

DOCUMENT DE
RÉFÉRENCE 2016



erytech



erytech

Société anonyme au capital de 873 264,80 euros
Siège Social : Bâtiment Adénine
60 Avenue Rockefeller
69008 LYON
479 560 013 RCS LYON

DOCUMENT DE REFERENCE 2016

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 31 mars 2017, 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 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.....	10
1 PRÉSENTATION DU GROUPE	11
1.1 Présentation générale et historique.....	11
1.1.1 Présentation générale.....	11
1.1.2 Historique	13
1.2 Stratégie et positionnement.....	18
1.2.1 Stratégie du Groupe	18
1.2.2 Avantages et atouts du Groupe.....	20
1.3 La technologie d’encapsulation d’ERYTECH.....	27
1.3.1 L’approche novatrice de l’encapsulation d’enzymes thérapeutiques	27
1.3.2 Procédé d’encapsulation industrialisé, automatisé et robuste.....	27
1.3.3 Production organisée aux Etats-Unis pour les essais cliniques à venir	29
1.4 Le marché.....	30
1.4.1 Les leucémies aigües : un besoin médical insatisfait important	30
1.4.2 La L-asparaginase : un médicament décisif dans le traitement des leucémies aigües.....	34
1.5 Les traitements développés par ERYTECH.....	44
1.5.1 Eryaspase/GRASPA® : Un traitement innovant aux portes de la commercialisation dans la LAL.....	44
1.5.2 Commercialisation de GRASPA® en Europe et en Israël	55
1.5.3 Développement d’eryaspase dans les leucémies aux Etats-Unis.....	57
1.5.4 Nouvelles indications potentielles d’eryaspase : Les tumeurs solides	58
1.5.5 Autres projets de développement ERYCAPS	60
1.6 Réglementations applicables au Groupe	62
Réglementations gouvernementales	62
Autres lois relatives aux soins de santé et exigences de conformité	78
1.7 Brevets, marques et autres droits de propriété intellectuelle.....	80
1.7.1 Brevets.....	80
1.7.2 Marques	88
1.7.3 Noms de domaine	91
1.8 Contrats importants	92
1.8.1 Contrats de partenariat et collaboratifs.....	92
1.8.2 Contrat d’approvisionnement	95
1.8.3 Contrats de sous-traitance.....	96
2 FACTEURS DE RISQUES	97
2.1 Risques opérationnels.....	97
2.1.1 Risques liés au développement des produits	97
2.1.2 Eryaspase/GRASPA®, le produit phare d’ERYTECH, pourrait présenter certains risques qui existent dans le cadre d’une transfusion sanguine.	99
2.1.3 Risque lié à la production	100
2.1.4 Le succès commercial des produits de la Société n’est pas garanti.....	101
2.1.5 La Société dispose d’une expérience limitée de la vente, du marketing et de la distribution.....	102
2.1.6 Risques liés à sa capacité de pénétration des marchés étrangers.....	103
2.1.7 La commercialisation de GRASPA® dans 39 pays européens et en Israël est largement dépendante de Orphan Europe (groupe Recordati) et du Groupe Teva.	104

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.....	105
2.1.9	Risque d'échec du développement de sa plateforme ERYCAPS	105
2.1.10	La perte de certaines collaborations scientifiques pourrait gêner le développement de la Société.	106
2.1.11	Un administrateur pourrait être en conflit d'intérêt et porter préjudice à la Société.	106
2.1.12	Risques de dépendance vis-à-vis de sous-traitants et de fournisseurs de matières premières-clef	106
2.1.13	Risques liés à l'hygiène, la sécurité et à l'environnement.....	108
2.2	Risques stratégiques.....	109
2.2.1	La Société pourrait perdre des collaborateurs clefs et ne pas être en mesure d'attirer de nouvelles personnes qualifiées.....	109
2.2.2	Risques liés à la non-atteinte d'objectifs clefs.....	109
2.2.3	Risques liés à la gestion de la croissance	110
2.2.4	Des solutions concurrentes directes ou indirectes pourraient freiner le développement de la Société ou rendre obsolète ses produits.....	111
2.2.5	La Société pourrait ne pas être en mesure de protéger la confidentialité de ses informations et/ou de son savoir-faire.....	112
2.2.6	ERYTECH pourrait être la cible d'attaques informatiques.....	113
2.2.7	ERYTECH pourrait être victime d'espionnage industriel.....	113
2.2.8	La Société ne peut garantir la propriété intellectuelle liée aux technologies qui appartiennent à des tiers et qu'elle utilise.....	113
2.2.9	Risques liés à la propriété intellectuelle	114
2.3	Risques juridiques.....	117
2.3.1	La responsabilité de la Société et/ou de sa filiale peut être engagée en cas de dommage généré par un de ses produits	117
2.3.2	Faits exceptionnels et litiges.....	117
2.3.3	Procédures judiciaires et d'arbitrage	117
2.4	Risques réglementaires.....	118
2.4.1	Risques liés à l'environnement réglementaire.....	118
2.4.2	La collecte d'échantillons humains est strictement encadrée.....	121
2.4.3	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
2.4.4	Le maintien des statuts requis pour fabriquer et commercialiser les produits de la Société est incertain.....	122
2.5	Risques financiers	122
2.5.1	Le Groupe a un historique de pertes d'exploitation, pertes qui pourraient perdurer.....	122
2.5.2	Le Groupe pourrait avoir besoin de renforcer ses fonds propres ou de recourir à des financements complémentaires afin d'assurer son développement.....	123
2.5.3	Risque de crise financière majeure.....	124
2.5.4	Risque de dilution.....	124
2.5.5	Risques sociaux et fiscaux.....	124
2.5.6	Risques de marché.....	127
2.5.7	Risque de volatilité.....	128
2.6	Assurance et couverture des risques.....	129
3	RESPONSABILITÉ SOCIALE, ENVIRONNEMENTALE ET SOCIÉTALE.....	133
3.1	Contribution d'ERYTECH Pharma en matière de développement durable.....	133
3.2	Informations sociales	134
3.2.1	Contribution d'Erytech Pharma en matière de développement durable.....	134
3.2.2	Emploi et Responsabilité Sociale	135
3.2.3	Salariés	142

