenses à payer par la Société. L'augmentation de capital a été autorisée par le Conseil d'Administration du 6 novembre 2017 et réalisée sur décision du Président Directeur Général en date du 9 novembre 2017 sur délégation de l'Assemblée Générale Mixte du 27 juin 2017. En outre, ERYTECH avait accordé aux banques garantes une option de surallocation leur permettant de souscrire pendant une durée de 30 jours un maximum de 806 104 ADSs et/ou des actions ordinaires supplémentaires selon les mêmes caractéristiques et conditions, représentant 15 % des ADSs et/ou actions ordinaires à émettre par la Société dans le cadre de l'Offre Globale. Le montant brut de cette émission au profit d'investisseurs privés s'est élevé à 16 millions d'euros (19 millions de US dollars).

Le prix d'émission par ADS émise dans le cadre de l'offre aux Etats-Unis correspond à un prix d'émission de 20€ (23,26\$) par action ordinaire (sur la base du taux de change au 9 novembre 2017 de 1,1630€ par U.S. dollar). Le prix d'émission représente une décote de 9,79 % par rapport à la moyenne pondérée des volumes des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris des trois dernières séances de bourse précédant la date de fixation du prix, le 9 novembre 2017 (soit les 7, 8 et 9 novembre 2017).

Les banques garantes de l'offre globale ont exercé intégralement leur option d'acheter au même prix 702 915 ADSs et 103 189 actions ordinaires supplémentaires dans le cadre de l'offre globale. Le montant total net, après déduction des frais et dépenses estimés dus par la Société, est de 112 millions d'euros (130 millions d'U.S. dollars).

2.3 Principaux éléments opérationnels

GRASPA® en Europe (*eryaspase*)

ERYTECH a annoncé des résultats positifs dans son étude clinique de Phase IIB évaluant son produit candidat eryaspase (GRASPA®) en combinaison avec la chimiothérapie pour le traitement en seconde ligne du cancer du pancréas métastatique. Cette étude multicentrique et randomisée de Phase IIB a satisfait à ses deux principaux critères d'évaluation prédéterminés, en montrant des progrès significatifs à la fois en termes de survie sans progression (PFS) et de survie globale (OS) chez les patients traités avec eryaspase en combinaison avec une chimiothérapie.

Cette étude de Phase IIB évaluait eryaspase, de la L-asparaginase encapsulée dans des globules rouges, comme traitement de seconde ligne en combinaison avec la chimiothérapie pour des patients atteints

de cancer métastatique. Dans cette étude de 140 patients, conduite en France, eryaspase était ajoutée au traitement standard (gemcitabine ou FOLFOX), en comparaison avec le traitement standard seul, dans une randomisation 2-pour-1.

Le Groupe a également soumis à l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) un nouveau dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour eryaspase (GRASPA®) dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) en octobre 2017. La nouvelle soumission est étayée par les résultats de l'étude pivot de Phase II/III GRASPALL 2009-06 chez des enfants et des adultes en rechute de LAL, ainsi que par des données supplémentaires apportées en réponses aux points en suspens recensés par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA.

Le Groupe a lancé dans sept pays nordiques une étude initiée par des chercheurs pour évaluer eryaspase (GRASPA®) chez des patients souffrant d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). L'étude est menée en collaboration avec la Société Nordique de Pédiatrie en Hématologie et en Oncologie (NOPHO).

Une étude de Phase IIb ouverte, randomisée et multicentrique, évaluait eryaspase comme traitement de première ligne pour des patients atteints de LAM, âgés de 65 ans ou plus et non-indiqués pour un traitement intensif de chimiothérapie. Cette étude a recruté 123 patients dans 30 sites européens. Le critère principal de cette étude de preuve de concept était la survie globale (OS). Les principaux critères secondaires étaient la survie sans progression, la réponse globale et la toxicité. Cette étude a été conduite en collaboration avec Orphan Europe (groupe Recordati), le partenaire d'ERYTECH en prévision de la commercialisation de GRASPA pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de la LAM en Europe. L'étude n'a pas atteint son critère principal de survie globale (OS).

Erymethionase en Europe

Le Groupe poursuit le développement de son second candidat-médicament erymethionase reposant également sur la technologie ERYCAPS, avec comme molécule active la méthioninase.

Les résultats précliniques démontrent qu'erymethionase, qui encapsule de la méthionine gamma-lyase (MGL) dans des globules rouges grâce à la plateforme technologique ERYCAPS d'ERYTECH, représenterait une nouvelle approche thérapeutique prometteuse, à même de traiter de nombreuses indications en oncologie en s'appuyant sur le métabolisme de la méthionine. Les données précliniques d'erymethionase ont été présentées aux conférences de l'*American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium* en janvier 2017 et de l'*American Association for Cancer Research* en avril 2017.

Le développement de ce nouveau candidat-médicament fait parti du programme de recherche TEDAC et a permis de valider l'étape technique et financière n°4 qui a permis à la société de recevoir les fonds prévus au programme sous forme de subvention et d'avance remboursable.

Eryaspase aux États-Unis

La dose recommandée pour une étude pivot de Phase III a été déterminée à partir de son étude de Phase I aux États-Unis avec eryaspase dans le traitement en première ligne chez les adultes atteints de LAL.

2.4 Autres informations

Le Groupe a initié le projet de modification de son procédé de fabrication. Le projet a terminé la Phase III de son développement pour un coût sur l'exercice 2017 de 766K€ capitalisés, soit au total 1.596K€ figurant en immobilisations en cours au 31 décembre 2017.

ERYTECH a également initié en 2018 le projet de construction d'un site de production aux Etats-Unis. La recherche de site est en cours.

3. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Le Conseil d'administration du 7 janvier 2018 a attribué, au titre du plan d'actionnariat 2016 les instruments suivants :

- 40 500 AGA₂₀₁₆ aux dirigeants d'ERYTECH

Le Conseil d'administration du 7 janvier 2018 a attribué, au titre du plan d'actionnariat 2017 les instruments suivants :

- 27 000 AGA₂₀₁₇ aux dirigeants d'ERYTECH ;
- 40 500 SO₂₀₁₇ aux salariés d'ERYTECH Inc. ; et
- 40 500 BSA₂₀₁₇ à des membres indépendants.

Le Président Directeur Général sur délégation du Conseil d'administration du 27 juin 2017 a attribué le 7 janvier 2018, au titre du plan d'actionnariat 2017, les instruments suivants :

- 86 940 AGA₂₀₁₇ aux dirigeants d'ERYTECH ; et
- 56 703 SO₂₀₁₇ aux salariés d'ERYTECH Pharma Inc.

ERYTECH a mené une évaluation exhaustive afin d'identifier d'autres tumeurs solides susceptibles de répondre à un traitement avec eryaspase. Le cancer du sein triple négatif (CSTN) métastatique a ainsi été sélectionné en tant que prochaine indication afin d'élargir l'utilisation potentielle d'eryaspase à d'autres tumeurs solides. Le CSTN est une forme agressive et métaboliquement active de cancer du sein, associée à un taux élevé de métastases symptomatiques.

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.

Les comptes consolidés du Groupe pour l'exercice clos au 31 décembre 2017 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 sont établis conformément aux normes IFRS (*International Financial Reporting Standards*) publiées par l'IASB (*International Accounting Standards Board*) telles qu'adoptées par l'Union Européenne à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration qui sont applicables au 31 décembre 2017.

Ce référentiel est disponible sur le site de la Commission européenne à l'adresse suivante : (http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias/index_fr.htm).

Les méthodes comptables exposées ci-après ont été appliquées d'une façon permanente à l'ensemble des périodes présentées dans les états financiers d'Erytech, après prise en compte, ou à l'exception des nouvelles normes et interprétations décrites ci-dessous.

5.1 Nouvelles normes, amendements de normes et interprétations applicables à partir de l'exercice ouvert au 1er janvier 2017

Le groupe a adopté les normes, amendements et interprétations suivants qui sont applicables au 1^{er} janvier 2017 :

- Amendements à IAS 7 : initiative concernant les informations à fournir
- Amendements à IAS 12 comptabilisation d'actifs d'impôt différé au titre de pertes latentes ;
- Améliorations annuelles des normes IFRS (2014-2016) pour les amendements applicables au 1er janvier.

Ces nouveaux textes n'ont pas eu d'incidence significative sur les résultats et la situation financière 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 :

- IAS 40 – Transferts d'immeuble de placement
- IFRIC 22 – Transaction en monnaie étrangère et contrepartie anticipée
- IFRIC 23 – Incertitudes relatives aux traitements fiscaux

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 2017 :

- IFRS 15 – Produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients
- Clarification d'IFRS 15 – Produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients
- IFRS 9 – Instruments financiers
- Amendements à IFRS 4 – Application d'IFRS 9 et d'IFRS 4
- IFRS 16 – Contrats de location
- Améliorations annuelles des normes IFRS (2014-2016) pour les amendements applicables au 1er janvier 2018.

Le groupe n'anticipe toutefois pas d'impacts significatifs liés à l'application de ces nouveaux textes dont ceux concernant IFRS 15 relatifs aux produits des activités ordinaires tirés des contrats avec les clients.

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 frais 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 2017.

5.5 Principes de consolidation

La société ERYTECH S.A (siège social : 60 av Rockefeller, Bioparc Bat Adénine, 69008 LYON, FRANCE) détient à 100 % sa filiale ERYTECH Pharma Inc. (siège social : One main street, CAMBRIDGE, MA 02138, USA). Les états financiers du Groupe intègrent la consolidation de la filiale américaine selon la méthode de l'intégration globale.

5.6 Conversion des comptes des filiales étrangères

La devise de fonctionnement 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 fonctionnement).

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).

Le compte courant de ERYTECH SA envers sa filiale Erytech Pharma Inc est traité comme un investissement net à l'étranger ; à ce titre l'écart de change lié à ce compte courant est inscrit en autre élément du résultat global.

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. Les principales estimations faites par le Groupe lors de l'établissement des états financiers portent sur les paiements en actions (note 6.4) et sur les provisions pour coûts hospitaliers. Les coûts hospitaliers sont estimés à partir des budgets révisés des études en cours, et sur la base des échanges avec les centres hospitaliers concernés.

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 comptes à vue et des placements 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).

Le classement en équivalents de trésorerie sera possible dès lors que les autres critères sont remplis lorsque :

- il existe des options de sortie :

i) exerçables à tout moment ou au maximum tous les trois mois, et

ii) initialement prévues au contrat, et cette option de sortie est prévue systématiquement dans le contrat initial

iii) qui peuvent être exercées sans pénalité pour le déposant ni risque significatif de variation de valeur du montant de trésorerie reçu en remboursement, et

- il n'existe pas de risque de valeur lié au niveau de rémunération minimum acquise (i.e. celle obtenue en cas de sortie anticipée) car sur toute la durée et à chaque instant cette rémunération sera identique à celle obtenue d'un placement de trois mois maximum répondant à la définition d'un équivalent de trésorerie. Cela peut être le cas lorsque le taux est variable ou révisable.

Toutefois, lorsque le risque de changement de valeur ne peut être considéré comme négligeable (par le biais par exemple d'une pénalité ou d'une rémunération à taux fixe non révisable déterminé à l'initiation du contrat) alors le classement en équivalents de trésorerie est, de fait, interdit.

5.17 Provisions et passifs éventuels

Une provision est comptabilisée lorsque le Groupe a une obligation actuelle juridique ou implicite résultant d'un évènement 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 2017 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 constitue une charge d'exploitation et la charge financière de désactualisation est enregistrée dans les autres éléments du résultat global.

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 Évaluation et comptabilisation des passifs financiers

Passifs financiers au coût amortis

Les emprunts et autres passifs financiers sont évalués initialement à la juste valeur puis au coût amorti, calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif (« TIE »).

Les frais de transaction qui sont directement attribuables à l'acquisition ou à l'émission d'un passif financier viennent en diminution de ce passif financier. Ces frais sont ensuite amortis actuariellement sur la durée de vie du passif, sur la base du TIE.

Le TIE est le taux qui égalise le flux attendu des sorties de trésorerie futures à la valeur nette comptable actuelle du passif financier afin d'en déduire son coût amorti.

Passifs à la juste valeur par le compte de résultat

Les passifs à la juste valeur par le compte de résultat sont évalués à leur juste valeur.

5.19 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 actions gratuites, 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 les modèles mathématiques Black & Scholes, Cox-Ross Rubinstein et Monte-Carlo. Ces modèles permettent de tenir compte des caractéristiques du plan (prix d'exercice, période d'exercice), des données du marché lors de l'attribution (volatilité, dividendes attendus, marge de repo), d'une éventuelle condition de performance attachée aux instruments 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 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'issue 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 créance dans les comptes de bilan au 31 décembre 2017 correspond au CIR de l'exercice 2017.

Partenariat avec Orphan Europe (LAM)

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.
- Le Groupe supporte un risque de crédit considéré comme non significatif.

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.

En conséquence, la refacturation de ces coûts externes à Orphan Europe est présentée en diminution des charges correspondantes supportées par le Groupe. Il n'y a pas eu de refacturation à Orphan au titre de la LAM en 2017.

Partenariat avec Orphan Europe (NOPHO)

Ces coûts externes refacturés sont reconnus par le Groupe comme des autres produits des activités ordinaires.

Au titre de l'année 2017, le montant des coûts externes refacturés dans le cadre de ce partenariat s'élève à 177 500 euros.

5.23 Résultat financier

Les produits financiers :

- les produits d'intérêts de la trésorerie et des équivalents de trésorerie ;
- les gains de change.

Les charges financières sont constituées :

- 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) ;
et
- des autres frais payés aux banques sur les opérations financières.

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

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€)	31.12.2017	31.12.2016
Crédit d'impôt Recherche	3 187	3 347
Subventions	-	463
Autres produits	178	327
Autres produits de l'activité	3 364	4 138

Les autres produits de l'activité ont principalement été générés par le Crédit Impôt Recherche au 31 décembre 2017.

Les « Autres produits » s'élevant à 178 K€ en 2017 représentent la participation financière d'Orphan Europe dans le cadre de l'étude NOPHO. Le montant total de la participation attendue sur l'étude s'élève à 600 K€.

Les montants du Crédit Impôt Recherche et des subventions au 31 décembre 2017 sont en baisse par rapport au 31 décembre 2016. Cela s'explique pour le CIR par la baisse du volume de transactions effectuées avec des prestataires agréés au profit de prestataires internationaux non agréés. La Société perçoit des subventions au titre du projet pluriannuel TEDAC, financé par BPI France ; concernant la baisse des subventions en 2017, la Société n'a pas levé les conditions techniques et scientifiques permettant d'effectuer le tirage de subvention dans le cadre de ce programme.

6.2 Détail des charges par fonction

31/12/2017 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	2 391	1 859	532	-	148	2 539
Locations et maintenance	636	140	496	-	894	1 531
Prestations, sous-traitance et honoraires	14 175	1 423	12 407	345	2 867	17 042
Charges de personnel	7 916	2 023	5 828	66	3 688	11 604
Autres	81	20	44	17	927	1 008
Dotations nettes amortissements et provisions	263	94	169	-	266	530
Total général	25 463	5 559	19 476	428	8 791	34 254

31/12/2016 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	2 071	917	1 153	-	66	2 136
Locations et maintenance	645	161	484	-	511	1 156
Prestations, sous-traitance et honoraires	11 409	2 547	8 410	453	2 793	14 203
Charges de personnel	5 282	1 173	4 070	39	2 713	7 995
Autres	35	8	27	-	577	613
Dotations nettes amortissements et provisions	277	25	252	-	148	425
Total général	19 720	4 831	14 397	491	6 808	26 528

L'augmentation des frais de recherche et développement de +5 743 K€ est due principalement à :

- La hausse des prestations externes de 2 766 K€ liées principalement au dossier de ressoumission d'AMM, à l'étude de phase 2 dans la LAM ainsi que l'étude de phase 2 dans le cancer du pancréas ;
- La hausse des charges de personnel de 2 634 K€ (cf. note 6.3).

Les frais de structure et généraux sont en hausse de +1 983 K€ et s'expliquent principalement par :

- La hausse des charges de personnel pour 975 K€, soit +36%, à la suite des embauches (cf. note 6.3).
- La hausse des coûts de location et de maintenance pour +383 K€, soit +75% ; le développement du Groupe a eu pour effet la prise de surface de bureau supplémentaire sur le site de Lyon. Le développement de l'infrastructure en matière de systèmes d'informations explique l'augmentation des coûts de services informatique.
- La hausse des autres frais, incluant une augmentation de 325 k€ des bons de souscription et jetons de présence des administrateurs.

6.3 Frais de personnel

Les frais de personnel se ventilent comme suit :

31/12/2017 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	5 229	1 166	4 028	34	1 990	7 218
Charges sociales	1 854	578	1 259	18	1 057	2 911
Sous-total frais de personnel	7 083	1 744	5 287	52	3 046	10 129
Hors effet des rémunérations basées sur des actions						
JV des rémunérations basées sur des actions	833	279	541	13	642	1 475
Total Frais de personnel	7 916	2 023	5 828	66	3 688	11 604

31/12/2016 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	3 371	688	2 670	13	1 486	4 857
Charges sociales	1 224	350	868	6	736	1 960
Sous-total frais de personnel	4 595	1 038	3 538	19	2 222	6 817
Hors effet des rémunérations basées sur des actions						
JV des rémunérations basées sur des actions	688	136	532	19	490	1 178
Total Frais de personnel	5 282	1 173	4 070	39	2 713	7 995

La hausse des frais de personnel de 3 609 K€ s'explique par :

- La hausse des charges liées à l'attribution d'actions gratuites, de stock-options et l'étalement de la charge de BSPCE pour +297 K€
- La hausse des charges de personnel de R&D pour +2 488 K€ afin de préparer le lancement de nouvelles études cliniques de Phase II et III
- La hausse des charges de personnel des services supports (frais de structure et généraux) pour +824 K€ afin d'accompagner la forte croissance des activités opérationnelles de recherche et développement

Le personnel du Groupe est passé de 66 salariés (équivalents temps plein) à fin 2016 à 98 au 31 décembre 2017.

6.4 Paiement fondé sur des actions (IFRS 2)

Des options sur actions ou actions gratuites 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 »), d'actions gratuites de performance (« AGA ») ou de stocks options (« SO »).

6.4.1 « Plan 2014 »

Le 22 janvier 2014, le Conseil d'Administration a utilisé la délégation accordée par l'Assemblée Générale Mixte du 2 avril 2013 dans sa vingt-cinquième résolution, pour décider d'un plan d'attribution à titre gratuit de 22 500 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (appelés ci-après BSPCE₂₀₁₄) au profit des dirigeants d'Erytech (12 000 bons) et d'une catégorie de « salariés ayant le statut de cadres » non encore nominativement identifiés (10 500 bons). 3 000 BSPCE₂₀₁₄ ont ensuite été transformés en BSA₂₀₁₄.

Dans le cadre des plans BSPCE₂₀₁₄ / BSA₂₀₁₄, le Conseil d'administration du 6 mai 2016 a attribué 5 000 BSPCE₂₀₁₄ aux salariés.

Les caractéristiques du plan sont les suivantes :

Types de titres	BSPCE ₂₀₁₄	BSA ₂₀₁₄
Nombre de bons autorisés à être émis	22 500	
Nombre de bons attribués	19 500	3 000
Nombre de bons exercés	1 500	100
Nombre de bons devenus caducs	1 090	-
Date du Conseil d'Administration	22-janv-14 et 6 mai 2016	
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 en une fois dès leur date d'acquisition. Les bons non exercés au 22 janvier 2024 deviendront caducs de plein droit.	
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites	198 100	

En cas de départ du Groupe d'un bénéficiaire, pour quelque cause que ce soit, ledit bénéficiaire conservera les BSPCE₂₀₁₄ qu'il aura souscrits avant son départ. En revanche, en cas de départ du Groupe d'un bénéficiaire, pour quelque raison que ce soit, préalablement à la souscription des BSPCE₂₀₁₄ auxquels il a droit, les BSPCE₂₀₁₄ seront caducs à son encontre. Dans cette hypothèse, les BSPCE₂₀₁₄ non souscrits pourront être réalloués à d'autres bénéficiaires d'une même catégorie et/ou remplaçant la personne ayant quitté la Société.

En tout état de cause, les BSPCE₂₀₁₄ non exercés au 22 janvier 2024 deviendront caducs de plein droit.

Concernant les dirigeants, il a été considéré qu'il y avait attribution au sens d'IFRS 2 de l'intégralité des 12 000 bons en date du 22 janvier 2014. Le fait que les dirigeants ne pourront souscrire à ces bons qu'à hauteur d'un tiers chaque année constitue une condition de service. Autrement dit, ces bons font l'objet d'une période d'acquisition graduelle sur 3 ans.

Le Conseil d'Administration réuni le 6 mai 2016 a attribué 5 000 BSPCE supplémentaires à 21 salariés cadres, conformément au Plan 2014.

Conformément à IFRS2, la Société a effectué une valorisation de ces 5 000 BSPCE₂₀₁₄ attribués à ces personnes avec le modèle d'évaluation de Black&Scholes.