3.3	Informations environnementales	147
3.3.1	Politique générale en matière environnementale	148
3.3.2	Economie circulaire	148
3.3.3	Changement climatique : postes significatifs d'émissions de gaz à effet de serre	150
3.4	Informations sociétales	151
3.4.1	Impact territorial, économique et social de l'activité de l'entreprise	151
3.4.2	Relations avec les parties prenantes	152
3.4.3	Sous-traitance et fournisseurs	153
3.4.4	Loyauté des pratiques	153
3.4.5	Mesures en faveur de santé et de la sécurité des patients	153
3.4.6	Autres actions engagées en faveur des droits de l'homme	154
4.	GOVERNEMENT D'ENTREPRISE	155
4.1	Organes d'administration et de direction	155
4.1.1	Organes d'administration et de direction	155
4.1.2	Fonctionnement des organes d'administration et de direction	161
4.1.3	Éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	162
4.2	Rapport du Président sur le contrôle Interne	165
4.2.1	Conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration ...	165
4.2.2	Procédures de contrôle interne et de gestion des risques au sein de la Société	173
4.2.3	Pouvoirs du directeur général	177
4.2.4	Participation à l'assemblée générale des actionnaires et informations prévues par l'article L. 225-100-3 du code de commerce	177
4.3	Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du Président	178
4.4	Rémunérations et avantages	180
4.4.1	Rapport sur la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux	180
4.4.2	Rémunérations et avantages en nature attribués pour le dernier exercice clos aux mandataires sociaux de la Société	183
4.4.3	Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraite ou d'autres avantages	191
4.4.4	Bons de souscription d'actions, bons de souscription de part de créateurs d'entreprises ou autres titres donnant accès au capital attribués aux administrateurs et dirigeants.	192
4.4.5	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	192
4.5	Opérations avec des apparentés	193
4.5.1	Opérations intra-groupe	194
4.5.2	Opérations avec les apparentés	194
5	INFORMATIONS FINANCIÈRES ET COMPTABLES	219
5.1	Principales informations financières et comptables	219
5.2	Examen du résultat et de la situation financière	220
5.2.1	Examen du résultat et de la situation financière	220
5.2.2	Trésorerie et capitaux	227
5.2.3	Investissements	231
5.2.4	Exposé sur les résultats économiques et financiers (comptes sociaux selon les normes comptables françaises)	232
5.3	Comptes consolidés établis en norme IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2016	233
5.4	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2016	272
5.4.1	Opinion sur les comptes consolidés	272
5.4.2	Justification des appréciations	273
5.4.3	Vérification spécifique	273