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

- Taux sans risque : -0,18 % à -0,11 % en fonction des tranches (en fonction de la courbe des taux d'obligations d'Etat zéro-coupon) ;
- Prix du sous-jacent : 24,75 € correspondant au cours de bourse à la date du conseil d'administration

- Dividendes attendus : zéro ;
- Volatilité : 21,25 % à 22,27 % basée sur les volatilités historiques observées sur l'indice NextBiotech ;
- Maturité attendue : 5 à 5,51 ans en fonction des tranches d'attribution.

Ainsi la juste valeur du plan d'un montant de 636 K€ a été comptabilisée graduellement sur une période de 2 ans en conformité avec IFRS2. Une charge a été comptabilisée à ce titre en charges de personnel au 31 décembre 2017 pour un montant de 245 K€ et réparties en coûts de personnel R&D pour 165 K € et en coûts de personnel G&A pour 81 K€.

6.4.2 « Plan 2016 »

Le 3 octobre 2016, le Conseil d'Administration a utilisé les délégations accordées par l'Assemblée Générale Mixte du 24 juin 2016 dans ses vingt-huitième, vingt-neuvième et trentième résolutions, pour décider d'un plan d'attribution à titre gratuit de 111 261 actions gratuites (appelés ci-après AGA) au profit des dirigeants et salariés d'ERYTECH S.A, 44 499 stock-options (appelés ci-après SO) au profit des salariés de la filiale américaine ERYTECH Pharma Inc et 45 000 bons de souscriptions en actions (appelés ci-après BSA) au profit des administrateurs indépendants.

Le 8 janvier 2018, le Conseil d'administration et le Président Directeur Général ont utilisé les délégations susmentionnées pour décider d'attribuer 15 000 AGA au profit des dirigeants et salariés d'ERYTECH S.A ,3 000 SO au profit des salariés de la filiale américaine ERYTECH Pharma Inc. et 15 000 BSA au profit d'une administratrice indépendante.

Le 27 juin 2017, le Conseil d'administration et le Président Directeur Général ont utilisé les délégations susmentionnées pour décider d'attribuer 8 652 AGA au profit des dirigeants et salariés d'ERYTECH S.A et 18 000 SO au profit des salariés de la filiale américaine ERYTECH Pharma Inc.

Le 03 octobre 2017, le Président Directeur Général a utilisé les délégations susmentionnées pour décider d'attribuer 16 650 AGA au profit des dirigeants et salariés d'ERYTECH S.A et 30 000 SO au profit des salariés de la filiale américaine ERYTECH Pharma Inc.

Les caractéristiques du plan sont les suivantes :

Types de titres	AGA ₂₀₁₆	SO ₂₀₁₆	BSA ₂₀₁₆
Nombre d'actions autorisées à être émises	350 000		
Nombre d'actions / stock-options / bons attribués	151 563	95 499	60 000
Dates du Conseil d'Administration	03-oct-16 8-janv-17 27-juin-17 03-oct-17	03-oct-16 8-janv-17 27-juin-17 03-oct-17	03-oct-16 8-janv-17 27-juin-17 03-oct-17
Nombre de tranches	3	2	2
Périodes d'acquisition	Tranche 1 : 1 an Tranche 2 : 2 ans	Tranche 1 : 2 ans Tranche 2 : 3 ans	Tranche 1 : 1 an Tranche 2 : 2 ans

Types de titres	AGA ₂₀₁₆	SO ₂₀₁₆	BSA ₂₀₁₆
	Tranche 3 : 3 ans		
Conditions générales de conservation	Tranche 1 : 1 an Tranche 2 et 3 : NA	NA	NA
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites	142 972	95 499	60 000

Conformément à IFRS 2, Erytech a procédé à la valorisation des instruments attribués aux dirigeants et salariés, et pour ce faire, a utilisé le modèle de valorisation de Monte-Carlo (pour les AGA), de Black & Scholes (pour les SO) et de Cox-Ross-Rubinstein (pour les BSA).

Attribution de 111 261 AGA (actions gratuites à conditions de performance) du 3 octobre 2016

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des AGA₂₀₁₆ attribués aux dirigeants et salariés sont :

- Prix du sous-jacent : 18,52 € correspondant au cours de bourse à la date du conseil d'administration.
- Dividendes attendus : zéro ;
- Taux d'attrition : zéro ;
- Volatilité : 45 % basée sur les volatilités historiques observées sur le cours ERYP ;
- Marge de repo : 5 % ;
- Maturité : 3 ans.
- Critère de performance : la progression du cours de l'action entre la date d'attribution et la date d'acquisition de la tranche :
 - ERYP2017: moyenne des cours de clôture des 40 jours qui précèdent la date d'attribution, soit 24.48 €
 - ERYPi: moyenne des cours de clôture des 40 jours qui précèdent la date d'acquisition
 - TRi: $ERYPi / ERYP2017 - 1$
 - •Si $TRSi \leq 0\%$ aucune action attribuée n'est acquise
 - •Si $TRSi > 100\%$ toutes les actions attribuées sont acquises
 - •Si $0\% < TRSi < 100\%$ les actions attribuées sont acquises en proportion de TRS.

La juste valeur a été évaluée à 974 K€. Une charge a été comptabilisée à ce titre en charges de personnel au 31 décembre 2017 et affectée en coûts de personnel R&D pour 217 K€ et en coûts de personnel administratif pour 316 K€.

Attribution de 44 499 SO (stocks option) du 3 octobre 2016

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des SO₂₀₁₆ attribués aux salariés sont :

- Prix d'exercice : 18,52€
- Prix du sous-jacent : 18,52 € correspondant au cours de bourse à la date du conseil d'administration.
- Dividendes attendus : zéro ;
- Taux d'attrition : zéro ;
- Volatilité : 45 % basée sur les volatilités historiques observées sur le titre ERYP ;
- Marge de repo : 5 % ;
- Maturité : 3 ans.

La juste valeur du plan a été évaluée à 202 K€. Une charge a été comptabilisée à ce titre en charges de personnel au 31 décembre 2017 et affectées en coûts de personnel R&D pour 90 K€.

Attribution de 45 000 BSA du 3 octobre 2016

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des BSA₂₀₁₆ attribués aux administrateurs sont :

- Prix d'exercice : 18,52€
- Prix du sous-jacent : 18,52 € correspondant au cours de bourse à la date du conseil d'administration.
- Dividendes attendus : zéro ;
- Taux d'attrition : zéro ;
- Volatilité : 45 % basée sur les volatilités historiques observées sur le titre ERYP ;
- Marge de repo : 5 %.

La juste valeur du plan a été évaluée à 198 K€. Une charge sera comptabilisée graduellement sur une période de 2 ans conformément à IFRS2. Une charge de 37 K€ a été comptabilisée au 31 décembre 2016 et affectée en frais de structure et généraux.

Attribution de 16 650 AGA (actions gratuites) du 3 octobre 2017

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des AGA₂₀₁₆ attribués aux dirigeants et salariés sont :

- Prix du sous-jacent : 24,48 € à la moyenne des 40 derniers cours à la veille du conseil d'administration.
- Dividendes attendus : zéro ;
- Taux d'attrition : zéro ;
- Volatilité : 48 % basée sur les volatilités historiques observées sur le cours ERYP ;
- Marge de repo : 5 % ;
- Maturité : 3 ans.

La juste valeur a été évaluée à 180 K€. Une charge a été comptabilisée à ce titre en charges de personnel au 31 décembre 2017 et affectée en coûts de personnel R&D pour 22 K€ et en coûts de personnel administratif pour 5 K€.

Attribution de 30 000 SO (stocks option) du 3 octobre 2017

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des SO₂₀₁₆ attribués aux salariés sont :

- Prix d'exercice : 23,59 €
- Prix du sous-jacent : 24,70 € correspondant au cours de bourse à la date du conseil d'administration.
- Dividendes attendus : zéro ;
- Taux d'attrition : zéro ;
- Volatilité : 48 % basée sur les volatilités historiques observées sur le titre ERYP ;
- Marge de repo : 5 % ;
- Maturité : 3 ans.

La juste valeur du plan a été évaluée à 208 K€. Une charge a été comptabilisée à ce titre en charges de personnel au 31 décembre 2017 et affectées en coûts de personnel R&D pour 9 K€ et en coûts de personnel administratif pour 14 K€.

Le 27 juin 2017, le Conseil d'Administration a utilisé les délégations accordées par l'Assemblée Générale Mixte du 27 juin 2017 dans ses trente cinquième résolution à trente-septième résolution, pour décider d'un plan d'attribution à titre gratuit de 74 475 actions gratuites (appelés ci-après AGA) au profit des dirigeants et salariés d'ERYTECH S.A, 22 200 stock-options (appelés ci-après SO) au

profit des salariés de la filiale américaine ERYTECH Pharma Inc et 55 000 bons de souscriptions en actions (appelés ci-après BSA) au profit des administrateurs indépendants.

6.4.3 « Plan 2017 »

Les caractéristiques du plan sont les suivantes :

Types de titres	AGA ₂₀₁₇	SO ₂₀₁₇	BSA ₂₀₁₇
Nombre d'actions autorisées à être émises	420 000		
Nombre d'actions / stock-options / bons attribués	74 475	22 200	55 000
Date du Conseil d'Administration	27-juin-17	27-juin-17	27-juin-17
Nombre de tranches	3	2	3
Périodes d'acquisition	Tranche 1 : 1 an Tranche 2 : 2 ans Tranche 3 : 3 ans	Tranche 1 : 2 ans Tranche 2 : 3 ans	Tranche 1 : 1 an Tranche 2 : 2 ans Tranche 3 : 3 ans
Conditions générales de conservation	NA	NA	NA
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites	74 475	22 200	55 000

Conformément à IFRS 2, Erytech a procédé à la valorisation des instruments attribués aux dirigeants et salariés, et pour ce faire, a utilisé le modèle de valorisation de Monte-Carlo (pour les AGA), de Black & Scholes (pour les SO) et de Cox-Ross-Rubinstein (pour les BSA).

Attribution de 74 475 AGA (actions gratuites) du 27 juin 2017

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des AGA₂₀₁₇ attribuées aux dirigeants et salariés sont :

- Prix du sous-jacent : 26,47 € correspondant à la moyenne des 40 derniers cours à la veille du conseil d'administration.
- Dividendes attendus : zéro ;
- Taux d'attrition : zéro ;
- Volatilité : 48 % basée sur les volatilités historiques observées sur le cours ERYP ;
- Marge de repo : 5 % ;
- Maturité : 3 ans.
- Critère de performance : la progression du cours de l'action entre la date d'attribution et la date d'acquisition de la tranche :

ERYP2017: moyenne des cours de clôture des 40 jours qui précèdent la date d'attribution, soit 24.48 €

ERYPi: moyenne des cours de clôture des 40 jours qui précèdent la date d'acquisition

TRi: $ERYPi/ERYP2017-1$

- Si $TRSi \leq 0\%$ aucune action attribuée n'est acquise
- Si $TRSi > 100\%$ toutes les actions attribuées sont acquises
- Si $0\% < TRSi < 100\%$ les actions attribuées sont acquises en proportion de TRS

La juste valeur a été évaluée à 1 081 K€. Une charge a été comptabilisée à ce titre en charges de personnel au 31 décembre 2017 et affectée en coûts de personnel R&D pour 180 K€ et en coûts de personnel administratif pour 168 K€.

Attribution de 22 200 SO (stocks option) du 27 juin 2017

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des SO₂₀₁₇ attribués aux salariés sont :

- Prix d'exercice : 28,25 €
- Prix du sous-jacent : 28,25 € correspondant au cours de bourse à la date du conseil d'administration.
- Dividendes attendus : zéro ;
- Taux d'attrition : zéro ;
- Volatilité : 48 % basée sur les volatilités historiques observées sur le titre ERYP ;
- Marge de repo : 5 % ;
- Maturité : 3 ans.

La juste valeur du plan a été évaluée à 308 K€. Une charge a été comptabilisée à ce titre en charges de personnel au 31 décembre 2017 et affectées en coûts de personnel R&D pour 50 K€ et en coûts de personnel administratif pour 15 K€.

Attribution de 55 000 BSA du 27 juin 2017

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des BSA₂₀₁₇ attribués aux administrateurs sont :

- Prix d'exercice : 26,47 €
- Prix du sous-jacent : 26,47 € correspondant à la moyenne des 40 derniers cours à la veille du conseil d'administration.
- Dividendes attendus : zéro ;

- Taux d'attrition : zéro ;
- Volatilité : 48 % basée sur les volatilités historiques observées sur le titre ERYP ;
- Marge de repo : 5 % ;
- Maturité : 3 ans.

La juste valeur du plan a été évaluée à 394 K€. Une charge sera comptabilisée graduellement sur une période de 2 ans conformément à IFRS2. Une charge de 165 K€ a été comptabilisée au 31 décembre 2017 et affectée en autres frais de structure et généraux.

Détail des paiements fondés sur des actions

Nom du plan	Montant au CR en K€ au 31.12.17	dont Salariés	dont Direction	dont Administrateurs
Attribution de BSPCE le 6 mai 2016	138	94	44	-
Attribution d'AGAP le 3 octobre 2016	533	250	283	-
Attribution de SO le 3 octobre 2016	90	45	44	-
Attribution de BSA le 3 octobre 2016	126	-	-	126
Attribution d'AGAP le 7 janvier 2017	92	-	92	-
Attribution de SO le 7 janvier 2017	46	46	-	-
Attribution de BSA le 7 janvier 2017	10	-	-	10
Total allocation du 10.2016	1 033	435	463	135
Attribution de BSPCE le 22 janvier 2014	7	-	7	-
Attribution de BSPCE le 1 septembre 2015	51	-	51	-
Attribution de BSA le 23 juin 2015	50	-	50	-
Total allocation 2014	108	-	108	-
Attribution d'AGAP le 26 juin 2017	348	156	192	-
Attribution de SO le 26 juin 2017	65	44	21	-
Attribution de BSA le 26 juin 2017	165	-	-	165
Total allocation du 06.2017	578	200	213	165
Attribution d'AGAP le 3 octobre 2017	27	27	-	-
Attribution de SO le 3 octobre 2017	23	23	-	-
Total allocation du 10.2017	49	49	-	-
TOTAL CHARGE IFRS 2	1 769	685	784	300

Nom du plan	Montant au CR en K€ au 31.12.16	dont Salariés	dont Direction	dont Administrateurs
Attribution de BSPCE le 6 mai 2016	498	339	159	
Attribution d'AGAP le 3 octobre 2016	151	71	80	-
Attribution de SO le 3 octobre 2016	22	11	11	-
Attribution de BSA le 3 octobre 2016	37	-	-	37
Attribution d'AGAP le 7 janvier 2017	-	-	-	-
Attribution de SO le 7 janvier 2017	-	-	-	-
Attribution de BSA le 7 janvier 2017	-	-	-	-
Total allocation du 10.2016	708	421	251	37
Attribution de BSPCE le 22 janvier 2014	21	-	21	-
Attribution de BSPCE le 1 septembre 2015	261	-	261	-
Attribution de BSA le 23 juin 2015	187	-	187	-
Total allocation 2014	469	-	469	-
Attribution d'AGAP le 26 juin 2017	-	-	-	-
Attribution de SO le 26 juin 2017	-	-	-	-
Attribution de BSA le 26 juin 2017	-	-	-	-
Total allocation du 06.2017	-	-	-	-
Attribution d'AGAP le 3 octobre 2017	-	-	-	-
Attribution de SO le 3 octobre 2017	-	-	-	-
Total allocation du 10.2017	-	-	-	-
TOTAL CHARGE IFRS 2	1 178	421	720	37

Nom du plan	Montant au CR en K€ au 31.12.16	dont Salariés	dont Direction	dont Administrateurs
Attribution d'AGAP le 3 octobre 2016	151	71	80	-
Attribution de SO le 3 octobre 2016	22	11	11	-
Attribution de BSA le 3 octobre 2016	37	-	-	37
Attribution d'AGAP le 7 janvier 2017	-	-	-	-
Attribution de SO le 7 janvier 2017	-	-	-	-
Attribution de BSA le 7 janvier 2017	-	-	-	-
Total plan 10.2016	210	82	91	37
Attribution de BSPCE le 6 mai 2016	498	339	159	
Attribution de BSPCE le 22 janvier 2014	21	-	21	-
Attribution de BSPCE le 1 septembre 2015	261	-	261	-
Attribution de BSA le 23 juin 2015	187	-	187	-
Total plan 2014	968	339	629	-
Attribution d'AGAP le 26 juin 2017	-	-	-	-
Attribution de SO le 26 juin 2017	-	-	-	-
Attribution de BSA le 26 juin 2017	-	-	-	-
Total plan 06.2017	-	-	-	-
Attribution d'AGAP le 3 octobre 2017	-	-	-	-
Attribution de SO le 3 octobre 2017	-	-	-	-
Total plan 10.2017	-	-	-	-
TOTAL CHARGE IFRS 2	1 178	421	720	37

6.5 Dotation nette aux amortissements et provisions

en K€	31.12.2017	31.12.2016
Frais de recherche et développement	94	25
Etudes Cliniques	169	252
Frais de structure et généraux	266	148
Total dotation nette aux amortissements et aux provisions	530	425

6.6 Résultat financier

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.

(en K€)	31.12.2017	31.12.2016
Interêts sur crédits-bails	(8)	(4)
Interêts sur emprunts	(7)	
Charges financières	(3 168)	(66)
Charges financières	(3 183)	(70)
Revenus des dépôts et autres comptes à termes	539	558
Autres produits & charges financières	539	558
Total Produits (Charges)	(2 644)	488

Les charges financières ont augmenté significativement de 3 113 K€ au 31 décembre 2017. Les charges financières correspondent principalement à la réévaluation du compte bancaire en USD au 31 décembre 2017. L'impact en charges financières traduit la différence de taux entre le taux à la date de l'introduction en bourse au Etats-Unis (1€ = 1.1630 \$ le 9 novembre 2017) et le taux de clôture (1€ = 1,1993 \$ au 31 décembre 2017).

6.7 Impôts sur le résultat

Preuve d'impôt

en K€	31.12.2017	31.12.2016
Résultat avant impôt	(33 533)	(21 902)
Produit d'impôt théorique	11 545	7 541
Déficit de l'exercice non activé	(12 088)	(8 303)
Activation IDA	17	
Non imposition CICE	34	24
Crédits d'impôts	1 097	1 144
Impact du retraitement IFRS 2	(592)	(398)
Différence de taux d'imposition		(51)
Différences permanentes	(10)	
Autres différences		33
(Charge) / Produit d'impôt effective	3	(10)

Les déficits reportables ont été activés uniquement à hauteur des impôts différés passifs. Le taux d'imposition retenu est de 34,43% pour la part du résultat réalisé France et 36% pour la part du résultat réalisé aux Etats-Unis. La preuve d'impôt a été calculée selon le taux français.

7 NOTES RELATIVES A L'ETAT DE LA SITUATION FINANCIERE CONSOLIDEE

7.1 Immobilisations incorporelles

en K€	31.12.2016	Acquisitions/ Dotations aux amort.	Cessions	31.12.2017
Autres immobilisations incorporelles				
Brut	209	25	-	234
Amortissement et dépréciation	(152)	(29)	-	(180)
Valeur nette comptable	57	(4)		53

7.2 Immobilisations corporelles

en K€	31.12.2016	Acquisitions / dotation aux amort.	Cessions / Transferts	31.12.2017
Biens financés par crédit bail				
Matériel de laboratoire				
Brut	974			974
Amortissement et dépréciation	(882)	(48)		(930)
Valeur nette comptable	92	(48)		44
Matériel de bureau et informatique				
Brut	118			118
Amortissement et dépréciation	(7)	(39)		(47)
Valeur nette comptable	111	(39)		72
Biens non financés par crédit bail				
Installations techniques, matériel et outillage				
Brut	850	270		1 121
Amortissement et dépréciation	(523)	(118)		(641)
Valeur nette comptable	327	153		480
Installations générales et aménagements divers				
Brut	1 466	389		1 855
Amortissement et dépréciation	(909)	(207)		(1 116)
Valeur nette comptable	558	182		739
Matériel de bureau et informatique				
Brut	413	137		550
Amortissement et dépréciation	(118)	(90)		(208)
Valeur nette comptable	295	47		342
Immobilisations en cours	862	868		1 730
TOTAL GENERAL				
Brut	4 684	1 664	-	6 349
Amortissement et dépréciation	(2 439)	(503)	-	(2 942)
Valeur nette comptable	2 245	1 161	-	3 407

7.3 Actifs financiers non courants

en K€	31.12.2017	31.12.2016
Dépôts et cautionnements	234	132
Total autres actifs financiers non courants	234	132

7.4 Stocks

en K€	31.12.2017	31.12.2016
Stocks production	104	71
Stocks laboratoire	72	74
Total stocks	176	145

7.5 Comptes clients et comptes rattachés

(en K€)	31.12.2017	31.12.2016
Créances	76	218
Créances et comptes rattachés	76	218

Les créances clients correspondent principalement aux créances détenues sur Orphan Europe au titre de la refacturation de l'étude clinique NOPHO pour 76 K€.

7.6 Autres actifs courants

en K€	31.12.2017	31.12.2016
Crédit d'impôt recherche	3 326	3 321
Créances fiscales (TVA...) et autres créances	1 114	863
Actionnaires - Apports en numéraire	23	-
Charges constatées d'avance	1 327	339
Autres actifs courants	5 791	4 524

Les CIR 2016 a été encaissés au cours de l'exercice 2017. Le montant du CIR dans les comptes clos au 31 décembre 2017 correspond à celui comptabilisé au titre de l'exercice 2017.