5.5	Comptes sociaux établis (normes françaises) pour l'exercice clos le 31 décembre 2016.....	274
5.6	Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis pour l'exercice clos le 31 décembre 2016	304
5.6.1	Opinion sur les comptes annuels	304
5.6.2	Justification des appréciations	304
5.6.3	Vérifications et informations spécifiques	305
5.7	Autres informations financières et comptables	306
5.7.1	Date des dernières informations financières.....	306
5.7.2	Changement significatif de la situation financière ou commerciale.....	306
5.7.3	Tendance connue, incertitude, demande d'engagement ou évènement raisonnable susceptible d'influer sur les perspectives de la Société	306
5.7.4	Prévisions ou estimations du bénéfice.....	306
5.7.5	Tableau des résultats des cinq derniers exercices (société Erytech Pharma S.A., comptes sociaux selon les normes comptables françaises)	306
5.7.6	Politique de distribution des dividendes.....	307
5.7.7	Affectation du résultat	307
5.7.8	Dépenses somptuaires et charges non déductibles fiscalement	307
5.7.9	Information sur les délais de paiement.....	307
6	AUTRES INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ	309
6.1	Fiche d'identification	309
6.1.1	Raison sociale, nom commercial et siège social de la Société	309
6.1.2	Lieu et numéro d'enregistrement de la Société	309
6.1.3	Date de constitution, durée et transformation de la Société	309
6.1.4	Forme juridique de la Société et législation applicable	309
6.1.5	Exercice social.....	309
6.1.6	Organigramme.....	309
6.2	Statuts.....	310
6.2.1	Objet social (article 3 des statuts).....	310
6.2.2	Administration et direction générale (article 17 à 24 des statuts)	311
6.2.3	Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions (article 9 à 16 des statuts)	316
6.2.4	Actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires.....	319
6.2.5	Assemblées générales (articles 26 à 30 des statuts).....	319
6.2.6	Clauses statutaires susceptibles d'avoir une incidence sur la survenance d'un changement de contrôle.....	322
6.2.7	Franchissement de seuil statutaire	322
6.2.8	Stipulations particulières régissant les modifications du capital social	322
6.3	Capital	322
6.3.1	Montant du capital souscrit	322
6.3.2	Actions non représentatives du capital	322
6.3.3	Acquisition par la Société de ses propres actions	322
6.3.4	Autres titres donnant accès au capital.....	323
6.3.5	Capital autorisé non émis	324
6.3.6	Capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option.....	328
6.3.7	Évolution du capital social	329
6.3.8	Évolution du titre.....	332
6.4	Actionnariat.....	332
6.4.1	Répartition du capital et des droits de vote.....	332
6.4.2	Actionnaires significatifs non représentés au Conseil d'administration.....	333
6.4.3	Droits de vote des actionnaires	333
6.4.4	Contrôle de la Société.....	334
6.5	Personnes responsables	335

6.5.1	Responsable du document de référence.....	335
6.5.2	Attestation de la personne responsable.....	335
6.5.3	Responsables de l’information financière	335
6.6	Commissaires aux comptes	336
6.6.1	Commissaires aux comptes titulaires	336
6.6.2	Commissaires aux comptes suppléants.....	336
6.6.3	Attestation des honoraires versés aux contrôleurs légaux	336
6.7	Documents accessibles au public	337
T	TABLES DE CONCORDANCES	339
G	GLOSSAIRE	347

NOTE

Dans le présent document de référence (le « Document de Référence »), les termes « ERYTECH » ou la « Société » ou « Société-Mère » désignent la société ERYTECH Pharma, société anonyme dont le siège social est situé 60 Avenue Rockefeller, Bâtiment Adénine, 69008 Lyon, France, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Lyon sous le numéro 479 560 013. Le terme « Groupe » désigne la Société et la société ERYTECH Pharma, Inc. dont le siège social est situé Riverfront Office Park, One Main Street, 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 2016 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 2015, les comptes consolidés, les comptes sociaux ainsi que les rapports des commissaires aux comptes y afférents, figurant à la Section 20 du Document de Référence 2015 enregistré le 29 avril 2016 par l'Autorité des marchés financiers (« AMF ») sous le n° R. 16-039 ;
- au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014, les comptes consolidés, les comptes sociaux ainsi que les rapports des commissaires aux comptes y afférents, figurant à la Section 20 du Document de Référence 2014 enregistré le 4 juin 2015 par l'AMF sous le n° R. 15-048 ;
- les informations financières clefs et l'examen de la situation financière et du résultat de la Société figurant aux Sections 3, 9 et 10 du Document de Référence 2015 enregistré le 29 avril 2016 par l'AMF sous le n° R. 16-039.

Les Documents de référence 2014 et 2015 sont consultables sur les sites Internet d'ERYTECH Pharma (www.erytech.com) et de l'AMF (www.amf-france.org).

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

Un glossaire définissant certains termes techniques auxquels il est fait référence dans le 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 les formes de cancer rares et les maladies orphelines.

L'approche innovante 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 avons développé un pipeline de produits s'adressant à des marchés pour lesquels les besoins médicaux restent insatisfaits. Notre objectif initial reste le traitement des formes de leucémies aigües : la Leucémie Aigüe Lymphoblastique (« LAL ») et la Leucémie Aigüe Myéloblastique (« LAM »).