Les charges constatées d'avance correspondent principalement au loyer du premier trimestre 2018 l'assurance D&O pour 373 K€ ainsi qu'une réservation d'asparaginase auprès de MEDAC pour 570 K€ (facturée en 2017 et réglée en 2018).

7.7 Trésorerie et équivalents de trésorerie

en K€	31.12.2017	31.12.2016
Trésorerie et équivalents de trésorerie	185 525	37 646
Découverts bancaires	(11)	
Trésorerie nette	185 514	37 646

La trésorerie est composée des éléments suivants :

- Au 31.12.2017 :
 - 174 525 K€ de comptes courants,

- 11 000 K€ de comptes à termes, avec pour échéances le 1^{er} janvier 2019, mais remboursables par anticipation sans pénalités sous respect d'un préavis de 32 jours.
- Au 31.12.2016 :
- 10 646 K€ de comptes courants,
 - 27 000 K€ de comptes à termes, d'échéances de 1 mois à 3 ans, mais disponibles sans pénalités sous respect d'un préavis de 32 jours.

7.8 Capitaux propres

Au 31 décembre 2016, le capital de la Société-Mère se décomposait de 8 732 648 actions, entièrement libérées, d'un montant nominal de 0,1 euro.

Suite à une nouvelle levée de fonds sur le marché Euronext en avril 2017, l'introduction en bourse sur le Nasdaq US en novembre 2017 ainsi que l'exercice de bons de souscriptions et l'attribution d'actions gratuites, le capital a été porté à 17 937 559 actions d'un nominal de 0,1 euro.

	Nombre d'actions
Nombre d'actions au 31 décembre 2016	8 732 648
Exercice de bons de souscriptions	17 200
Emission d'actions nouvelles gratuites	7 574
Emission d'ADS sur US Nasdaq	5 389 021
Emission des actions nouvelles sur Euronext	3 791 116
Nombre d'actions au 31 décembre 2017	17 937 559

Les frais d'émission des nouveaux titres sur le marché réglementé, d'un montant de 16 722 K€, ont été imputés sur la Prime d'Emission.

Il s'agit principalement des commissions bancaires et des honoraires d'avocats et de commissaires aux comptes.

La Société ERYTECH a également conservé dans son portefeuille de titres les 2 500 actions en auto-détention. Ces actions seront destinées à une annulation future.

Résultat de base par action et résultat dilué par action

en K€	31.12.2017	31.12.2016
Résultat net	(33 530)	(21 913)
Nombre d'actions pondéré de la période	11 370 557	7 983 642
Résultat de base par action	(2,95)	(2,74)
Résultat dilué par action	(2,95)	(2,74)

Au 31 décembre 2017, les 865 760 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€	31.12.2017	31.12.2016
Provisions IDR	214	163
Autres provisions	-	-
Provisions	214	163

Le régime applicable chez ERYTECH 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.

Les hypothèses de calcul pour l'évaluation de la provision concernant les salariés sont les suivantes :

	31.12.2017	31.12.2016
Taux d'actualisation	1,30%	1,36%
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 31.12.2017						
Provision IDR	163	-	8	59	-	214
Provision pour litiges	-	-	-	-	-	-
Provision pour pertes de change	-	-	-	-	-	-
Solde net à la clôture	163	-	8	59	-	214
Période du 01.01 au 31.12.2016						
Provision IDR	100	30	33	-	-	163
Provision pour litiges	81	-	-	-	81	-
Solde net à la clôture	181	30	33	-	81	163

* Les « Autres mouvements » correspondent aux écarts actuariels comptabilisés.

7.10 Endettement

Endettement par nature

en K€	31.12.2017	31.12.2016
Dettes financières liées aux crédits bails	117	204
Avances conditionnées	1 182	1 182
Emprunts	1 534	1 480
Solde créditeur de banque	11	
Dettes financières	2 843	2 865

Endettement par maturité

en K€	31.12.2017		TOTAL
	Montants dus		
	A moins d'un an	A plus d'un an	
Emprunts	735	799	1 534
Avances conditionnées	-	1 182	1 182
Dettes financières liées aux crédits bails	79	39	117
Obligations convertibles			
Découverts bancaires	11		11
Total emprunts	824	2 019	2 843

en K€	31.12.2016		TOTAL
	Montants dus		
	A moins d'un an	A plus d'un an	
Emprunts		1 480	1 480
Avances conditionnées	-	1 182	1 182
Dettes financières liées aux crédits bails	50	154	204
Obligations convertibles			-
Découverts bancaires			
Total emprunts	50	2 816	2 865

La société a obtenu un emprunt d'un montant de 1 900 000 € auprès de la Société Générale, remboursable sur 36 mois au taux de 0,40 % l'an, afin de financer ses investissements.

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'État. Ces subventions sont étalées sur la durée estimée des projets financés par ces avances.

La part à plus d'un an des avances conditionnées est enregistrée en dettes financières part non courante, tandis que la part à moins d'un an est enregistrée en dettes financières part courante.

Depuis sa création, 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 ».

Le remboursement de cette avance conditionnée s'est terminé le 30/06/2016 suite au remboursement de 260 000 €.

Au 31 décembre 2017, toutes les échéances ont été remboursées.

▪ **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 ».

Au 31 décembre 2017, toutes les échéances ont été remboursées.

▪ **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
- au 31 décembre 2017, la Société a atteint l'étape clef n°5 ; elle a perçu à cette date 1 181 K€ d'avances remboursables et 1 455 K€ de subventions cumulées (aucune subvention et pas d'avances remboursables perçues en 2017).

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€	31.12.2017	31.12.2016
Autres passifs courants		
Dettes fiscales et sociales	2 706	1 465
Produits constatés d'avance	-	-
Autres dettes	-	-
Autres passifs courants	2 706	1 465

La hausse des « autres passifs courants » correspond principalement à la hausse des provisions pour primes et des charges sociales sur primes. Elles sont liées à l'évolution de la masse salariale entre 2016 et 2017 ainsi qu'à l'atteinte des objectifs « société » en 2017.

7.12 Dettes fournisseurs et comptes rattachés

en K€	31.12.2017	31.12.2016
Fournisseurs France	2 335	2 802
Fournisseurs étrangers	2 631	745
Fournisseurs - FNP	3 211	1 292
Fournisseurs débiteurs	(101)	(7)
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	8 076	4 832

Les dettes fournisseurs ont augmenté de +3 244 K€ au 31 décembre 2017 dont 1 919 K€ de factures non parvenues. L'augmentation de la dette fournisseur correspond à l'accroissement des activités de recherche et développement en 2017.

7.13 Parties liées

Les parties liées comprennent le directeur général Gil Beyen et les membres du comité exécutif (cinq membres) ainsi que les membres du Conseil d'Administration (6 administrateurs).

La rémunération des parties liées au cours de l'exercice 2017 comprend 2 402 k€ de rémunération et 1 120 k€ de charge relative aux paiements fondés sur des actions (cf. 6.4).

En milliers d'euros	2017			2016		
	Rémunérations et avantages en nature	Provision indemnité de départ à la retraite	Paiements fondés sur des actions	Rémunérations et avantages en nature	Provision indemnité de départ à la retraite	Paiements fondés sur des actions
Mandataire sociaux	654	19	306	498	15	226
Comité exécutif	1 519	25	478	818	10	495
Administrateurs	229	-	336	184	-	37
Total	2 402	44	1 120	1 500	25	758

Le Groupe n'a pas d'autres parties liées.

7.14 Instruments financiers inscrits au bilan et effet sur le résultat

31/12/2017 en K€		Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti	Juste valeur
Actifs financiers non courants	(1)	234		234		234
Clients et comptes rattachés	(1)	76		76		76
Autres actifs courants	(1)	5 790		5 790		5 790
Trésorerie et équivalents de trésorerie	(2)	185 525	185 525			185 525
Total actifs financiers		191 626	185 525	6 100	-	191 626
Passifs financiers, part à plus d'un an	(1)	2 019			2 019	2 019
Passifs financiers, part à moins d'un an	(1)	824			824	824
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	(1)	8 076			8 076	8 076
Total passifs financiers		10 919	-	-	10 919	10 919
31/12/2016 en K€						
Actifs financiers non courants	(1)	132		132		132
Clients et comptes rattachés	(1)	218		218		218
Autres actifs courants	(1)	4 524		4 524		4 524
Trésorerie et équivalents de trésorerie	(2)	37 646	37 646			37 646
Total actifs financiers		42 520	37 646	4 874	-	42 520
Passifs financiers, part à plus d'un an	(1)	2 816			2 816	2 816
Passifs financiers, part à moins d'un an	(1)	50			50	50
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	(1)	4 832			4 832	4 832
Total passifs financiers		7 697	-	-	7 697	7 697

(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 30 % 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 Developement* », consultants pour élaboration d'essais cliniques aux États-Unis, collaborations diverses autour de tests et de projets cliniques aux États-Unis).

À 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 11 620 K\$ lors de l'exercice comptable 2017. Soit 10 290 K€ au taux moyen de 1,1293.

Une variation de taux de 1 % représenterait dans les comptes au 31/12 : 102 K€

Une variation de taux de 5 % représenterait dans les comptes au 31/12 : 490 K€

Une variation de taux de 10 % représenterait dans les comptes au 31/12 : 935 K€

Le solde du compte bancaire en USD s'élève à 113 385 K\$ au 31 décembre 2017.

Une variation de taux de 1 % représenterait dans les comptes au 31/12 : 936 K€

Une variation de taux de 5 % représenterait dans les comptes au 31/12 : 4 502 K€

Une variation de taux de 10 % représenterait dans les comptes au 31/12 : 8 595 K€

La parité EUR / USD s'est fortement apprécié en fin de période pour atteindre 1,1993 \$ pour 1 € au 31 décembre 2017.

Les écarts de change sont significatifs sur la période 2017.

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 -25 millions d'euros au 31 décembre 2017 et -18 millions d'euros au 31 décembre 2016.

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 les opérations renouvelées en 2014, 2015, 2016 et 2017, ainsi que l'augmentation de capital liée à l'introduction en bourse sur le Nasdaq en novembre 2017 permettent au Groupe d'assurer sa continuité d'exploitation pour au moins vingt-quatre mois.

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

en K€	31.12.2017			
	Valeur comptable	Flux de trésorerie contractuels		
		Total	A moins d'1 an	1 an à 5 ans
Emprunts	1 534	(1 534)	(735)	(799)
Avances conditionnées	1 182	(1 182)	-	(1 182)
Dettes financières liées aux crédits bails	117	(117)	(79)	(39)
Obligations convertibles				
Découverts bancaires	11	(11)	(11)	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	8 076	(8 076)	(8 076)	
Total	10 920	(10 920)	(8 900)	(2 020)

en K€	31.12.2016			
	Valeur comptable	Flux de trésorerie contractuels		
		Total	A moins d'1 an	1 an à 5 ans
Emprunts	1 480	(1 480)		(1 480)
Avances conditionnées	1 182	(1 182)	-	(1 182)
Dettes financières liées aux crédits bails	204	(149)	(59)	(91)
Obligations convertibles				
Découverts bancaires				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 832	(4 832)	(4 832)	
Total	7 697	(7 644)	(4 891)	(2 753)

Le Groupe a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et il considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir. La trésorerie disponible au 31 décembre 2017 s'élève à 185,5 millions d'euros.

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 a un impact direct sur le taux de retour sur investissement et les flux de trésorerie générés.

Le Groupe a ouvert un emprunt auprès de la Société Générale pour un montant de 1,9 M intégralement versés au 31 décembre 2017 ; le remboursement de cet emprunt n'est pas soumis au risque de taux. 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 2017. 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

Les engagements hors bilan au titre des locations simples s'élèvent à 726 K€ et correspondent essentiellement à la location des bâtiments. Les échéances de ces charges sont les suivantes :

Inférieures à 1 an : 484 K€

Comprises entre 1 an et 5 ans : 242 K€

Supérieures à 5 ans : 0 K€

10 HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Sur l'exercice 2017, les honoraires du commissaire aux comptes s'élèvent à :

	KPMG	RSM	Total
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés	211	136	347
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du Commissaire aux comptes	30	35	65
Services autres que la certification des comptes : - Travaux relatifs à l'IPO Nasdaq	254	0	254
Total	495	170	665

5.4 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDES ETABLIS EN NORMES IFRS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2017

Erytech Pharma S.A.

Siège social : 60, avenue Rockefeller - Bâtiment Adénine - 69008 Lyon

Capital social : €.1.794.003,50

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2017

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société Erytech Pharma S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2017, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} janvier 2017 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L.823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

Présentation de la trésorerie et des équivalents de trésorerie

Notes 5.16 et 7.7 de l'annexe

Risque identifié

Du fait des opérations d'appel au marché intervenues pendant l'exercice, la trésorerie et les équivalents de trésorerie figurent au bilan consolidé au 31 décembre 2017 pour un montant net de 185.525 milliers d'euros et représentent 95% du total du bilan consolidé.

La direction détermine à la clôture si les éléments de trésorerie et de placements détenus respectent les critères de classification de ces actifs en trésorerie et équivalents de trésorerie tels que décrits dans la note 5.16 de l'annexe.

Le niveau de trésorerie étant un indicateur clé en termes de communication financière pour les sociétés de biotechnologies et l'analyse des critères de classification des éléments de trésorerie et des placements détenus faisant appel au jugement de la direction, nous avons considéré cette classification comme un point clé de l'audit.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

Nos travaux ont consisté à prendre connaissance de l'analyse menée par le groupe sur l'application des critères de classification en trésorerie et équivalents de trésorerie et à analyser les conditions générales et particulières applicables aux placements souscrits par la société afin d'apprécier le respect de ces critères.

Classification des charges entre frais de recherche et développement et frais de structure et généraux dans l'état du résultat net consolidé

Notes 6 et 6.2 à 6.5 de l'annexe

Risque identifié

Le groupe a défini analytiquement les fonctions « frais de recherche et développement » et « frais généraux et de structure » tel qu'indiqué en note 6 de l'annexe. L'ensemble des dépenses de personnel, d'investissements, d'achats et autres achats et charges externes sont affectées à ces fonctions. Les frais

de recherche et développement et les frais de structure et généraux s'élèvent respectivement à 25.463 milliers d'euros et 8.791 milliers d'euros au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2017.

La part respective des frais de recherche et développement et des frais de structure et généraux étant un indicateur clé en termes de communication financière pour les sociétés de biotechnologies, nous avons considéré cette classification comme un point clé de l'audit.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

Nous avons pris connaissance des procédures d'affectation analytique des dépenses de personnel et des dépenses d'achats et autres achats et charges externes par fonction mises en œuvre par le groupe.

S'agissant des achats et autres achats et charges externes, nos travaux ont consisté à sélectionner par échantillonnage des factures comptabilisées au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2017 et à apprécier le caractère approprié de l'affectation analytique par fonction retenue par le groupe.

S'agissant des dépenses de personnel, nos travaux ont par ailleurs consisté à tester le respect de la procédure d'affectation analytique des salariés par fonction et la correcte imputation analytique des charges de personnel correspondantes.

Valorisation des paiements fondés sur des actions

Notes 5.21 et 6.4 de l'annexe

Risque identifié

La charge comptabilisée au titre des paiements fondés sur des actions pour l'exercice clos au 31 décembre 2017 s'élève à 1.769 milliers d'euros.

Comme indiqué en notes 5.21 et 6.4 de l'annexe, le groupe utilise pour les valoriser les modèles mathématiques Black and Sholes, Cox-Ross Rubinstein et Monte-Carlo. Ces modèles mathématiques impliquent l'utilisation de données et hypothèses dont la détermination fait appel au jugement de la direction du groupe, notamment pour les données du marché lors de l'attribution (volatilité, dividendes attendus, marge de repo), pour l'estimation de l'atteinte d'une éventuelle condition de performance attachée aux options et pour ce qui concerne l'hypothèse comportementale des bénéficiaires (taux d'attrition).

Compte tenu de l'importance de ces jugements ainsi que de la complexité des modèles mathématiques utilisés, nous avons considéré la valorisation des paiements fondés sur des actions comme un point clé de l'audit.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

Nous avons :

- Pris connaissance de la méthodologie de valorisation retenue par le groupe ;

- Apprécié la pertinence des modèles de valorisation utilisés par le groupe selon le type d'instruments attribués par rapport aux modèles préconisés par la norme IFRS2 et communément utilisés ;
- Corroboré la cohérence des données utilisées par le groupe relatives au dividende attendu et à la marge de repo;
- Recalculé la volatilité historique utilisée dans la valorisation des instruments attribués sur l'exercice ;
- Réalisé le cas échéant des simulations quant au calcul du taux de réalisation effectif de la condition de performance ;
- Corroboré la cohérence du taux d'attrition retenu par rapport au comportement passé des bénéficiaires ;
- Recalculé la valorisation des plans mis en œuvre sur l'exercice pour la comparer à la valorisation faite par le groupe.

Vérification des informations relatives au groupe données dans le rapport de gestion

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion du Conseil d'administration.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Erytech Pharma S.A. par l'assemblée générale du 24 juin 2016 pour le cabinet KPMG S.A. et l'assemblée générale du 17 juin 2014 pour le cabinet RSM Rhône-Alpes (anciennement RSM CCI Conseil).

Au 31 décembre 2017, le cabinet KPMG était dans la 2ème année de sa mission sans interruption et le cabinet RSM Rhône-Alpes dans la 4ème année, dont respectivement 2 et 4 années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Par ailleurs, la société KPMG Audit Rhône-Alpes Auvergne, membre du réseau KPMG était précédemment commissaire aux comptes de l'entité de 2010 à 2015, et KPMG S.A. était précédemment commissaire aux comptes de l'entité de 2004 à 2010.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle

interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;
- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons un rapport au comité d'audit qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit, figurent les risques d'anomalies significatives que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L.822-10 à L.822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Les commissaires aux comptes

Lyon, le 23 avril 2018

KPMG Audit

RSM Rhône-Alpes

Département de KPMG S.A.

Sara Righenzi de Villers

Gaël Dhalluin

Associée

Associé

**5.5 COMPTES SOCIAUX ETABLIS (NORMES FRANÇAISES) POUR L'EXERCICE CLOS
LE 31 DECEMBRE 2017**

Bilan Actif

Période du 01/01/17 au 31/12/17

ERYTECH PHARMA

RUBRIQUES	BRUT	Amortissements	Net (N) 31/12/2017	Net (N-1) 31/12/2016
CAPITAL SOUSCRIT NON APPELE				
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
Frais d'établissement				
Frais de développement				
Concession, brevets et droits similaires	233 850	180 485	53 366	57 255
Fonds commercial				
Autres immobilisations incorporelles				
Avances et acomptes sur immobilisations incorporelles				
TOTAL immobilisations incorporelles:	233 850	180 485	53 366	57 255
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
Terrain				
Constructions				
Installations techniques, materiel et outillage industriel	1 120 697	641 179	479 518	326 910
Autres immobilisations corporelles	2 126 927	1 173 027	953 900	610 929
Immobilisations en cours	1 729 729		1 729 729	861 966
Avances et acomptes				
TOTAL immobilisations corporelles:	4 977 353	1 814 206	3 163 147	1 799 805
IMMOBILISATIONS FINANCIERES				
Participations évaluées par mise en équivalence				
Autres participations	1		1	1
Créances rattachées à des participations				
Autres titres immobilisés				
Prêts				
Autres immobilisations financières	202 919		202 919	162 591
TOTAL immobilisations financières:	202 919		202 919	162 591
ACTIF IMMOBILISE	5 414 123	1 994 691	3 419 432	2 019 652
STOCKS ET EN-COURS				
Matières premières et approvisionnements	176 321		176 321	144 901
Stocks d'en-cours de production de biens				
Stocks d'en-cours production de services				
Stocks produits intermédiaires et finis				
Stocks de marchandises				
TOTAL stock et en-cours:	176 321		176 321	144 901
CREANCES				
Avances, acomptes versés sur commandes				
Créances clients et comptes rattachés	1 972 780		1 972 780	1 094 296
Autres créances	10 470 037		10 470 037	7 724 749
Capital souscrit et appelé, non versé				
TOTAL créances:	12 442 817		12 442 817	8 819 045
DISPONIBILITES ET DIVERS				
Valeurs mobilières de placement				
Disponibilités	185 525 165		185 525	37 527

			165	092
Charges constatées d'avance	1 259 585		1 259	313 509
			585	
TOTAL disponibilités et divers:	186 784 750		186 784	37 840
			750	602
ACTIF CIRCULANT	199 403 888		199 403	46 804
			888	548
Frais d'émission d'emprunts à étaler				
Primes remboursement des obligations				
Ecarts de conversion actif	460 558		460 558	
TOTAL GENERAL	205 278 570	1 994 691	203 283 879	48 824 200

Bilan Passif

Période du 01/01/17 au 31/12/17

ERYTECH PHARMA

RUBRIQUES	Net (N) 31/12/2017	Net (N-1) 31/12/2016
SITUATION NETTE		
Capital social ou individuel dont versé 1 793 566	1 793 756	873 265
Primes d'émission, de fusion, d'apport, ...	280 629 419	103 974 323
Ecarts de réévaluation dont écart d'équivalence		
Réserve légale		
Réserves statutaires ou contractuelles		
Réserves réglementées		
Autres réserves		
Report à nouveau	(65 263 281)	(47 855 465)
Résultat de l'exercice	(27 932 926)	(17 407 816)
TOTAL situation nette :	189 226 968	39 584 307
SUBVENTIONS D'INVESTISSEMENT		
PROVISIONS REGLEMENTEES		
CAPITAUX PROPRES	189 226 968	39 584 307
Produits des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées	1 181 535	1 181 535
AUTRES FONDS PROPRES	1 181 535	1 181 535
Provisions pour risques	460 558	
Provisions pour charges		
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	460 558	
DETTES FINANCIERES		
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	1 533 788	1 480 000
Emprunts et dettes financières divers		
TOTAL dettes financières :	1 533 788	1 480 000

AVANCES ET ACOMPTE RECUS SUR COMMANDES EN COURS		
DETTES DIVERSES		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	8 610 810	5 170 012
Dettes fiscales et sociales	2 137 026	1 134 834
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Autres dettes	109 921	133 220
TOTAL dettes diverses :	10 857 758	6 438 066
PRODUITS CONSTATES D'AVANCE		
DETTES	12 391 546	7 918 066
Ecart de conversion passif	23 271	140 292
TOTAL GENERAL	203 283 879	48 824 200

Compte de Résultat (Première Partie)

Période du 01/01/17 au 31/12/17

ERYTECH PHARMA

RUBRIQUES	France	Export	31/12/2017	31/12/2016
Ventes de marchandises				
Production vendues de biens				
Production vendues de services	177 500	902 515	1 080 015	1 520 342
Chiffres d'affaires nets	177 500	902 515	1 080 015	1 520 342
Production stockée				
Production immobilisée				
Subvention d'exploitation				463 054
Reprises sur amortissements et provisions, transfert de charges			26 509	119 193
Autres produits			110 692	16
PRODUITS D'EXPLOITATION			1 217 216	2 102 605
CHARGES EXTERNES				
Achats de marchandises (et droits de douanes)				
Variation de stock de marchandises				
Achats de matières premières et autres approvisionnements			2 401 646	2 032 420
Variation de stock matières premières et approvisionnements			(31 420)	20 988
Autres achats et charges externes			18 318 263	15 270 354
TOTAL charges externes :			20 688 489	17 323 763
IMPÔTS, TAXES ET VERSEMENTS ASSIMILES			185 199	171 794
CHARGES DE PERSONNEL				
Salaires et traitements			4 825 044	3 418 304
Charges sociales			2 837 715	1 770 607
TOTAL charges de personnel :			7 662 759	5 188 911
DOTATIONS D'EXPLOITATION				
Dotations aux amortissements sur immobilisations			359 283	302 993
Dotations aux provisions sur immobilisations				
Dotations aux provisions sur actif circulant				
Dotations aux provisions pour risques et charges				
TOTAL dotations d'exploitation :			359 283	302 993
AUTRES CHARGES D'EXPLOITATION			310 867	296 939
CHARGES D'EXPLOITATION			29 206 597	23 284 400
RESULTAT D'EXPLOITATION			(27 989 381)	(21 181 795)

Compte de Résultat (Deuxième Partie)

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/17 au 31/12/17

RUBRIQUES	31/12/2017	31/12/2016
RESULTAT D'EXPLOITATION	(27 989 381)	(21 181 795)
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	488 383	585 826
Reprise sur provisions et transferts charges		
Différences positives de change		12 996
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement		
	488 383	598 822
CHARGES FINANCIERES		
Dotations financières aux amortissements et provisions	460 558	
Intérêts et charges assimilées	7 880	607
Différences négatives de change	3 018 560	55 854
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		
	3 486 998	56 461
RESULTAT FINANCIER	(2 998 615)	542 361
RESULTAT COURANT AVANT IMPÔTS	(30 987 996)	(20 639 434)
PRODUITS EXCEPTIONNELS		
Produits exceptionnels sur opérations de gestion		
Produits exceptionnels sur opérations en capital		
Reprises sur provisions et transferts de charges		
CHARGES EXCEPTIONNELLES		
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	131 534	115 172
Charges exceptionnelles sur opérations en capital		
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	352	352
	131 886	115 524
RESULTAT EXCEPTIONNEL	(131 886)	(115 524)
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise		
Impôts sur les bénéfices	(3 186 956)	(3 347 142)
TOTAL DES PRODUITS	1 705 599	2 701 427
TOTAL DES CHARGES	29 638 525	20 109 242
BENEFICE OU PERTE	(27 932 926)	(17 407 816)

Annexe au bilan avant répartition de l'exercice, se caractérisant par :

- total du bilan en € :	203 283 879 €
- chiffre d'affaires en € :	1 080 015 €
- résultat net comptable en € :	(27 932 926 €)

L'exercice a une durée de 12 mois, couvrant la période du 01/01/2017 au 31/12/2017.

Les notes et les tableaux présentés ci-après, font partie intégrante des comptes annuels.

1 FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE

Plan d'attribution d'actions

Au cours de l'exercice 2017, des plans d'actionnariat salarié ont été attribués de la façon suivante :

Le 8 janvier 2017, le Conseil d'Administration et le Président Directeur Général ont attribué au titre du plan d'actionnariat 2016, les instruments suivants :

- 15 000 AGA2016 à Alexander Scheer au titre du plan d'actionnariat salarié ;
- 15 000 BSA2016 à Allene Diaz, Administrateur de la Société ;
- 3 000 SO2016 à une salariée d'ERYTECH Pharma Inc.

Le Conseil d'administration et le Président Directeur Général, sur subdélégation du Conseil d'administration, ont attribué le 27 juin 2017, au titre du plan d'actionnariat 2017, les instruments suivants :

- 55 000 BSA2017 aux membres indépendants du Conseil d'administration ;
- 74 475 AGA2017 aux salariés d'ERYTECH ; et
- 22 200 SO2017 aux salariés d'ERYTECH Pharma Inc.

Le Président Directeur Général sur délégation du Conseil d'administration du 27 juin 2017 a attribué le 27 juin 2017, au titre du plan d'actionnariat 2016, les instruments suivants :

- 8 652 AGA2016 aux salariés d'ERYTECH ; et
- 18 000 SO2016 aux salariés d'ERYTECH Pharma Inc.

Le Président Directeur Général sur délégation du Conseil d'administration du 27 juin 2017 a attribué le 3 octobre 2017, au titre du plan d'actionnariat 2016, les instruments suivants :

- 16 650 AGA2016 aux salariés d'Erytech ; et
- 30 000 SO2016 aux salariés d'ERYTECH Pharma Inc.

Levée de fonds

Une augmentation de capital a été réalisée par émission de 3 000 000 actions nouvelles ordinaires le 19 avril 2017 ; la souscription a été réalisée auprès d'investisseurs qualifiés aux Etats-Unis et en Europe. Le montant total brut de la souscription s'est élevé à 70,5 millions d'euros, représentant environ 25,55 % du capital social de la Société, avant déduction des frais et dépenses. Le prix d'émission des actions nouvelles représente une décote de 5,62 % par rapport au cours de clôture du 12 avril 2017 et 6,37 % par rapport à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société des vingt dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, le 12 avril 2017. La souscription à l'augmentation de capital, autorisée par le Conseil d'administration en date du 12 avril 2017, était réservée à une catégorie d'investisseurs conformément aux dispositions de l'article L. 225-138 du Code de commerce, telle que définie dans la 23ème résolution de l'assemblée générale des actionnaires en date du 24 juin 2016.

La Société-Mère ERYTECH SA a également levé 124 millions d'euros (144 millions d'US dollars) en novembre 2017 sur le Nasdaq US et sur Euronext Paris, dans le cadre d'une augmentation de capital, sous forme de placement privé réservé à des catégories de personnes d'un montant total de 5 374 033 actions ordinaires, dont une offre de 4 686 106 actions ordinaires sous la forme d'American Depositary Shares (les « ADSs »), chacun représentant une action ordinaire aux Etats-Unis, à un prix de 20€ (23,26\$) par ADS, et un placement privé concomitant en Europe (y compris en France) et dans certains pays à l'exception des Etats-Unis et du Canada de 687 927 actions ordinaires au prix correspondant de 20€ (23,26\$) par action ordinaire, pour un montant total brut estimé à 107 millions d'euros (124 millions U.S. dollars), avant déduction des frais et dépenses à payer par la Société. L'augmentation de capital a été autorisée par le Conseil d'Administration du 6 novembre 2017 et réalisée sur décision du Président Directeur Général en date du 9 novembre 2017 sur délégation de l'Assemblée Générale Mixte du 27 juin 2017. En outre, ERYTECH avait accordé aux banques garantes une option de surallocation leur permettant de souscrire pendant une durée de 30 jours un maximum de 806 104 ADSs et/ou des actions ordinaires supplémentaires selon les mêmes caractéristiques et conditions, représentant 15 % des ADSs et/ou actions ordinaires à émettre par la Société dans le cadre de l'Offre Globale. Le montant brut de cette émission au profit d'investisseurs privés s'est élevé à 16 millions d'euros (19 millions de US dollars).

Le prix d'émission par ADS émise dans le cadre de l'offre aux Etats-Unis correspond à un prix d'émission de 20€ (23,26\$) par action ordinaire (sur la base du taux de change au 9 novembre 2017 de 1,1630€ par U.S. dollar). Le prix d'émission représente une décote de 9,79 % par rapport à la moyenne pondérée des volumes des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext Paris des trois dernières séances de bourse précédant la date de fixation du prix, le 9 novembre 2017 (soit les 7, 8 et 9 novembre 2017).

Les banques garantes de l'offre globale ont exercé intégralement leur option d'acheter au même prix 702 915 ADSs et 103 189 actions ordinaires supplémentaires dans le cadre de l'offre globale. Le montant total net, après déduction des frais et dépenses estimés dus par la Société, est de 112 millions d'euros (130 millions d'U.S. dollars).

Activités opérationnelles

ERYTECH a annoncé des résultats positifs dans son étude clinique de Phase IIb évaluant son produit candidat eryaspase (GRASPA®) en combinaison avec la chimiothérapie pour le traitement en seconde ligne du cancer du pancréas métastatique. Cette étude multicentrique et randomisée de Phase IIb a satisfait à ses deux principaux critères d'évaluation prédéterminés, en montrant des progrès significatifs à la fois en termes de survie sans progression (PFS) et de survie globale (OS) chez les patients traités avec eryaspase en combinaison avec une chimiothérapie.

Cette étude de Phase IIb évaluait eryaspase, de la L-asparaginase encapsulée dans des globules rouges, comme traitement de seconde ligne en combinaison avec la chimiothérapie pour des patients atteints de cancer métastatique. Dans cette étude de 140 patients, conduite en France, eryaspase était ajoutée au traitement standard (gemcitabine ou FOLFOX), en comparaison avec le traitement standard seul, dans une randomisation 2-pour-1.

La Société a également soumis à l'EMA un nouveau dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour eryaspase (GRASPA®) dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) en octobre 2017. La nouvelle soumission est étayée par les résultats de l'étude pivot de Phase II/III GRASPALL 2009-06 chez des enfants et des adultes en rechute de LAL, ainsi que par des données supplémentaires apportées en réponses aux points en suspens recensés par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA.

La Société a lancé dans sept pays nordiques une étude initiée par des chercheurs pour évaluer eryaspase (GRASPA®) chez des patients souffrant d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). L'étude est menée en collaboration avec la Société Nordique de Pédiatrie en Hématologie et en Oncologie (NOPHO).

Une étude de Phase IIb ouverte, randomisée et multicentrique, évaluait eryaspase comme traitement de première ligne pour des patients atteints de LAM, âgés de 65 ans ou plus et non-indiqués pour un traitement intensif de chimiothérapie. Cette étude a recruté 123 patients dans 30 sites européens. Le critère principal de cette étude de preuve de concept était la survie globale (OS). Les principaux critères secondaires étaient la survie sans progression, la réponse globale et la toxicité. Cette étude a été conduite en collaboration avec Orphan Europe (groupe Recordati), le partenaire d'ERYTECH en prévision de la commercialisation de GRASPA pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de la LAM en Europe. L'étude n'a pas atteint son critère principal de survie globale (OS).

La Société poursuit le développement de son second candidat-médicament erymethionase reposant également sur la technologie ERYCAPS avec comme molécule active la méthioninase.

Les résultats précliniques démontrent qu'erymethionase, qui encapsule de la méthionine gamma-lyase (MGL) dans des globules rouges grâce à la plateforme technologique ERYCAPS d'ERYTECH, représenterait une nouvelle approche thérapeutique prometteuse, à même de traiter de nombreuses indications en oncologie en s'appuyant sur le métabolisme de la méthionine. Les données précliniques d'erymethionase ont été présentées aux conférences de l'*American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium* en janvier 2017 et de l'*American Association for Cancer Research* en avril 2017.

La Société poursuit son développement aux Etats-Unis et la dose recommandée pour une étude pivot de Phase III a été déterminée à partir de son étude de Phase I avec eryaspase dans le traitement en première ligne chez les adultes atteints de LAL.

Autres informations

La Société a initié le projet de modification de son procédé de fabrication. Le projet a atteint la Phase III de son développement pour un coût sur l'exercice 2017 de 766K€ capitalisés, soit au total 1.596K€ figurant en immobilisations en cours au 31 décembre 2017.

Le Groupe a également initié le projet de construction d'un site de production aux Etats-Unis. La recherche de site est en cours.

2 EVENEMENTS SIGNIFICATIFS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Actionnariat salarié

Le Conseil d'administration du 7 janvier 2018 a attribué, au titre du plan d'actionnariat 2016 les instruments suivants :

- 40 500 AGA₂₀₁₆ aux dirigeants d'ERYTECH

Le Conseil d'administration du 7 janvier 2018 a attribué, au titre du plan d'actionnariat 2017 les instruments suivants :

- 27 000 AGA₂₀₁₇ aux dirigeants d'ERYTECH ;
- 40 500 SO₂₀₁₇ aux salariés d'ERYTECH Inc. ; et
- 40 500 BSA₂₀₁₇ à des membres indépendants.

Le Président Directeur Général sur délégation du Conseil d'administration du 27 juin 2017 a attribué le 7 janvier 2018, au titre du plan d'actionnariat 2017, les instruments suivants :

- 86 940 AGA₂₀₁₇ aux dirigeants d'ERYTECH ; et
- 56 703 SO₂₀₁₇ aux salariés d'ERYTECH Pharma Inc.

Activités opérationnelles

ERYTECH a mené une évaluation exhaustive afin d'identifier d'autres tumeurs solides susceptibles de répondre à un traitement avec eryaspase. Le cancer du sein triple négatif (CSTN) métastatique a ainsi été sélectionné en tant que prochaine indication afin d'élargir l'utilisation potentielle d'eryaspase à d'autres tumeurs solides. Le CSTN est une forme agressive et métaboliquement active de cancer du sein, associée à un taux élevé de métastases symptomatiques.

3 PRINCIPE ET METHODES COMPTABLES

3.1 Principe et conventions générales

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.

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 modifié par le règlement ANC 2017-03 du 03/11/2017 et du règlement ANC 2016-07 du 04/11/2016.

3.2 Changement de méthodes comptables

La société a adopté le règlement ANC 2015-05 relatif aux instruments financiers à terme et aux opérations de couverture. L'impact de ce changement de méthode comptable étant non significatif, par conséquent aucune information pro forma n'est fournie.

En 2017, en application de ce nouveau règlement est comptabilisé en autres charges d'exploitation 30 777 € de différence négative de change et en autres produits d'exploitation 110 683 € de différences positives de change.

En 2016, au titre de ce changement, aurait dû être reclassé en autres charges d'exploitation 55 854 € de différence négative de change et en autres produits d'exploitation 12 996 € de différences positives de change.

3.3 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.

La société ERYTECH S.A (siège social : 60 av Rockefeller, Bioparc Bat Adénine, 69008 LYON, FRANCE) détient à 100 % sa filiale ERYTECH Pharma Inc. (siège social : One main street, CAMBRIDGE, MA 02138, USA). Les états financiers du Groupe intègrent la consolidation de la filiale américaine selon la méthode de l'intégration globale.

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.

OPERATIONS EN MONNAIES ETRANGERES

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération.

Les créances et dettes en monnaies étrangères existant à la clôture de l'exercice sont converties au cours en vigueur à cette date. La différence de conversion est inscrite au bilan aux postes « écarts de conversion ».

Les pertes latentes de change non compensées font l'objet d'une provision pour risques, en totalité ou partiellement suivant les modalités suivantes :

Les comptes de trésorerie en monnaies étrangères existant à la clôture de l'exercice sont convertis au cours en vigueur à cette date. Les gains ou pertes de change résultant de cette conversion sont enregistrés en résultat.

Les différences positives de change sur créances et dettes commerciales sont comptabilisées en autres produits de gestion courante suite à l'application du nouveau règlement (ANC 2015-05).

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 2017, 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'État comportent généralement une part en subventions dont le remboursement n'est pas requis, et une part remboursable en cas de succès technique ou commercial, classée en avances conditionnées.

Les avances conditionnées sont présentées au bilan dans la rubrique « Autres fonds propres » tant qu'il existe un doute quant au succès technique ou commercial.

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.

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 S.A. au titre des dépenses engagées par ERYTECH Pharma Inc et payées par ERYTECH S.A. Un mark-up (marge) de 10 % est appliqué via un avenant à la convention inter-compagnie.

ENGAGEMENT EN MATIERE DE PENSIONS ET RETRAITES

La société n'a signé aucun accord particulier en matière d'engagements de retraite.

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)
- Évolution des salaires : cadres et non cadres à 2 %
- Table de mortalité INSEE 2014
- Taux d'actualisation : taux IBOXX Corporates AA en décembre 2017 de 1,30 %
- Taux de charges patronales retenus : 50 % (non cadres) et 54 % (cadres et dirigeants).

Crédit d'impôt pour la compétitivité 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 ».

4 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 21 603 242 €.

IMMOBILISATIONS FINANCIERES

Les 2500 actions propres étant en voie d'annulation, aucune dépréciation n'a été constatée au 31 décembre 2017.

Les autres immobilisations financières sont constituées de dépôts & cautionnements à hauteur de 202 919 €.

La société détient en titres de participation 100 % du capital de la filiale ERYTECH Pharma Inc. soit 1 USD valorisé à 0,83 €.

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 DÉTAILLÉS CONCERNANT LES FILIALES ET PARTICIPATIONS											
1. Filiale (+50 % du capital détenu par la société) - ERYTECH PHARMA Inc.	0,95	(3 394 457)	100,00	0,95	0,95	5 905 630	0,00	271 010	(4 404 800)	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 01/01/17 au 31/12/17

RUBRIQUES	Valeur brute début d'exercice	Augmentations par réévaluation	Acquisitions apports, création, virements
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES			
Frais d'établissement et de développement			
Autres immobilisations incorporelles	208 996		24 854
TOTAL immobilisations incorporelles:	208 996		24 854
IMMOBILISATIONS CORPORELLES			
Terrains			
Constructions sur sol propre			
Constructions sur sol d'autrui			
Constructions installations générales			
Installations techniques et outillage industriel	850 353		270 344
Installations générales, agencements et divers	1 210 146		412 610
Matériel de transport			
Matériel de bureau, informatique et mobilier	360 656		143 515
Emballages récupérables et divers			
Immobilisations corporelles en cours	861 966		885 463
Avances et acomptes			
TOTAL immobilisations corporelles:	3 283 120		1 711 932
IMMOBILISATIONS FINANCIERES			
Participations évaluées par mises en équivalence			
Autres participations	1		
Autres titres immobilisés			
Prêts et autres immobilisations financières	162 591		40 328
TOTAL immobilisations financières:	162 592		40 328
TOTAL GENERAL	3 654 708		1 777 114

RUBRIQUES	Diminutions par virement	Diminutions par cessions mises hors services	Valeur brute fin d'exercice	Réévaluations légales
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
Frais d'établissement et de développement				
Autres immobilisations incorporelles			233 850	
TOTAL immobilisations incorporelles:			233 850	
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				

Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Constructions installations générales				
Installations techniques et outillage industriel			1 120 697	
Installations générales, agencements et divers			1 622 756	
Matériel de transport				
Matériel de bureau, informatique et mobilier			504 171	
Emballages récupérables et divers				
Immobilisations corporelles en cours	17 700		1 729 729	
Avances et acomptes				
TOTAL immobilisations corporelles:	17 700		4 977 353	
IMMOBILISATIONS FINANCIERES				
Participations évaluées par mises en équivalence				
Autres participations			1	
Autres titres immobilisés				
Prêts et autres immobilisations financières			202 919	
TOTAL immobilisations financières:			202 919	
TOTAL GENERAL	17 700		5 414 123	

Amortissements

Période du 01/01/17 au 31/12/17

RYTECH PHARMA

SITUATIONS ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE				
IMMOBILISATIONS AMORTISSABLES	Montant début d'exercice	Augmentations dotations	Diminutions Reprises	Montant fin d'exercice
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
Frais d'établissement et de développement				
Autres immobilisations incorporelles	151 740	28 745		180 485
TOTAL immobilisations incorporelles:	151 740	28 745		180 485
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Constructions installations générales				
Installations techn. et outillage industriel	523 443	117 736		641 179
Inst. générales, agencements et divers	853 568	136 781	102	990 246
Matériel de transport				
Mat. de bureau, informatique et mobil.	106 305	76 475		182 780
Emballages récupérables et divers				
TOTAL immobilisations corporelles:	1 483 316	330 993	102	1 814 206
TOTAL GENERAL	1 635 056	359 737	102	1 994 691

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	28 745		
TOTAL immobilisations incorporelles:	28 745		
IMMOBILISATIONS CORPORELLES			
Terrains			
Constructions sur sol propre			
Constructions sur sol d'autrui			
Constructions installations générales			
Installations techn. et outillage industriel	117 736		
Inst. générales, agencements et divers	136 781		
Matériel de transport			
Mat. de bureau, informatique et mobil.	76 475		
Emballages récupérables et divers			
TOTAL immobilisations corporelles:	330 993		
Frais d'acquisition de titres de participations			

TOTAL GENERAL	359 737		
----------------------	----------------	--	--

Variation Détaillée des Stocks et des En-Cours

Période du 01/01/17 au 31/12/17

ERYTECH PHARMA

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 approvisionnements				
Matières premières	104 383	70 895	33 488	
Autres approvisionnements	71 938	74 006		2 608
TOTAL I	176 321	144 901	33 488	2 608

Production				
Produits intermédiaires				
Produits finis				
Produits résiduels				
TOTAL II				

Production en cours				
Produits				
Travaux				

Etudes				
Prestations de services				
TOTAL III				

PRODUCTION STOCKEE (ou destockage 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

Période du 01/01/17 au 31/12/17

ERYTECH PHARMA

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	202 919		202 919
TOTAL de l'actif immobilisé:	202 919		202 919
DE L'ACTIF CIRCULANT			
Clients douteux ou litigieux	74 639		74 639
Autres créances clients	1 898 141	1 898 141	
Créance représent. de titres prêtés ou remis en garantie			
Personnel et comptes rattachés	116	116	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	354	354	
État - Impôts sur les bénéfices	3 325 872	3 325 872	
État - Taxe sur la valeur ajoutée	1 015 753	1 015 753	
État - Autres impôts, taxes et versements assimilés	97 606	97 606	
État - Divers			
Groupe et associés	5 928 905	5 928 905	
Débiteurs divers	101 432	101 432	
TOTAL de l'actif circulant:	12 442 818	12 368 179	
CHARGES CONSTATÉES D'AVANCE	1 259 585	1 259 585	

TOTAL GÉNÉRAL	13 905 321	13 627 763	277 558
----------------------	-------------------	-------------------	----------------

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	1 533 788	734 624	799 164	
Emprunts et dettes financières divers				
Fournisseurs et comptes rattachés	8 610 810	8 610 810		
Personnel et comptes rattachés	1 094 132	1 094 132		
Sécurité sociale et autres organismes	910 208	910 208		
Impôts sur les bénéfices				
Taxe sur la valeur ajoutée	12 730	12 730		
Obligations cautionnées				
Autres impôts, taxes et assimilés	119 956	119 956		
Dettes sur immo. et comptes rattachés				
Groupe et associés				
Autres dettes	109 921	109 921		
Dette représentat. de titres empruntés				
Produits constatés d'avance				

TOTAL GÉNÉRAL	12 391 546	11 592 382	799 164	
----------------------	-------------------	-------------------	----------------	--

La société a obtenu en 2016 un emprunt d'un montant de 1 900 000 € auprès de la Société Générale, remboursable sur 36 mois au taux de 0,40 % l'an, afin de financer ses investissements.

CRÉDIT 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 :

2017 : 3 186 956 €

2016 : 3 347 142 €

2015 : 2 219 406 €

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 2017 s'élève à 97 606 € et a été constaté en moins des charges de salaires, avec pour contrepartie au bilan une créance fiscale.

DEBITEURS DIVERS

Les débiteurs divers concernent des avoirs à recevoir auprès de fournisseurs ayant fourni des services pour lesquels la société se fera rembourser une partie des dépenses.

DISPONIBILITES

La trésorerie de la Société s'établit à 185 525 165 €, dont 11 000 000 € placés en Comptes A Terme (CAT), souscris :

- pour 11 000 000 € auprès de la Banque Populaire, avec pour échéances le 1er janvier 2019, mais remboursable par anticipation sans pénalités sous respect d'un préavis de 32 jours,

La trésorerie se répartit donc selon les catégories suivantes :

Comptes courants bancaires et caisse	174 248 062 €
Comptes A Terme	11 000 000 €
Intérêts courus	277 103 €
Total	185 525 165 €

Charges et Produits Constatés d'Avance

Période du 01/01/17 au 31/12/17

ERYTECH PHARMA

RUBRIQUES	Charges	Produits
Charges ou produits d'exploitation	1 259 585	
Charges ou produits financiers		
Charges ou produits exceptionnels		
TOTAL	1 259 585	

Les charges constatées d'avance correspondent principalement au loyer du premier trimestre 2018 l'assurance D&O pour 373 K€ ainsi qu'une réservation d'asparaginase auprès de MEDAC pour 570 K€ (facturée en 2017 et réglée en 2018).

Produits à Recevoir

ERYTECH PHARMA

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	97 606
Divers, produits à recevoir	
Autres créances	23 275
Valeurs Mobilières de Placement	
Disponibilités	

TOTAL	120 881
--------------	----------------

Composition du Capital Social

Période du 01/01/17 au 31/12/17

ERYTECH PHARMA

CATEGORIES DE TITRES	Nombre	Valeur nominale
1 - Actions ou parts sociales composant le capital soc. au début de l'exercice	8 732 648	0,1
2 - Actions ou parts sociales émises pendant l'exercice	9 204 911	0,1
3 - Actions ou parts sociales remboursées pendant l'exercice		
4 - Actions ou parts sociales composant le capital social en fin d'exercice	17 937 559	0,1

La Société a procédé à l'admission en bourse sur Euronext de 3 000 000 nouvelles actions ordinaires en avril 2017 et de 6 180 137 actions ordinaires en novembre 2017 (dont 5 389 021 actions ordinaires sous-jacentes aux ADS et 791 116 actions ordinaires.)

L'exercice de BSA₂₀₁₂ et de BSPCE₂₀₁₄ a créé 17 200 nouveaux titres sur l'exercice (dont 3 000 ont été constatés par le Conseil d'administration en date du 7 janvier 2018). La Société a également créé 7 574 actions nouvelles au titre des actions gratuites, des stocks options et des BSA nouvellement attribués en 2017.

Récapitulatif de l'évolution du nombre d'actions composant le capital :

Exercice de bons de souscriptions	17 200
Emission d'actions nouvelles gratuites	7 574
Emission des actions nouvelles sur Euronext (dont 5 389 021 sous-jacentes d'ADS sur US Nasdaq)	9 180 137

Total actions émises pendant l'exercice :

9 204 911

	Nombre d'actions	Capital social	Primes d'émission	Réserves et report à nouveau	Résultat de l'exercice	Total des Capitaux Propres
Solde au 31 décembre 2016	8 732 648	873 265	103 974 323	(47 855 465)	(17 407 816)	39 584 307
Affectation du résultat 2016				(17 407 816)	17 407 816	0
Emission d'actions ordinaires	9 204 911	920 301	176 655 286			177 575 587
Résultat de l'exercice 2017					(27 932 926)	(27 932 926)
Solde au 31 décembre 2017	17 937 559	1 793 566	280 629 609	(65 263 281)	(27 932 926)	189 226 968

AVANCES CONDITIONNEES

Les avances conditionnées d'un total de 1 181 535 € se répartissent au 31/12/2017 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 ».

Le remboursement de cette avance conditionnée s'est terminé le 30/06/2016 suite au remboursement de 260 000 €.

Au 31 décembre 2017, toutes les échéances ont été remboursées.

▪ 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 ».

Au 31 décembre 2017, toutes les échéances ont été remboursées

▪ 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.
- au 31 décembre 2017, la Société a atteint l'étape clef n°5 ; elle a perçu à cette date 1 181 K€ d'avances remboursables et 1 455 K€ de subventions cumulées (aucune subvention et pas d'avances remboursables perçues en 2017)

La Société 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'affaire cumulé atteint 60 000 000 €, la Société 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

Période du 01/01/17 au 31/12/17

ERYTECH PHARMA

RUBRIQUES	Montant début exercice	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice
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		460 558		460 558
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		460 558		460 558
TOTAL		460 558		460 558

La Société a comptabilisé une provision pour perte de change d'un montant de 460 558 € suite à la réévaluation du compte courant en devises avec sa filiale Erytech Inc au 31 décembre 2017.

Charges à Payer

ERYTECH PHARMA

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	3 123 010
Dettes fiscales et sociales	1 819 569
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	
Disponibilités, charges à payer	
Autres dettes	109 921
TOTAL	5 052 499

5 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 LAL 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 LAM, à hauteur de 5,3 M€.

A ce titre la Société a arrêté de refacturer les coûts relatifs à cet essai en 2017, le budget ayant été entièrement consommé.

La Société a cependant refacturé à Orphan Europe la participation à l'étude clinique NOPHO d'un montant de 177 500 € au titre de l'exercice 2017. Cette refacturation repose sur l'atteinte de jalons au projet d'étude.

La refacturation est comptabilisée dans les produits divers. Le chiffre d'affaires export d'un montant de 902 515 € correspond à la refacturation des managements fees et des dépenses engagées par ERYTECH S.A. à la filiale.

Subvention d'exploitation

Dans le cadre de son projet TEDAC financé par BPI France sous forme de subventions et d'avances remboursables, la société n'a pas perçu de subvention au titre du projet TEDAC en 2017. En effet, l'étape-clé scientifique et technique permettant de recevoir les subventions et les avances remboursables n'a pas été atteint.

Parties liées

Les parties liées comprennent le directeur général Gil Beyen et les membres du comité exécutif ainsi que les membres du Conseil d'Administration.

La rémunération des parties liées au cours de l'exercice 2017 s'est élevée à 1 562 k€.

Le Groupe n'a pas d'autres parties liées.

INCIDENCE DE LA FISCALITE DIFFEREE

	Montant
Résultat de l'exercice	(27 932 926 €)
Impôt sur les bénéfices	(3 186 956 €)
Résultat avant impôt	(31 119 882 €)
Résultat hors évaluations fiscales dérogatoires avant impôt	(31 119 882 €)
Résultat Fiscal de l'exercice	(47 767 980 €)
Déficits restant à reporter au titre de l'exercice précédent	80 280 639 €
Total des déficits restant à reporter	128 048 619 €

IMPOT SUR LES BENEFICES

VENTILATION DE L'IMPOT ENTRE RESULTAT COURANT ET RESULTAT EXEPTIONNEL

	Montant	Résultat courant	Résultat exceptionnel
Résultat de l'exercice	(27 932 926 €)	(27 801 040 €)	(131 886 €)
Impôt sur les bénéfices	(3 186 956 €)	(3 186 956 €)	
Résultat avant impôt	(31 119 882 €)	(30 987 996 €)	(131 886 €)

Le montant d'impôt sur les bénéfices correspond au CIR. Sa base de constitution correspond à des coûts de recherches exclus du résultat exceptionnel.

6 AUTRES INFORMATIONS

Identité de la société mère consolidant les comptes de la société

La société ERYTECH S.A (siège social : 60 av Rockefeller, Bioparc Bat Adenine, 69008 LYON, FRANCE) détient à 100 % sa filiale ERYTECH Pharma Inc. (siège social : One main street, CAMBRIDGE, MA 02138, USA). Les états financiers du Groupe intègrent la consolidation de la filiale américaine selon la méthode de l'intégration globale.

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 1,30 %, le total de l'engagement au titre des indemnités de fin de carrière évalué au 31/12/2017 s'élève à 213 687 euros.

	31.12.2017	31.12.2016
Taux d'actualisation	1,30%	1,36%
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

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 :

- M. Gil BEYEN. Cet engagement prévoit qu'en cas de départ de M. BEYEN de la société, c'est-à-dire en cas :
 - d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par M. BEYEN) ou
 - de révocation (sauf pour faute grave ou lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de Cassation)
- M. BEYEN pourra prétendre à une indemnité égale à :
 - douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçus au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat ou
 - la rémunération fixe annuelle définie par le Conseil d'Administration, en cas de révocation décidée dans les douze mois suivant la nomination de M. BEYEN.

Conformément à la loi « TEPA » et au Code de gouvernement d'entreprise Middlenext, les Conseils d'administration du 24 mai 2013 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 ;
- 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, Monsieur Alexander SCHEER, Monsieur Jean-Sébastien CLEIFTIE) 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.

En outre, le Conseil d'administration du 2 novembre 2016 a fixé une indemnité spécifique au bénéfice de Gil Beyen et Jérôme Bailly en cas de changement de contrôle intervenant dans les deux ans de l'attribution gratuite d'actions.

Honoraires des commissaires aux comptes

Sur l'exercice 2017, les honoraires des commissaires aux comptes s'élèvent à :

	KPMG	RSM	Total
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés	211	136	347
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du Commissaire aux comptes	30	35	65
Services autres que la certification des comptes :			
- Travaux relatifs à l'IPO Nasdaq	254	0	254
Total	495	170	665

Paiements fondés sur des actions

Des options sur actions ou actions gratuites 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 »), d'actions gratuites de performance (« AGA ») ou de stocks options (« SO »).

- « **Plan 2014** »

Le 22 janvier 2014, le Conseil d'Administration a utilisé la délégation accordée par l'Assemblée Générale Mixte du 2 avril 2013 dans sa vingt-cinquième résolution, pour décider d'un plan d'attribution à titre gratuit de 22 500 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (appelés ci-

après BSPCE₂₀₁₄) au profit des dirigeants d'Erytech (12 000 bons) et d'une catégorie de « salariés ayant le statut de cadres » non encore nominativement identifiés (10 500 bons). 3000 BSPCE₂₀₁₄ ont ensuite été transformés en BSA₂₀₁₄.

Dans le cadre des plans BSPCE₂₀₁₄ / BSA₂₀₁₄, le Conseil d'administration du 6 mai 2016 a attribué 5 000 BSPCE₂₀₁₄ aux salariés.

Les caractéristiques du plan sont les suivantes :

Types de titres	BSPCE ₂₀₁₄	BSA ₂₀₁₄
Nombre de bons autorisés à être émis	22 500	
Nombre de bons attribués	19500	3 000
Nombre de bons exercés	1 500	100
Nombre de bons devenus caducs	1 090	-
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. Les bons non exercés au 22 janvier 2024 deviendront caducs de plein droit.	
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites	198 100	

En cas de départ du Groupe d'un bénéficiaire, pour quelque cause que ce soit, ledit bénéficiaire conservera les BSPCE₂₀₁₄ qu'il aura souscrits avant son départ. En revanche, en cas de départ du Groupe d'un bénéficiaire, pour quelque raison que ce soit, préalablement à la souscription des BSPCE₂₀₁₄ auxquels il a droit, les BSPCE₂₀₁₄ seront caducs à son encontre. Dans cette hypothèse, les BSPCE₂₀₁₄ non souscrits pourront être réalloués à d'autres bénéficiaires d'une même catégorie et/ou remplaçant la personne ayant quitté la Société.

En tout état de cause, les BSPCE₂₀₁₄ non exercés au 22 janvier 2024 deviendront caducs de plein droit.

Concernant les dirigeants, il a été considéré qu'il y avait attribution au sens d'IFRS 2 de l'intégralité des 12 000 bons en date du 22 janvier 2014. Le fait que les dirigeants ne pourront souscrire à ces bons qu'à hauteur d'un tiers chaque année constitue une condition de service. Autrement dit, ces bons font l'objet d'une période d'acquisition graduelle sur 3 ans.

Le Conseil d'Administration réuni le 6 mai 2016 a attribué 5 000 BSPCE supplémentaires à 21 salariés cadres, conformément au Plan 2014.

- **Plan « 2016 »**

Le 3 octobre 2016, le Conseil d'Administration a utilisé la délégation accordée par l'Assemblée Générale Mixte du 24 juin 2016 dans sa vingt-huitième résolution, pour décider d'un plan d'attribution à titre gratuit de 111 261 actions gratuites à conditions de performance (appelés ci-après AGA) au profit des dirigeants et salariés d'ERYTECH Pharma S.A, 44 499 stock-options (appelés ci-après SO)

au profit des salariés de la filiale américaine ERYTECH Pharma Inc et 45 000 bons de souscriptions en actions (appelés ci-après BSA) au profit des administrateurs indépendants.

Le 8 janvier 2017, le Conseil d'administration et le Président Directeur Général ont utilisé les délégations susmentionnées pour décider d'attribuer 15 000 AGA au profit des dirigeants et salariés d'ERYTECH S.A ,3 000 SO au profit des salariés de la filiale américaine ERYTECH Pharma Inc. et 15 000 BSA au profit d'une administratrice indépendante.

Le 27 juin 2017, le Conseil d'administration et le Président Directeur Général ont utilisé les délégations susmentionnées pour décider d'attribuer 8 652 AGA au profit des dirigeants et salariés d'ERYTECH S.A et 18 000 SO au profit des salariés de la filiale américaine ERYTECH Pharma Inc.

Le 03 octobre 2017, le Président Directeur Général a utilisé les délégations susmentionnées pour décider d'attribuer 16 650 AGA au profit des dirigeants et salariés d'ERYTECH S.A et 30 000 SO au profit des salariés de la filiale américaine ERYTECH Pharma Inc.

Les caractéristiques du plan sont les suivantes :

Types de titres	AGA ₂₀₁₆	SO ₂₀₁₆	BSA ₂₀₁₆
Nombre d'actions autorisées à être émises	350 000		
Nombre d'actions / stock-options / bons attribués	151 563	95 499	60 000
Dates du Conseil d'Administration	03-oct-16 8-janv-17 27-juin-17 03-oct-17	03-oct-16 8-janv-17 27-juin-17 03-oct-17	03-oct-16 8-janv-17 27-juin-17 03-oct-17
Nombre de tranches	3	2	2
Périodes d'acquisition	Tranche 1 : 1 an Tranche 2 : 2 ans Tranche 3 : 3 ans	Tranche 1 : 2 ans Tranche 2 : 3 ans	Tranche 1 : 1 an Tranche 2 : 2 ans
Conditions générales de conservation	Tranche 1 : 1 an Tranche 2 et 3 : NA	NA	NA
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites	142 972	95 499	60 000

- **Plan « 2017 »**

Le 27 juin 2017, le Conseil d'Administration a utilisé les délégations accordées par l'Assemblée Générale Mixte du 27 juin 2017 dans ses trente cinquième résolution à trente-septième, pour décider d'un plan d'attribution à titre gratuit de 74 475 actions gratuites (appelés ci-après AGA) au profit des dirigeants et salariés d'ERYTECH S.A, 22 200 stock-options (appelés ci-après SO) au profit des salariés de la filiale américaine ERYTECH Pharma Inc. et 55 000 bons de souscriptions en actions (appelés ci-après BSA) au profit des administrateurs indépendants.

Les caractéristiques du plan sont les suivantes :

	AGA ₂₀₁₇	SO ₂₀₁₇	BSA ₂₀₁₇
--	---------------------	--------------------	---------------------

Types de titres			
Nombre d'actions autorisées à être émises	350 000		
Nombre d'actions / stock-options / bons attribués	74 475	22 200	55 000
Date du Conseil d'Administration	27-juin-17	27-juin-17	27-juin-17
Nombre de tranches	3	2	3
Périodes d'acquisition	Tranche 1 : 1 an Tranche 2 : 2 ans Tranche 3 : 3 ans	Tranche 1 : 2 ans Tranche 2 : 3 ans	Tranche 1 : 1 an Tranche 2 : 2 ans Tranche 3 : 3 ans
Conditions générales de conservation	NA	NA	NA
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites	74 475	22 200	55 000

Crédit Bail

ERYTECH PHARMA

Rubriques	Terrains	Constructions	Installations / Matériels / Outillage	Autres	Total
Valeur d'origine			1 092 076		1 092 076
Amortissements					
- Cumuls exercices antérieurs			889 043		889 043
- Dotations de l'exercice			87 483		87 483
Total			115 551		115 551
Redevances payées					
- Cumuls exercices antérieurs			986 464		986 464
- Dotations de l'exercice			94 738		94 738
Total			1 081 201		1 081 201
Redevances restant à payer					
- à un an au plus			83 001		83 001
- à plus d'un an et cinq ans au plus			39 907		39 907
- à plus de cinq ans					
Total			122 908		122 908
Valeur résiduelle					
- à un an au plus			39 125		39 125
- à plus d'un an et cinq ans au plus			3 009		3 009
- à plus de cinq ans					
Total			42 134		42 134

Rappel : Redevance de crédit bail					84 331
-----------------------------------	--	--	--	--	--------

Ce tableau recense les crédits-baux finançant du matériel pour la R&D, la production et l'informatique.

L'échéance la plus lointaine est à décembre 2018.

Effectif Moyen

ERYTECH PHARMA

EFFECTIFS	Personnel salarié	Personnel mis à disposition de l'entreprise
Cadres	50	2
Agents de maîtrise et techniciens		
Employés	30	
TOTAL	80	2

La société a connu sur l'exercice 37 embauches.

Engagements Financiers

ERYTECH PHARMA

Engagements donnés	Montant
Engagements en matière de pension, retraites et indemnités	213 687
Total	213 687

Les engagements reçus se sont éteints en 2017. Il n'y a pas d'engagements reçus au 31 décembre 2017.

Risque de marché

ERYTECH 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 30 % 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 États-Unis, collaborations diverses autour de tests et de projets cliniques aux États-Unis).

À 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 et installer une unité de production basée aux Etats-Unis.

Les dépenses en US Dollars se sont élevées à 11 620 K\$ lors de l'exercice comptable 2017. Soit 10 290 K€ au taux moyen de 1,1293.

Une variation de taux de 1 % représenterait dans les comptes au 31/12 : 102 K€

Une variation de taux de 5 % représenterait dans les comptes au 31/12 : 490 K€

Une variation de taux de 10 % représenterait dans les comptes au 31/12 : 935 K€

Le solde du compte bancaire en USD s'élève à 113 385 K\$ au 31 décembre 2017. Soit 94 543 K€ au taux de clôture de 1,1993.

Une variation de taux de 1 % représenterait dans les comptes au 31/12 : 936 K€

Une variation de taux de 5 % représenterait dans les comptes au 31/12 : 4 502 K€

Une variation de taux de 10 % représenterait dans les comptes au 31/12 : 8 595 K€

La parité EUR / USD s'est fortement apprécié en fin de période pour atteindre 1,1993 \$ pour 1 € au 31 décembre 2017.

Les écarts de change sont significatifs sur la période 2017..

5.6 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES SOCIAUX ETABLIS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2017

Erytech Pharma S.A.

Siège social : 60, avenue Rockefeller - bâtiment Adénine - 69008 Lyon

Capital social : €1.794.003,50

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2017

A l'assemblée générale de la société Erytech Pharma S.A.

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Erytech Pharma S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2017, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} janvier 2017 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Observation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur le changement de méthode comptable lié à l'application du règlement de l'ANC 2015-05 tel qu'exposé dans la note 4.2 « Changement de méthodes comptables » de l'annexe des comptes annuels.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous devons porter à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Nous avons déterminé qu'il n'y avait pas de point clé de l'audit à communiquer dans notre rapport.

Vérification du rapport de gestion et des autres documents adressés aux membres de l'assemblée générale

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels

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 autres documents adressés aux membres de l'assemblée générale sur la situation financière et les comptes annuels.

Informations relatives au gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans la section du rapport de gestion du conseil d'administration consacrée au gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L.225-37-3 et L.225-37-4 du code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L.225-37-3 du code de commerce sur les rémunérations et avantages versés 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.

Autres informations

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Erytech Pharma S.A. par l'assemblée générale du 24 juin 2016 pour le cabinet KPMG S.A. et l'assemblée générale du 17 juin 2014 pour le cabinet RSM Rhône-Alpes (anciennement RSM CCI Conseil).

Au 31 décembre 2017, le cabinet KPMG était dans la 2ème année de sa mission sans interruption et le cabinet RSM Rhône-Alpes dans la 4ème année, dont respectivement 2 et 4 années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Par ailleurs, la société KPMG Audit Rhône-Alpes Auvergne, membre du réseau KPMG était précédemment commissaire aux comptes de l'entité de 2010 à 2015, et KPMG S.A. était précédemment commissaire aux comptes de l'entité de 2004 à 2010.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons un rapport au comité d'audit qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit, figurent les risques d'anomalies significatives que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L.822-10 à L.822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Les commissaires aux comptes

Lyon, le 23 avril 2018	
KPMG Audit	RSM Rhône-Alpes
<i>Département de KPMG S.A.</i>	
Sara Righenzi de Villers	Gaël Dhalluin
<i>Associée</i>	<i>Associé</i>

5.7 AUTRES INFORMATIONS FINANCIERES ET COMPTABLES

5.7.1 Dates des dernières informations financières

31 décembre 2017

5.7.2 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 2017.

5.7.3 Tendances connues, incertitude, demande d'engagement ou événement raisonnable susceptible d'influer sur les perspectives de la Société

Néant

5.7.4 Prévisions ou estimations de bénéfice

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.

5.7.5 Tableau des résultats des cinq derniers exercices (société ERYTECH Pharma S.A., comptes sociaux selon les normes comptables françaises)

	30/12/2017	31/12/2016	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Nbre des actions ordinaires existantes	17 937 559	8 732 648	7 924 611	6 882 761	5 558 952 **
Nbre des actions à dividendes prioritaires existantes	17 937 559	8 732 648	7 924 611	6 882 761	5 558 952 **
Nbre maximal d'actions futures à créer					
- par conversion d'obligations				-	-
- par exercice de droit de souscription	855 552	14 160	455 330	452 180	22 736
OPERATIONS ET RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	1 080 015	1 520 342	716 639	791 853	483 964
Résultat avant impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(31 119 882)	(20 754 958)	(13 725 539)	(8 755 887)	(7 592 464)
Impôts sur les bénéfices	(3 186 956)	(3 347 142)	(2 219 406)	(1 523 688)	(1 366 656)
Participation des salariés au titre de l'exercice					
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(27 932 926)	(17 407 816)	(11 797 253)	(7 283 237)	(6 478 994)
Résultat distribué					
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôts, participation des salariés mais avant dotations aux amortissements et provisions	(1,56)	(1,99)	(1,45)	(1,05)	(1,12)
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(1,56)	(1,99)	(1,49)	(1,06)	(1,17)
Dividende distribué à chaque action					
PERSONNEL					
Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice	101	77	49	38	36
Montant de la masse salariale de l'exercice	4 922 650	3 487 637	2 707 422	2 402 291	2 504 423
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice	2 740 109	1 701 273	1 211 628	1 168 792	1 164 033

5.7.6 Politique de distribution des dividendes

5.7.6.1 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

Néant.

5.7.6.2 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.

5.7.7 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 (27 932 926) euros au compte « report à nouveau ».

Compte tenu de cette affectation, les capitaux propres de la Société s'élèveront à 189 226 968 euros.

5.7.8 Dépenses somptuaires et charges non déductibles fiscalement

Les comptes de l'exercice 2017 prennent en charge une somme de 29 610 euros, correspondant à des dépenses non déductibles fiscalement.

5.7.9 Information sur les délais de paiement

En application des articles L. 441-6-1 et D. 441-4 du Code de Commerce, les factures reçues non réglées et factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice clos au 31 décembre 2017 dont le terme est échu sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Factures reçues non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu (Tableau prévu au I de l'article D.441-4)

	0 jour (indicatif)	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)
(A) Tranches de retard de paiement						
Nombre de factures concernées	425					494
Montant total des factures concernées TTC	4 168 779,18 €	345 622,69 €	478 115,08 €	146 074,72 €	349 209,00 €	1 319 021,49 €
Pourcentage du montant total des achats HT de l'exercice	20,1%	1,7%	2,3%	0,7%	1,7%	6,4%
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées						
Nombre de factures	néant	néant	néant	néant	néant	néant
(C) Délais de paiement de référence utilisés (contractuel ou délais legal - article L441-6 ou article L.443-1 du code de commerce						

Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement	Délais de paiements contractuels (10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 jours nets selon le fournisseurs et le pays)
--	---

Factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu

(tableau prévu au I de l'article D.441-4)

	0 jour (indicatif)	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)
(A) Tranches de retard de paiement						
Nombre de factures concernées	3	/	/	/	/	6
Montant total des factures concernées TTC	986 003,51 €	- €	1 740,00 €	- €	910 397,02 €	912 137,02 €
Pourcentage du chiffre d'affaires de l'exercice HT	91,3%	0,0%	0,2%	0,0%	84,3%	84,5%
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées						
Nombre de factures exclues	0	0	0	0	6	6
Montant total des factures exclues TTC	- €	- €	- €	- €	74 639,37 €	74 639,37 €
(C) Délais de paiement de référence utilisés (contractuel ou délais legal - article L441-6 ou article L.443-1 du code de commerce						
Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement	Délais de paiements contractuels (comptant ou 30 jours nets)					

5.8 PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES PROCEDURES DE CONTROLE INTERNE ET DE GESTION DES RISQUES AU SEIN DE LA SOCIETE RELATIVES A L'ELABORATION ET AU TRAITEMENT DE L'INFORMATION FINANCIERE ET COMPTABLE

1 Cadre conceptuel du contrôle interne et de gestion des risques

Référentiel

La Société s'appuie sur la recommandation 2016-05 relative à l'information périodique de sociétés cotées sur un marché réglementé, sur le cadre de référence de l'AMF relatif aux dispositifs de gestion des risques et de contrôle interne (recommandation 2010-16) et sur la recommandation AMF 2010-15 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.

2 Gestion des risques

Objectifs :

- Favoriser l'atteinte des objectifs de la Société (*voir également ci-après la [section 4](#)*) ;
- Analyser et traiter les risques identifiés à ce jour par la Société et présentés au [chapitre 2](#) du Document de Référence, notamment en :
 - maintenant un haut niveau de qualité et de sécurité de ses produits ;
 - préservant les intérêts de la Société ; et
 - 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 activités de Développement et de 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 incluant notamment :
 - le rôle du département Assurance-Qualité et du Pharmacien Responsable ;
 - le pilotage du dispositif, notamment via la Direction et le département Risk Management.

- une communication adéquate en vue de sa mise en œuvre par les acteurs externes comme internes.
- outils documentaires et des actions de sensibilisation des organes dirigeants et des collaborateurs aux principes de gestion des risques et de contrôle interne mis en œuvre au sein du Groupe. :
- Le Groupe a formalisé un certain nombre de procédures internes considérées comme essentielles au bon fonctionnement de l'activité de la Société dans un environnement sécurisé. Le référentiel de contrôle interne comprend une documentation de chaque processus et procédures associées, une matrice des risques et contrôles qui indique notamment la nature de chaque contrôle, la personne responsable, sa fréquence de réalisation, et est complétée d'une fiche sur son mode opératoire.
 - Les principaux processus entrant dans le cadre du contrôle interne informatique sont formalisés notamment sur la gestion des accès, la gestion de la maintenance et l'exploitation informatique (sauvegardes, incidents). Les contrôles associés ont été évalués et sont revus périodiquement. Une charte informatique est communiquée à l'ensemble du personnel et décrit les règles de sécurité à respecter par les collaborateurs ;
 - Le Groupe a également élaboré un Code de conduite et d'éthique afin de promouvoir une culture de responsabilité et d'engagement, et garantir une conduite professionnelle éthique sans faille dans ses relations avec ses patients, ses clients, ses partenaires commerciaux et ses actionnaires, mais aussi lors de ses interactions avec les autorités gouvernementales. Il fournit les informations nécessaires pour agir avec intégrité et dans le respect des lois et réglementations s'appliquant à ses activités. Le Conseil d'administration a adopté le code en 2017 applicable à tous les employés, dirigeants, administrateurs, sous-traitants, agents et partenaires du Groupe.

Tout collaborateur agissant de bonne foi, ayant un doute ou un soupçon de pratiques potentiellement illégales dans les domaines de la finance, comptabilité, lutte contre la corruption, droit de la concurrence, discrimination et harcèlement, sécurité, santé et hygiène au travail, ou encore protection de l'environnement peut recourir à une Procédure d'alerte, en faisant part de ses préoccupations au Compliance Officer par courrier postal ou par courrier à l'adresse électronique créée à cet effet.

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 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 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 4.4*) et s'appuyant sur des procédures, des systèmes d'information, des outils et des pratiques appropriés (*voir également ci-après la section 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.

4 Périmètre de la gestion du risque et du contrôle interne

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.

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.

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 recruté deux contrôleurs de gestion en 2016.

4.3 Acteurs de la gestion du risque et du contrôle interne

Le comité exécutif :

M. Gil BEYEN, Président Directeur Général et M. Eric SOYER, Directeur Financier et Directeur des Opérations 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 leur appartient de rendre compte au Comité d'audit des caractéristiques essentielles du dispositif de gestion du risque et de contrôle interne.

Le Comité d'audit :

Conformément au Règlement intérieur du Conseil d'administration dont la dernière mise à jour date du 1^{er} mars 2017, 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'ANSM, l'EMA et la FDA ; et
- les Commissaires aux comptes ;

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

5 Pistes d'amélioration/Perspectives d'évolution

En 2017, 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.

5.9 EVALUATIONS REALISEES DANS LE CADRE DU SARBANNES-OXLEY ACT

En complément du dispositif précédemment décrit dans la section 5.8 ci-dessus et dans le cadre du rapport annuel qui est déposé par la Société auprès de la SEC (« *Annual Report on Form 20-F* »), la section 404 du *Sarbanes-Oxley Act* requiert que les cadres dirigeants de la Société effectuent, à compter du second rapport annuel suivant l'introduction en bourse aux Etats-Unis, une évaluation sur l'efficacité des procédures de contrôle interne relatives aux informations financières et identifient toute déficience majeure (« *material weaknesses* ») dans ce rapport. La Société s'attend à ce que la première évaluation réalisée dans le cadre du Sarbanes-Oxley Act ait lieu dans le cadre du rapport annuel sur l'exercice clos 31 décembre 2018.

Dans le cadre de l'audit des comptes consolidés de la Société pour les années 2016 et 2017, la Société a identifié une déficience majeure dans les procédures de contrôle interne relatives aux informations financières. Une déficience majeure est une déficience ou une combinaison de déficiences du dispositif de contrôle interne relatif à l'information financière, rendant raisonnablement possible qu'une anomalie significative dans les états financiers annuels ou intermédiaires de la Société ne soit pas anticipée ou détectée à temps. La défaillance majeure de la Société était liée au fait que celle-ci n'avait pas mis au point ni maintenu de contrôles sur l'efficacité opérationnelle des technologies de l'information ("IT"), et des contrôles généraux des systèmes d'information appropriés pour la préparation des états financiers de la Société. En particulier, la Société n'a pas mis au point ni maintenu de contrôles effectifs sur la gestion des changements de programmes, l'accès utilisateur incluant la séparation des tâches ou encore les opérations informatiques.

Ces défaillances IT n'ont pas eu pour effet de produire une inexactitude majeure dans les états financiers de la Société. Toutefois, les défaillances, lorsqu'elles s'accumulent, pourraient impacter l'efficacité des contrôles dépendant de l'IT, tels que les contrôles automatisés répondant au risque d'inexactitude majeure d'une ou plusieurs déclarations, ainsi que les contrôles IT et données sous-jacentes permettant l'efficacité des rapports et données générés par le système.

De ces défaillances dans le contrôle pourraient résulter des erreurs dans les comptes ou dans l'information. Cela aurait pour effet de produire une inexactitude majeure dans les comptes annuels ou intermédiaires consolidés, qui ne serait pas évitée ni détectée et, par conséquent, la Société estime que cela constituerait une défaillance majeure.

La Société prévoit de mettre en place les efforts de corrections suivants, axés sur l'amélioration de nos contrôles internes à l'égard de l'information financière et, plus spécifiquement, de répondre aux défaillances dans le contrôle ayant causé ces défaillances majeures. Ces efforts incluent :

- le recrutement de personnel financier et comptable expérimenté sur les opérations de comptabilité, contrôles financiers et rapports à la SEC ;
- la finalisation de la mise en œuvre d'un nouveau progiciel de gestion financière et comptable (système ERP) ;
- l'initiation de la conception et de la mise en œuvre de l'environnement de contrôle financier de la Société incluant des procédures, contrôles, rapports et analyses, et la séparation des fonctions ; et
- la mise en œuvre de contrôles et de procédures concernant la communication d'informations financières.

La Société estime que ces mesures aboutiront à la correction de cette déficience majeure. Cependant, la Société ne peut garantir que les mesures prises à ce jour, et celles qu'elle prendra dans le futur, seront suffisantes pour remédier aux défaillances du contrôle qui ont mené à cette défaillance majeure dans le contrôle interne à l'égard de l'information financière, ou qu'elles vont prévenir ou empêcher d'éventuelles futures défaillances majeures. En outre, ni la direction de la Société, ni ses commissaires aux comptes n'ont réalisé d'évaluation du contrôle interne de la Société à l'égard de l'information financière conformément aux dispositions de la loi Sarbanes-Oxley en raison du fait qu'une telle

évaluation n'était pas nécessaire. Si la Société ou si l'un de ses commissaires aux comptes avait réalisé un audit du contrôle interne portant sur l'information financière en application des dispositions de la loi Sarbanes-Oxley, d'autres défaillances majeures auraient pu être identifiées.

6. AUTRES INFORMATIONS SUR LA SOCIETE

6.1 FICHE D'IDENTIFICATION

6.1.1 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

6.1.2 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.

6.1.3 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.

6.1.4 Forme juridique de la Société et législation applicable

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

6.1.5 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.

6.1.6 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 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 2017 sont présentés en note 5 « Complément d'information relatif au bilan » de l'annexe aux comptes sociaux de la Société figurant à la section 5.5 du Document de Référence.

Par ailleurs, les flux financiers intra-Groupe sont présentés à la section 3.2.1 « Opérations intra-groupe » du Document de Référence.

6.2 STATUTS

6.2.1 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'appareils médicaux ;
- 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.

6.2.2 Administration et direction générale (articles 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 restants 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.

Le Conseil d'administration peut également apporter toutes les modifications aux statuts à l'effet de les mettre en conformité avec les dispositions législatives et réglementaires, sous réserve de ratification de ces modifications par la prochaine Assemblée Générale.

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. »

6.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions (articles 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-propriétaire, 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-proprétaire 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-proprétaire 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.

6.2.4 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.

6.2.5 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.

6.2.6 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.

6.2.7 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).

6.2.8 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.

6.3 CAPITAL

6.3.1 Montant du capital souscrit

Au 31 décembre 2017, le capital social, entièrement libéré, s'élève à 1 793 755,90 euros, divisé en 17 937 559 actions ordinaires de 0,10 euro de valeur nominale chacune, toutes de même catégorie.

Au 30 mars 2018, le capital social, entièrement libéré, s'élève à 1 794 003,50 euros, divisé en 17 940 035 actions ordinaires de 0,10 euro de valeur nominale chacune, toutes de même catégorie.

6.3.2 Actions non représentatives du capital

Néant.

6.3.3 Acquisition par la Société de ses propres actions

L'Assemblée Générale Mixte des actionnaires de la Société réunie le 27 juin 2017 a modifié comme suit l'autorisation donnée au Conseil d'administration par l'Assemblée Générale Mixte du 24 juin

2016 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 montant du capital social existant au jour de la présente Assemblée Générale (étant précisé que lorsque les actions sont rachetées pour favoriser la liquidité dans les conditions visées ci-après, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de cette limite de 5 % correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de la présente autorisation).

Objectifs des rachats d'actions :

- attribuer des actions aux salariés ou aux mandataires ;
- 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 ; réduire le capital de la Société en application de la vingt-quatrième résolution de la présente Assemblée Générale, sous réserve de son adoption ; affecter à la couverture de titres de créance échangeables en titres de la Société et plus généralement de valeurs mobilières donnant droit à des titres de la Société notamment par conversion, présentation d'un bon, remboursement ou échange ; et
- plus généralement, réaliser toute opération qui viendrait à être autorisée par la loi ou toute pratique de marché qui viendrait à être admise par les autorités de marché, étant précisé que, dans une telle hypothèse, la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué.

Prix d'achat maximum : quatre-vingt-dix (90) euros par action ou sa contrevaletur en devises étrangères, étant précisé qu'en cas d'opérations sur le capital, notamment par incorporation de réserves et attribution d'actions gratuites, et/ou de division ou de regroupement des actions, ce prix maximum sera ajusté en conséquence et sera déterminé conformément aux limites prévues par les lois et règlements en vigueur au moment de l'utilisation de la présente délégation (à ce jour, le prix d'achat maximal hors frais par action ne devra pas être supérieur à celui de la dernière opération indépendante, ou, s'il est plus élevé, à celui de l'offre indépendante actuelle la plus élevée sur la place où l'achat est effectué).

Volume maximal : la Société s'abstiendra d'acheter au-delà du volume maximal quotidien autorisé par les lois et règlements en vigueur au moment de l'utilisation (à ce jour, 25% du volume quotidien moyen des actions négociées sur le marché réglementé d'Euronext Paris).

Depuis la date du Document de Référence 2016, aucun programme de rachat d'actions n'a été mise en œuvre et la délégation n'a pas été utilisée par le Conseil d'administration (étant précisé qu'aucun contrat de liquidité n'est en cours). La Société dispose, dans son portefeuille de titres au 31 décembre 2017, de 2 500 actions en auto-détention (0,01 % du capital social).

6.3.4 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 2017, 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 5 avril 2017, Monsieur Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué, a :
 - exercé 140 bons BSPCE₂₀₁₂ d'une valeur unitaire de 73,62 euros soit une acquisition de 1 400 actions pour une valeur unitaire de 7,362 euros par action et
 - cédé 1 400 actions ERYTECH au prix unitaire de 30,00 euros ;
- le 5 avril 2017, Madame Iman EL HARIRY, Directrice Médicale, a :
 - exercé 100 bons BSA₂₀₁₄ d'une valeur unitaire de 125,50 euros soit une acquisition de 1 000 actions pour une valeur unitaire de 12,25 euros par action ; et
 - cédé 1 000 actions ERYTECH au prix unitaire de 30,025 euros.

Depuis le 31 décembre 2017, les dirigeants et personnes mentionnées à l'article L.621-18-2 du Code monétaire et financier n'ont pas réalisé d'opérations sur les titres de la Société.

6.3.5 Autres titres donnant accès au capital

L'ensemble des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en circulation à la date du 31 décembre 2017, est décrit dans le Tableau n°8 et le Tableau n°10 de la section 3.1.2.1.1 du Document de Référence.

6.3.6 Capital autorisé non émis

Le capital autorisé non émis est décrit en section 3.1.1.3.3 du Document de Référence.

6.3.7 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.

6.3.8 Évolution du capital social

Le tableau ci-dessous indique l'évolution du capital social de la Société au cours des trois derniers exercices, étant précisé qu'au cours de l'exercice 2017 la Société a procédé :

- le 12 avril 2017 à une augmentation de capital issue de l'exercice des bons pour un montant de 800 euros par émission de 8 000 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euro de valeur nominale ;

- le 19 avril 2017 à une augmentation de capital réservée à une catégorie de personnes, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de 300 000 euros par émission de 3 000 000 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euro de valeur nominale ;
- le 6 novembre 2017 à une augmentation de capital issue de l'exercice de bons pour un montant de 620 euros par émission de 6 200 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euro de valeur nominale et de l'acquisition définitive d'actions gratuites attribuées à des salariés et dirigeants pour un montant de 757,40 euros par émission de 7 574 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euro de valeur nominale;
- le 14 novembre 2017 à une augmentation de capital à catégories de personnes, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de 537 403,30 euros par émission de 4 686 106 actions ordinaires sous-jacentes des *American Depositary Shares* et 687 927 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euro de valeur nominale ;
- suite à l'exercice de l'option de surallocation liée à l'augmentation de capital susmentionnée, le 27 novembre 2017 à une augmentation de capital complémentaire à catégories de personnes, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de 80 610,40 euros par émission de 702 915 actions ordinaires sous-jacentes des *American Depositary Shares* et 103 189 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euro de valeur nominale.

Par ailleurs, au cours de l'exercice 2018, la Société a procédé :

- le 7 janvier 2018 à une augmentation de capital issue de l'exercice de bons pour un montant de 300 euros par émission de 3 000 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euro de valeur nominale ;
- le 9 mars 2018 à une augmentation de capital issue de l'acquisition définitive d'actions gratuites attribués à des salariés et dirigeants pour un montant de 247,60 euros par émission de 2 476 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euro de valeur nominale ;

La Société n'a pas, à sa connaissance, de nantissement sur son capital.

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
23/06/15	Augmentation de capital	BSA ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₂	653 €	6 530	0,10 €	7,262 €	6 889 291	7,362 €	688 929,10 €
		BSA ₂₀₁₂				7,262 € BSPCE ₂₀₁₂		7,362 € BSPCE ₂₀₁₂	
02/12/15	Augmentation de capital	BSPCE ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₄	1 375 €	13 750	0,10 €	12,15 € BSPCE ₂₀₁₄	6 903 041	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 €

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
10/01/16 ⁽¹⁾	Augmentation de capital	BSPCE ₂₀₁₂	7 508 €	75 080	0,10 €	7,262 €	7 924 611	7,362 €	792 461,10 €
06/12/16	Augmentation de capital	BSA ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₄	1 416 €	14 160	0,10 €	7,262€ BSA ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₂ 12,15€ BSPCE ₂₀₁₄	7 938 771	7,362 € BSA ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₂ 12,25 € BSPCE ₂₀₁₄	793 877,10 €
07/12/16 ⁽²⁾	Augmentation de capital	Emissions d'actions nouvelles	79 387,70 €	793 877	0,10 €	12,40 €	8 732 648	12,50 €	873 264,80 €
12/04/2017	Augmentation de capital	BSPCE ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₄ BSA ₂₀₁₄	800€	8000	0,10€	7,262€ BSPCE ₂₀₁₂ 12,15€ BSPCE ₂₀₁₄ BSA ₂₀₁₄	8 740 648	7,262€ BSPCE ₂₀₁₂ 12,25€ BSPCE ₂₀₁₄ BSA ₂₀₁₄	874 064,80€
19/04/2017	Augmentation de capital	Emissions d'actions nouvelles	300 000€	3 000 000	0,10€	23,40€	11 740 648	23,50€	1 174 064,80€
06/11/2017	Augmentation de capital	Acquisition définitive d'actions gratuites AGA ₂₀₁₆ Tranche 1 BSPCE ₂₀₁₄	1 377,40€	13 774	0,10€	NA AGA ₂₀₁₆ 12,15€ BSPCE ₂₀₁₄	11 754 422	NA AGA ₂₀₁₆ 12,25€ BSPCE ₂₀₁₄	1 175 442,20€
14/11/2017	Augmentation de capital	Emissions d'actions nouvelles	537 403,30€	5 374 033	0,10€	19,90€	17 128 455	20,00€	1 712 845,50€
27/11/2017	Augmentation de capital	Emissions d'actions nouvelles	80 610,40€	806 104	0,10€	19,90€	17 934 559	20,00€	1 793 455,90€
07/01/2018 ⁽³⁾	Augmentation de capital	BSPCE ₂₀₁₄	300€	3 000	0,10€	12,15€	17 937 559	12,25€	1 793 755,90€
09/03/2018	Augmentation de capital	Acquisition définitive d'actions gratuites AGA ₂₀₁₆ Tranche 1	247,60	2 476	0,10€	NA	17 940 035	NA	1 794 003,50€

⁽¹⁾Date de constatation de l'augmentation de capital par le Conseil d'administration suite à l'exercice le 23 décembre 2015 de 7 508 bons BSPCE₂₀₁₂.

⁽²⁾ Augmentation de capital constatée par le Conseil d'administration en date du 08 janvier 2017.

⁽³⁾ Date de constatation de l'augmentation de capital par le Conseil d'administration suite à l'exercice entre le 1^{er} novembre et le 31 décembre 2017 de 300 bons BSPCE₂₀₁₄.

6.3.9 Évolution du titre

Depuis la première cotation des actions de la Société sur le marché réglementé de NYSE Euronext à Paris le 7 mai 2013 et jusqu'au 31 décembre 2017 un nombre de 52 223 137 titres a été échangé.

Le titre, qui cotait 11,60 euros lors de la première cotation des actions de la Société cotait 18,50 euros au 31 décembre 2017.

Le cours le plus bas enregistré au cours de l'exercice annuel clos au 31 décembre 2017 s'est situé à 12,10 euros le 10 février 2017 et le cours le plus haut à 30,20 euros le 5 avril 2017.

La capitalisation boursière au 31 décembre 2017 ressortait à 331 844 841,50 euros. Depuis le 31 décembre 2017 et jusqu'au 30 mars 2018 un nombre de 2 634 133 titres ont été échangés.

Le titre cotait 17 euros au 30 mars 2018.

La capitalisation boursière au 30 mars 2018 ressortait à 304 938 503 euros.

6.4 ACTIONNARIAT

6.4.1 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 tel que suit :

		31/12/2015			31/12/2016			31/12/2017		
ACTIONNAIRES		ACTIONS	% du capital	% des droits de vote total ¹	ACTIONS	% du capital	% des droits de vote	ACTIONS	% du capital	% des droits de vote total ¹
NOMINATIF	MANAGEMENT	225 670	2,85 %	3,80 %	3 130	0,04 %	0,04 %	10 457	0,06%	0,06%
	Gil BEYEN	0	0 %	0,00 %	0	0,00 %	0,00 %	1 546	0,01%	0,01%
	Jérôme BAILLY	2 040	0,03 %	0,02 %	280	0,00 %	0,00 %	1 053	0,01%	0,01%
	Autres management	5 560	0,07 %	0,06 %	2 850	0,03 %	0,04 %	7 858	0,04%	0,05%
	INVESTISSEURS FINANCIERS/PE FUNDS	1 069 742	13,50 %	22,23 %	1 018 212	11,66 %	19,54 %	1 018 212	5,68%	10,42%
	IDINVEST Partners	51 530	0,65 %	1,06 %	0	0,00 %	0,00 %	0	0,00%	0,00%
	AURIGA Partners ²	1 018 212	12,85 %	20,98 %	1 018 212	11,66 %	19,54 %	1 018 212	5,68%	10,42%
	RECORDATI ORPHAN DRUGS	431 034	5,44 %	8,88 %	431 034	4,94 %	8,27 %	431 034	2,40%	4,41%
	MEMBRES DU CA	12 500	0,16%	0,13%	10 300	0,12%	0,13%	10 303	0,06%	0,09%
	AUTRES ACTIONNAIRES	163 534	2,06%	3,11%	301 634	3,45%	5,14%	158 664	0,88%	1,58%
SOUS-TOTAL NOMINATIF	1 902 480	24,01%	37,96%	1 764 310	20,20%	33,13%	1 628 670	9,08%	16,56%	
PORTEUR	Actions auto-détenues	2 500	0,03 %	0,00 %	2 500	0,03 %	0,00 %	2 500	0,01%	0,00%
	Baker Bros ³	674 027	8,51%	6,94%	842 795	9,65%	8,09%	4 898 337	27,31%	25,06%
	BVF Partners L.P.	0	0,00 %	0,00 %	0	0,00 %	0,00 %	925 000	5,16%	4,73%
	JP Morgan ³	375 000	4,73 %	3,86 %	608 061	6,96 %	5,84 %	586 077	3,27%	3,00%
	Flottant	5 345 604	62,72%	51,24%	5 514 982	63,15%	52,95%	9 896 975	55,17%	50,65%
	SOUS-TOTAL PORTEUR	6 022 131	75,99%	62,04%	6 968 338	79,80%	66,87%	16 308 889	90,92%	83,44%
	TOTAL	7 924 611	100,00%	100,00%	8 732 648	100,00%	100,00%	17 937 559	100,00%	100,00%

¹ cf. section 6.4.3 du Document de Référence sur les droits de vote.

² Sur la base des dernières déclarations de franchissement de seuils et des informations disponibles, AURIGA Partners détient en sus 129 310 actions au porteur, portant sa détention totale d'actions à 6,40 % et à 11,08 % de droits de vote.

³ Sur la base des dernières déclarations de franchissement de seuils et des informations disponibles.

L'actionnariat de la Société au 31 décembre 2017 se présentait comme suit, sur la base des informations disponibles :

	Nom Prénom/ Dénomination Sociale	% de capital	% de droits de vote ¹	Nombre d'actions
NOMINATIF	FCPR AURIGA VENTURES III	5,68%	10,42%	1 018 212
	RECORDATI ORPHAN DRUGS	2,40%	4,41%	431 034
	Autres actionnaires au nominatif dont la détention du capital est inférieure à 5 %	1,00%	1,73%	179 424
PORTEUR	Détention par la Société issu du programme de rachat ²	0,01%	0,00%	2 500
	Baker Bros	27,31%	25,06%	4 898 337
	BVF Partners	5,16%	4,73%	925 000
	JP Morgan	3,27%	3,00%	586 077
	Flottant	55,17%	50,65%	9 896 975
	TOTAL		100,00%	100,00%

^{1.} Les droits de vote prennent en compte les droits de vote double tel que décrits à la section 6.4.3 du Document de Référence

^{2.} cf. section 6.3.3 du Document de Référence.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017, la Société a reçu les franchissements de seuil suivants :

- le 31 mars 2017, la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc. a franchi le seuil de 5 % des droits de vote à la baisse. À cette date, la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc. détenait 497 226 actions représentant 5,69 % du capital et 4,78 % des droits de vote ;
- le 4 avril 2017, la Société Baker Bros, Advisors L. P a franchi les seuils de 10 % des droits de vote et de 15 % du capital à la hausse. À cette date, la société Baker Bros, Advisors L. P détenait 1 313 607 actions représentant 15,04 % du capital et 12,64 % des droits de vote ;
- le 19 avril 2017, la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc. a franchi le seuil de 5 % des droits de vote à la hausse. À cette date, la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc. détenait 743 226 actions représentant 8,51 % du capital et 7,18 % des droits de vote ;
- le 19 avril 2017, la société Auriga Partners a franchi le seuil de 20 % des droits de vote et 10 % du capital à la baisse. À cette date, la société Auriga Partners détenait 1 147 522 actions représentant 9,77 % du capital et 16,28 % des droits de vote ;
- le 1er juin 2017, la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc. a franchi le seuil de 5 % des droits de vote à la baisse. À cette date, la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc. détenait 659 514 actions représentant 5,62 % du capital et 4,94 % des droits de vote ;
- le 23 août 2017, la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc., a franchi en baisse, le seuil de 5 % du capital de la société. À cette date, la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc. détenait 586 077 actions représentant 4,99 % du capital et 4,41 % des droits de vote ;

- le 14 novembre 2017, la société Recordati Orphan Drugs a franchi à la baisse le seuil de 5% des droits de vote. A cette date, la société Recordati Orphan Drugs détenait 431 034 actions représentant 2,40% du capital et 4,42% des droits de vote ;
- le 16 novembre 2017, la société Baker Bros. Advisors LP a franchi à la hausse les seuils de 15% des droits de vote et de 20 et 25% du capital et des droits de vote et a déclaré notamment qu'elle n'envisageait pas de « demander sa désignation ou celle d'une ou plusieurs personnes comme administrateur d'ERYTECH PHARMA ». A cette date, la société Baker Bros Advisors LP détenait 4 898 377 actions représentant 27,31% du capital et 25,14% des droits de vote. Par une nouvelle déclaration d'intention en date du 22 février 2018, Baker Bros a annoncé le changement d'intention suivant : « Baker Bros. Advisors LP envisage de proposer la désignation de deux personnes en qualité de censeurs au sein du conseil d'administration : Baker Bros. Advisors LP ne souhaite pas modifier la stratégie d'ERYTECH PHARMA. » ;
- le 16 novembre 2017, la société Auriga Partners a franchi à la baisse le seuil de 15% des droits de vote. A cette date, la société Auriga Partners détenait 1 147 522 actions représentant 6,40% du capital et 11,11% des droits de vote ;
- le 20 décembre 2017, la société BVF Partners LP a franchi à la hausse le seuil de 5% du capital. A cette date, elle détenait 925 000 actions représentant 5,16% du capital et 4,75% des droits de vote.

Depuis le 31 décembre 2017, la Société n'a reçu aucune déclaration de franchissement de seuil.

6.4.2 Actionnaires significatifs non représentés au Conseil d'administration

A la date du Document de Référence, trois actionnaires significatifs à savoir Auriga Venture III, Baker Bros et BVF Partners LP ne sont pas représentés au Conseil d'administration. Néanmoins, la Société a nommé le 9 mars 2018 en tant que censeurs personnes physiques Kelvin NEU et Richard LEVY (*voir la section 3.1.1.2.2.2 du Document de Référence*).

6.4.3 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.

6.4.4 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.

6.4.4.1 Pacte d'actionnaires

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

6.4.4.2 Concerts

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

6.4.4.3 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.

6.5 PERSONNES RESPONSABLES

6.5.1 Responsable du document de référence

M. Gil Beyen Président Directeur Général

6.5.2 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 que le rapport de gestion 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 et qu'il décrit les principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

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

Le 24 avril 2018

M. Gil Beyen

Président Directeur Général



6.5.3 Responsables de l'information financière

M. Gil Beyen Président Directeur Général et M. Eric Soyer Directeur Financier et Directeur des Opérations

Tel : +33 4 78 74 44 38

Fax : +33 4 78 75 56 29

e-mail : investors@erytech.com

6.6 COMMISSAIRES AUX COMPTES

6.6.1 Commissaires aux comptes titulaires

KPMG S.A, société anonyme, RCS Nanterre 775 726 417, Paris la Défense (92066 CEDEX), 2 Avenue Gambetta CS 60055 Tour Eqho.

Date de première nomination : 24 juin 2016.

Date d'expiration du mandat : Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne a été commissaire aux comptes titulaire depuis le 11 juin 2010 et jusqu'à son remplacement par KPMG S.A le 24 juin 2016 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.

6.6.2 Commissaires aux comptes suppléants

SALUSTRO REYDEL, société anonyme, RCS Nanterre 652 044 371, Paris la Défense (92066CEDEX), 2 Avenue Gambetta CS 60055 Tour Eqho.

Date de première nomination : 24 juin 2016.

Date d'expiration du mandat : Assemblée Générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

Le commissaire aux comptes suppléant depuis le 11 juin 2010 et jusqu'à l'expiration de son mandat le 24 juin 2016 a été KPMG Audit Sud-Est.

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.

6.6.3 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 : 01/01/2017 - 31/12/2017

en euros	KPMG Audit				RSM Rhône-Alpes			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016
Audit								
<input type="checkbox"/> Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés •Émetteur •Filiales intégrées globalement	210 500	83 000	43%	26%	135 500	82 000	79%	96%
<input type="checkbox"/> Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes •Émetteur •Filiales intégrées globalement	284 000	232 000	57%	74%	34 950	3 000	21%	4%
<i>Sous-total</i>	494 500	315 000	100%	100%	170 450	85 000	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		
<i>Sous-total</i>	-	-	0%	0%	-	-	0%	0%
TOTAL	494 500	315 000	100%	100%	170 450	85 000	100%	100%

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

- des honoraires correspondant 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 aux documentations des deux augmentations de capital d'avril et novembre 2017.

Les honoraires de KPMG Rhône Alpes Auvergne sont en forte augmentation principalement du fait de leurs diligences dans le cadre de l'introduction en bourse de la Société sur le NASDAQ en novembre 2017.

6.7 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du Document de Référence sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 60 avenue Rockefeller, 69008 Lyon, France. Le Document de Référence peut également être consulté sur le site Internet de la Société (<http://www.erytech.com/>) et sur le site Internet de l'AMF (<http://www.amf-france.org/>).

Les statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la

demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires, conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

Ces documents sont également disponibles sur support papier sur simple demande auprès de la Société.

De plus, conformément à l'article 221-3 du Règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF), l'information règlementée de l'article 221-1 de ce même Règlement est disponible sur le site internet de la Société (<http://www.erytech.com/>).

T TABLES DE CONCORDANCES

Les tables de concordance ci-dessous permettent d'identifier dans le Document de Référence :

- les informations prévues par l'annexe 1 du règlement européen n° 809/2004/CE ;
- 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).

Informations prévues par le règlement européen no 809/2004/CE		Document de référence
1	Personnes responsables	Section 6.5, page 348
2	Contrôleurs légaux des comptes	Section 6.6, page 349
3	Informations financières sélectionnées	Section 5.1, page 208
4	Facteurs de risques	Chap. 0, page 91
5	Informations concernant la Société	
5.1	Histoire et évolution de la Société	
5.1.1	Raison sociale et nom commercial de la Société	Section 6.1.1, page 326
5.1.2	Lieu et numéro d'enregistrement de la Société	Section 6.1.2, page 326
5.1.3	Date de constitution et durée de vie de la Société	Section 6.1.3, page 326
5.1.4	Siège social, forme juridique et législation, objet social et exercice social	Sections 6.1.4 et 6.1.5, page 326
5.1.5	Événements importants dans le développement des activités de la Société	Section 1.1.2, page 14
5.2	Investissements	Section 5.2.3, page 222
6	Aperçu des activités	
6.1	Principales activités	Sections 1.1.3 page 18, 1.2, page 21 et 1.3 page 28
6.2	Principaux marchés	Section 1.3, pages 28, 34, 39 et 46.
6.3	Événements exceptionnels	N.A.
6.4	Dépendance à l'égard des brevets, licences, contrats, principaux clients et procédés de fabrication	Sections 1.6, page 74 et 2.2.9, page 113
6.5	Position concurrentielle	Section 1.1.1, page 12 Section 1.1.3, page 18 Section 1.2.2.1, page 24 Section 1.3, page 28 Section 1.4, page 50
7	Organigramme	
7.1	Description du Groupe	Section 6.1.6, page 326
7.2	Liste des filiales et relations avec les sociétés apparentées	N. A.
8	Propriétés immobilières, usines et équipements	
8.1	Immobilisations corporelles importantes	Sections 1.4 page 50,

8.2	Questions environnementales	et 5.2.1.4.1.1 page 215 Section 4.3, page 199
9	Examen de la situation financière et du résultat	
9.1	Situation financière	Section 5.2.1, page 209
9.2	Résultat d'exploitation	
10	Trésorerie et capitaux	
10.1	Informations sur les capitaux	Section 5.2.2.1, page 218
10.2	Flux de trésorerie	Section 5.2.2.2, page 220
10.3	Informations sur les conditions d'emprunt et la structure de financement	Section 5.2.2.3, page 221
10.4	Restriction à l'utilisation des capitaux	Section 5.2.2.4 page 221
10.5	Sources de financement attendues	Section 5.2.2.5 page 221
11	Recherche et développement, brevets et licences	Section 1.6, page 74
12	Informations sur les tendances	Section 5.7.3, page 316
13	Prévisions ou estimations du bénéfice	Section 5.7.4 page 316
14	Organes d'administration, de direction et de surveillance et Direction Générale	
14.1	Membres des organes d'administration, de direction et de surveillance	Section 3.1.1.2.2, page 137
14.2	Absence de conflits d'intérêts potentiels	Section 3.1.1.2.2.5, page 144
15	Rémunération et avantages	
15.1	Rémunération des membres des organes d'administration, de direction et de surveillance	Section 3.1.2.1 page 161
15.2	Attributions de stock-options et d'actions de performance	Sections 3.1.2.1.1 page 162 et 3.1.2.2.2 c page 174
15.3	Régime de retraite supplémentaire à prestations définies, dite « de fidélité »	Sections 3.1.2.1.2 page 171 et 3.1.2.2.2 e, page 176
15.4	Indemnités de départ	Sections 3.1.2.1.2 page 171 et section 3.1.2.2.2 d page 175
16	Fonctionnement des organes d'administration et de direction	
16.1	Dates d'expiration des mandats, durées des fonctions et fonctionnement des organes d'administration et de direction	Section 3.1.1.2.2, page 137
16.2	Informations sur les contrats de service liant les membres des organes d'administration et de direction : absence de contrat de service	Section 3.1.1.2.2.5, page 144
16.3	Informations sur les comités spécialisés	Section 3.1.1.2.3.2 page 147
16.4	Conformité de la Société au régime de gouvernement d'entreprise en vigueur dans son pays d'origine	Section 3.1.1.1, page 136
17	Salariés	
17.1	Nombre de salariés, répartition par site et par type d'activité	Section 4.2.2.1, page 192

17.2	Participations et stock-options	Section 3.3, page 187
17.3	Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur	N. A.

18 Principaux actionnaires

18.1	Répartition du capital et des droits de vote	Section 6.4.1, page 344
18.2	Droits de vote différents	Section 6.4.3, page 347
18.3	Absence de contrôle extérieur de la Société	Section 6.4.4, page 348
18.4	Accord entraînant un changement de contrôle et pactes d'actionnaires	Section 6.4.4.3, page 348

19 Opérations avec des apparentés

Section 3.2 page 177

20 Information financière concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société

20.1	Informations financières historiques	Section 5.2.1.2, page 210
20.2	Information financière pro forma	N. A.
20.3	États financiers	Section 5.3, page 224
20.4	Vérification des informations financières historiques annuelles	
	20.4.1 Déclarations des Contrôleurs légaux et honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux pris en charge par le Groupe	Sections 5.4, page 271, et 5.6, page 311 Sections 5.3, note 10, p. 272 et 5.5 note 6 p. 305 Section 6.6.3, p. 350
	20.4.2 Périmètre des informations vérifiées	Section 5.4, page 271
	20.4.3 Informations financières non vérifiées	N. A.
20.5	Date des dernières informations financières	Section 5.7.1, page 316
20.6	Informations financières intermédiaires et autres	
	20.6.1 Informations financières trimestrielles et semestrielles	N. A.
	20.6.2 Informations financières intermédiaires couvrant les six premiers mois de l'exercice suivant	N. A.
20.7	Politique de distribution des dividendes	Section 5.7.6, page 317
20.8	Procédures judiciaires et arbitrages	Section 2.3.8, page 124
20.9	Changement significatif de la situation financière ou commerciale	Section 5.7.2, page 316

21 Informations complémentaires

21.1	Capital social	
	21.1.1 Capital souscrit, évolution du capital et action	Section 6.3.1, page 339 Section 6.3.8 page 341
	21.1.2 Actions non représentatives du capital	N. A.
	21.1.3 Actions détenues par la Société	Section 6.3.3, page 339
	21.1.4 Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription, options de souscription d'actions, options d'achat d'actions et droits à actions de performance	Section 6.3.5, page 341
	21.1.5 Conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute	Section 6.3.6, page 341

	obligation attachée au capital souscrit, mais non libéré, ou toute entreprise visant à augmenter le capital	
	21.1.6 Capital de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord	N. A.
	21.1.7 Historique du capital social	Section 6.3.8, page 341
	21.1.8 Autorisations financières proposées à l'Assemblée Générale	Section 3.1.1.3.3, page 155
21.2	Acte constitutif et statuts	
	21.2.1 Objet social	Section 6.2.1, page 327
	21.2.2 Dispositions concernant les membres des organes d'administration, de direction et de surveillance	Section 6.2.2, page 328
	21.2.3 Droits, privilèges et restrictions assorties aux différentes catégories d'actions	Section 6.2.3, page 333
	21.2.4 Modification des droits des actionnaires	Section 6.2.4, page 336
	21.2.5 Assemblées Générales	Section 6.2.5, page 336
	21.2.6 Dispositions relatives à un changement de contrôle de la Société	Section 6.2.6, page 339
	21.2.7 Dispositions relatives aux seuils de participation	Section 6.2.7, page 339
	21.2.8 Conditions régissant les modifications du capital	Section 6.2.8, page 339
22	Contrats importants	Section 1.7, page 85
23	Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts	
23.1	Déclaration ou rapport d'expert	N. A.
23.2	Informations provenant d'une tierce partie	N. A.
24	Documents accessibles au public	Section 6.7, page 351
25	Informations sur les participations	Section 3.1.1.3.2, page 152

Rapport financier annuel

	Document de Référence
1. Attestation de la personne responsable	Voir section 6.5.2, page 349
2. Comptes annuels sociaux aux normes françaises	Voir section 5.5, page 278
3. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels sociaux aux normes françaises	Voir section 5.6, page 311
4. Comptes annuels consolidés aux normes IFRS	Voir section 5.3, page 224
5. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels consolidés aux normes IFRS	Voir section 5.4, page 271
6. Rapport de gestion	Voir index ci-dessous
7. Rapport du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise	Voir section 3.1, page 136
8. Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise	N.A.
9. Communiqué relatif aux honoraires des commissaires aux comptes	Voir section 6.6.3, page 350

1. Informations sur l'activité de la société

- Exposé de l'activité (notamment des progrès réalisés et difficultés rencontrées) et des résultats de la société, de chaque filiale et du groupe Voir sections 1.2, page 21 ; 1.3, page 21 et 1.4, page 50
- Analyse de l'évolution des affaires, des résultats, de la situation financière et notamment de l'endettement de la société et du groupe Voir section 5.2, page 209
- Evolution prévisible de la société et/ou du groupe Voir section 5.7.3, page 316
- Indicateurs clés de nature financière et non financière de la société et du groupe Voir section 5.2, page 209
- Evénements post-clôture de la société et du groupe Voir sections 5.3 3) page 236 et 5.5 2), page 289
- Indications sur l'utilisation des instruments financiers y compris les risques financiers et les risques de prix, de crédit, de liquidité et de trésorerie de la société et du groupe Voir section 2.4, page 124
- Principaux risques et incertitudes de la société et du groupe Voir chapitre 2, page 91
- Informations sur la R&D de la société et du groupe Voir section 1.6, page 74

2. Informations juridiques, financières et fiscales de la société

- Principales caractéristiques des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information financière et comptable Voir section 5.8, page 319
- Répartition et évolution de l'actionnariat Voir section 6.4.1, page 344
- Nom des sociétés contrôlées participant à un autocontrôle de la société et part du capital qu'elles détiennent Voir section 6.4.1, page 344
- Prises de participation significatives de l'exercice dans des sociétés ayant leur siège social sur le territoire français N.A.
- Avis de détention de plus de 10 % du capital d'une autre société par actions ; aliénation de participations croisées N.A.
- Acquisition et cession par la société de ses propres actions (rachat d'actions) Voir section 6.3.3, page 339
- État de la participation des salariés au capital social Voir section 3.3, page 187
- Mention des ajustements éventuels : N.A.
 - pour les titres donnant accès au capital et les stock-options en cas de rachats d'actions
 - pour les titres donnant accès au capital en cas d'opérations financières
- Montants des dividendes qui ont été mis en distribution au titre des trois exercices précédents Voir section 5.7.6.1, page 317
- Montant des dépenses et charges non déductibles fiscalement Voir section 5.7.8, page 317
- Délai de paiement et décomposition du solde des dettes fournisseurs et clients par date d'échéance Voir section 5.7.9, page 317
- Injonctions ou sanctions pécuniaires pour des pratiques anticoncurrentielles N.A.

3. Informations portant sur les mandataires sociaux

- En cas d'attribution de stock-options, mention de l'information selon laquelle le Conseil d'Administration a pris la décision :
 - soit d'interdire aux dirigeants de lever leurs options avant la cessation de leurs fonctions ;
 - soit de leur imposer de conserver au nominatif jusqu'à la cessation de leurs fonctions tout ou partie des actions issues d'options déjà exercées (en précisant la fraction ainsi fixée)
- Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et personnes liées sur les titres de la Société
- En cas d'attribution d'actions gratuites, mention de l'information selon laquelle le Conseil d'Administration a pris la décision :
 - soit d'interdire aux dirigeants de céder avant la cessation de leurs fonctions les actions qui leur ont été attribuées gratuitement ;
 - soit de fixer la quantité de ces actions qu'ils sont tenus de conserver au nominatif jusqu'à la cessation de leurs fonctions (en précisant la fraction ainsi fixée)

N.A.

Voir section 6.3.4, page 341

Voir section 3.1.2.2.2c page 174

4. Information RSE de la société

- Prise en compte des conséquences sociales et environnementales de l'activité et des engagements sociétaux en faveur du développement durable et en faveur de la lutte contre les discriminations et de la promotion des diversités
- Information sur les activités dangereuses
- Indication sur les risques financiers liés aux effets du changement climatique et présentation des mesures que prend la Société pour les réduire en mettant en œuvre une stratégie bas-carbone dans toutes les composantes de son activité

Voir chapitre 4, page 190

Voir section 2.1.13, page 106

Voir section 4.3.3, page 202

Information RSE

Document de Référence

1. Emploi

- Effectif total et répartition des salariés par sexe, par âge et par zone géographique
- Embauches et licenciements
- Rémunérations et évolution
- Absentéisme

Voir sections 4.2.2.1 page 192 et 4.2.2.2 page 194

2. Organisation du travail

- Organisation du temps de travail

Voir section 4.2.2.2 page 194

3. Relations sociales

- Organisation du dialogue social, procédures d'information et de consultation du personnel et de négociation avec celui-ci
- Bilan des accords collectifs

Voir section 4.2.2.3, page 195

4. Santé et sécurité

- Conditions de santé et de sécurité au travail
- Bilan des accords signés avec les organisations syndicales ou les représentants du personnel en matière de santé et de sécurité au travail Voir section 4.2.2.4, page 196
- Accidents du travail (fréquence et gravité) et maladies professionnelles

5. Formation

- Politiques mises en œuvre en matière de formation Voir section 4.2.2.5, page 197
- Nombre total d'heures de formation

6. Egalité de traitement

- Mesures prises en faveur de l'égalité entre les femmes et les hommes
- Mesures prises en faveur de l'emploi et de l'insertion des personnes handicapées Voir section 4.2.2.6, page 198
- Politique de lutte contre les discriminations

8. Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'Organisation internationale du travail relatives

Voir section 4.2.2.7, page 199

7. Politique générale en matière environnementale

- Organisation de la société pour prendre en compte les questions environnementales et, le cas échéant, démarches d'évaluation ou de certification en matière d'environnement
- Actions de formation et d'information des salariés menées en matière de protection de l'environnement
- Moyens consacrés à la prévention des risques environnementaux et des pollutions Voir section 4.3.1, page 200
- Montant des provisions et garanties pour risques en matière d'environnement, sous réserve que cette information ne soit pas de nature à causer un préjudice sérieux à la société dans un litige en cours

8. Pollution

- Mesures de prévention, de réduction ou de réparation de rejets dans l'air, l'eau et le sol affectant gravement l'environnement Voir sections 4.3.2.1, page 201 et 4.3.2.2 page 202
- Prise en compte des nuisances sonores et de toute autre forme de pollution spécifique à une activité

9. Economie circulaire

- Mesures de prévention, de recyclage, de réutilisation, d'autres formes de valorisation et d'élimination des déchets
 - Actions de lutte contre le gaspillage alimentaire
 - Consommation d'eau et approvisionnement en eau en fonction des contraintes locales Voir section 4.3.2, page 201
 - Consommation de matières premières et mesures prises pour améliorer l'efficacité dans leur utilisation
 - Consommation d'énergie, mesures prises pour améliorer l'efficacité énergétique et recours aux énergies renouvelables
-

-
- Utilisation des sols
-

10. Changement climatique

- Postes significatifs d'émissions de gaz à effet de serre générés du fait de l'activité de la société, notamment par l'usage des biens et services qu'elle produit Voir section 4.3.3, page 202
 - Adaptation aux conséquences du changement climatique
-

11. Protection de la biodiversité

- Mesures prises pour préserver ou développer la biodiversité Voir section 4.3, page 199
-

12. Informations relatives aux engagements sociétaux en faveur du développement durable

- Impact territorial, économique et social de l'activité de la société en matière d'emploi et de développement régional, et sur les populations riveraines ou locales Voir section 4.4.1, page 203
 - Relations entretenues avec les personnes ou les organisations intéressées par l'activité de la société, notamment les associations d'insertion, les établissements d'enseignement, les associations de défense de l'environnement, les associations de consommateurs et les populations riveraines Voir section 4.4.2, page 204
 - Sous-traitance et fournisseurs : prise en compte dans la politique d'achat des enjeux sociaux et environnementaux ; importance de la sous-traitance et prise en compte dans les relations avec les fournisseurs et les sous-traitants de leur responsabilité sociale et environnementale Voir section 4.4.3, page 205
 - Loyauté des pratiques : actions engagées pour prévenir la corruption ; mesures prises en faveur de la santé et de la sécurité des consommateurs Voir sections 4.4.4, page 206 et 4.4.5, page 206
-

13. Autres actions engagées en faveur des droits de l'Homme

Voir section 4.4.6, page 207

G GLOSSAIRE

- **AFSSAPS (devenue l'ANSM)** : l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (devenue l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), est un établissement public français dont la mission est d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments et de délivrer les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments. Elle est l'autorité unique en matière de régulation des recherches biomédicales.
- **American Red Cross (ARC)** : Organisme dont une des missions est la collection, le stockage, le traitement et la distribution du sang. Elle fournit près de 44 % des dons de sang aux États-Unis. Elle distribue ses produits dans près de 3000 hôpitaux et centre de transfusion aux États-Unis.
- **AMM** : l'Autorisation de Mise sur le Marché est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser.
- **ANR** (L'Agence Nationale de la Recherche) est une agence de financement de projets de recherches publiques et privées, sous forme de contrat de recherche.
- **Asparaginase** : Enzyme spécifique capable de supprimer l'asparagine circulante, privant ainsi les cellules cancéreuses d'un élément nutritif important pour elles, entraînant leur mort. Son introduction dans le traitement standard des 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.

- **Érythrocytes** : globules rouges
- **FDA (Food and Drug Administration)** est l'agence gouvernementale américaine responsable de la sécurité sanitaire des produits alimentaires ainsi que du contrôle et de la réglementation des médicaments. Elle est notamment chargée d'évaluer la sécurité et l'efficacité des médicaments avant de délivrer leur autorisation de mise sur le marché américain.
- **Eryaspase/GRASPA® ou Eryaspase 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 États-Unis.
- **Index Thérapeutique** : Mesure de la sécurité relative d'un médicament, exprimée sous la forme du rapport de la dose toxique à la dose efficace au plan thérapeutique.
- **KOL (Key Opinion Leader ou Leader d'Opinion)** un individu qui par sa notoriété, son expertise ou son activité sociale intensive est susceptible d'influencer les opinions ou actions d'un grand nombre d'individus.
- **Maladie Orpheline** : les maladies orphelines désignent les maladies pour lesquelles on ne dispose 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.

ERYTECH Pharma SA

Rapport de l'organisme de vérification
Exercice clos le 31 Décembre 2017

Aux actionnaires,

À la suite de la demande qui nous a été faite par la société ERYTECH Pharma et en notre qualité d'organisme tiers indépendant dont l'accréditation a été admise par le COFRAC sous le N° 3-1081 (portée disponible sur www.cofrac.fr), nous vous présentons notre rapport sur les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées présentées dans le rapport annuel établi au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017 en application des dispositions de l'article L.225-102-1 du code de commerce.

Responsabilité de la direction

Il appartient au Conseil d'administration d'établir un rapport annuel comprenant les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées prévues à l'article R. 225-105-1 du Code de commerce (ci-après les « Informations »), établies conformément aux référentiels utilisés (les « Référentiels ») par la société et disponibles sur demande au siège de la société ERYTECH Pharma.

Indépendance et contrôle qualité

Notre indépendance est définie par les textes réglementaires, le code de déontologie de la profession ainsi que les dispositions prévues à l'article L. 822-11 du Code de commerce. Par ailleurs, nous avons mis en place un système de contrôle qualité qui comprend des politiques et des procédures documentées visant à assurer la conformité avec les règles déontologiques, les normes professionnelles et les textes légaux et réglementaires applicables.

Responsabilité de l'organisme tiers indépendant

Il nous appartient, sur la base de nos travaux :

- d'attester que les Informations requises sont présentes dans le rapport annuel ou font l'objet, en cas d'omission, d'une explication en application du troisième alinéa de l'article R. 225-105 du Code de commerce et du décret n° 2012-557 du 24 avril 2012 (Attestation de présence)
- d'exprimer une conclusion d'assurance modérée sur le fait que les Informations sont présentées, dans tous leurs aspects significatifs, de manière sincère conformément au référentiel retenu (Rapport d'assurance modérée)

Attestation de présence

Nous avons conduit les travaux conformément aux normes professionnelles applicables en France :

- nous avons comparé les Informations présentées dans le rapport annuel avec la liste prévue par l'article R. 225-105-1 du code de commerce
- nous avons vérifié que les Informations couvraient le périmètre consolidé, à savoir la Société ainsi que ses filiales au sens de l'article L. 233-1 et les sociétés qu'elle contrôle au sens de l'article L. 233-3 du Code de commerce
- en cas d'omission de certaines informations consolidées, nous avons vérifié que des explications étaient fournies conformément aux dispositions du décret n° 2012-557 du 24 avril 2012

Sur la base de ces travaux, nous attestons de la présence dans le rapport annuel des Informations requises.

Avis motivé sur la sincérité des informations RSE

Nature et étendue des travaux

Nos travaux ont été effectués entre le 22 février et le 2 mars 2018 pour une durée d'environ 5 jours/homme.

Nous avons conduit les travaux conformément aux normes applicables en France, à la norme ISAE 3000 et à l'arrêté du 13 mai 2013 déterminant les modalités dans lesquelles l'organisme tiers indépendant conduit sa mission.

Nous avons mené quatre entretiens avec les personnes responsables de la préparation des informations RSE des Directions en charge du processus de collecte des informations et le cas échéant, responsables des procédures de contrôle interne et de gestion des risques, afin :

- D'apprécier le caractère approprié du référentiel au regard de leur pertinence, leur exhaustivité, leur neutralité, leur caractère compréhensible et leur fiabilité, en prenant en considération, le cas échéant, les bonnes pratiques du secteur.
- De vérifier la mise en place dans le Groupe d'un processus de collecte, de compilation, de traitement et de contrôle visant à l'exhaustivité et à la cohérence des Informations RSE. Nous avons pris connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration des Informations RSE.

Nous avons identifié les informations consolidées à tester et déterminé la nature et l'étendue des tests en prenant en considération leur importance au regard des conséquences sociales, sociétale et environnementales liées à l'activité et aux caractéristiques du Groupe, de ses orientations en matière RSE et des bonnes pratiques sectorielles.

Pour les informations RSE que nous avons considérées les plus importantes au niveau de l'entité consolidante :

- Nous avons consulté les sources documentaires et mené des entretiens pour corroborer les informations qualitatives (organisation, politiques, actions, etc...)
- nous avons mis en œuvre des procédures analytiques sur les informations quantitatives et vérifié, sur la base de sondages, les calculs ainsi que la consolidation des données ;
- nous avons mis en œuvre des tests de détail sur la base d'échantillonnages¹, consistant à vérifier les calculs effectués et à rapprocher les données des pièces justificatives et nous avons vérifié leur concordance avec les autres informations figurant dans le rapport de gestion.

Pour les autres informations RSE consolidées, nous avons apprécié leur cohérence par rapport à notre connaissance de la société.

Enfin, nous avons apprécié la pertinence des explications relatives, le cas échéant, à l'absence totale ou partielle de certaines informations.

Nous estimons que les méthodes d'échantillonnage et tailles d'échantillons que nous avons retenues en exerçant notre jugement professionnel nous permettent de formuler une conclusion d'assurance modérée. Une assurance de niveau supérieur aurait nécessité des travaux de vérification plus étendus.

Nos travaux² ont couvert plus de 50% de la valeur consolidée des indicateurs chiffrés relatifs au volet social et plus de 50% de la valeur consolidée des indicateurs chiffrés relatifs au volet environnemental.

¹ Société sélectionnée pour les tests : Erytech Pharma SA

² Indicateurs non vérifiés : Consommation eau de ville, usage des transports en commun et vélo

Du fait du recours à l'utilisation de techniques d'échantillonnages ainsi que des autres limites inhérentes au fonctionnement de tout système d'informations et de contrôle interne, le risque de non-détection d'une anomalie significative dans les informations RSE ne peut être totalement éliminé.

Conclusion

Sur la base de nos travaux, n'avons pas relevé d'anomalies significatives de nature à remettre en cause le fait que les Informations sont présentées, dans tous leurs aspects significatifs, de manière sincère, conformément au référentiel.

Lyon, le 12 mars 2018



FINEXFI
Isabelle Lhoste
Associée