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 plateforme ERYCAPS pour traiter les formes rares de cancer et autres maladies orphelines.

Notre Stratégie

Finaliser le développement de notre principal produit eryaspase / GRASPA, obtenir son autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la LAL en Europe et aux Etats-Unis, et étendre son développement clinique à d'autres indications en oncologie et dans d'autres pays.

Consolider notre plate-forme ERYCAPS pour développer de nouvelles solutions thérapeutiques innovantes ciblant les formes rares de cancer et d'autres maladies orphelines.

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



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

Pharmacien Responsable et Directeur des Opérations Pharmaceutiques. Avant de rejoindre la société en 2007, Jérôme était Responsable AQ / Production au sein de Skyepharma et Laboratoire Aguettant. 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 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 Göttingen 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 Présentation générale 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 cancers pour lesquels les besoins médicaux restent insatisfaits. L'approche innovante d'ERYTECH consiste à agir sur l'environnement de la tumeur et à « affamer » les tumeurs de sorte que les cellules cancéreuses ne puissent plus avoir accès aux facteurs de croissance qui leur sont nécessaires pour vivre et proliférer.

Le produit phare d'ERYTECH, eryaspase, nommé GRASPA®¹ en Europe et Israël, se positionne dans le traitement des leucémies aigües, un cancer du sang et de la moelle osseuse, dont la prolifération est rapide et qui nécessite un traitement urgent. Les deux formes les plus fréquentes sont la Leucémie Aigüe Lymphoblastique (ou « LAL ») et la Leucémie Aigüe Myéloïde (ou « LAM »), en fonction des cellules à l'origine de la maladie. Chaque année environ 50 000 patients sont diagnostiqués avec une leucémie aigüe en Europe et aux Etats-Unis.

Eryaspase/GRASPA® dispose de résultats cliniques convaincants obtenus à l'issue de plusieurs essais cliniques. Sur la base de ces résultats cliniques et de l'avancement de la préparation du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (« AMM »), la Société anticipe de déposer une nouvelle demande d'AMM en Europe, dans la LAL, auprès de l'Agence Européenne du Médicament (ou European Medicines Agency, ci-après l'« EMA ») d'ici la fin du 3^e trimestre 2017.

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

Les ventes, au niveau mondial, des trois formes de traitements existants à base de L---asparaginase sont estimées à plus de 400 millions de dollars². Les autres patients leucémiques, à savoir les adultes et seniors atteints de LAL ainsi que les enfants allergiques aux asparaginases en forme libre, et presque tous les patients atteints de LAM (soit plus de 80 % des patients atteints de leucémies aigües), n'ont pas ou peu accès à ces médicaments car souvent trop fragiles pour les supporter.

1 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

2 Source : Jazz Pharmaceuticals, Baxalta/Shire, ERYTECH

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

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

ERYTECH a finalisé ses études cliniques en Europe pour GRASPA® dans la LAL et dispose de résultats convaincants en termes d'efficacité et de tolérance dans : (a) les résultats d'une étude de Phase I/II chez des enfants et adultes atteints de la LAL en rechute, (b) les résultats d'une Phase II réalisée auprès de patients âgés de plus de 55 ans atteints de la LAL et (c) des résultats positifs de l'étude de Phase II/III (chez des adultes et enfants en rechute). La Société devrait déposer une demande d'AMM auprès de l'EMA, en Europe, d'ici la fin du 3^e trimestre 2017.

En novembre 2012, ERYTECH a signé un accord de commercialisation et de licence exclusive avec Orphan Europe, filiale spécialisée dans les médicaments orphelins du Groupe Recordati, un groupe pharmaceutique européen de premier plan, pour distribuer eryaspase sous le nom de marque GRASPA®, dans 39 pays européens. Grâce à la mise en place de ce partenariat, GRASPA® pourra être commercialisé efficacement dès l'obtention des autorisations nécessaires dans tous les pays d'Europe et ERYTECH percevra aux termes de l'accord une partie substantielle des profits réalisés. ERYTECH a, également, signé un accord de commercialisation et de licence exclusive avec une filiale du Groupe Teva, Abic Marketing Limited (ci-après « Teva »), pour distribuer GRASPA® en Israël.

La Société dispose d'une unité de production basée à Lyon et qualifiée « Etablissement Pharmaceutique » et « Etablissement Exploitant », qui permet d'adresser ces marchés européen et israélien.

ERYTECH développe de nouvelles indications possibles pour eryaspase en dehors du domaine des leucémies. Des premiers résultats précliniques et cliniques suggèrent qu'eryaspase pourrait également être efficace contre certaines tumeurs solides pour lesquels les options thérapeutiques sont aujourd'hui réduites. ERYTECH a terminé une étude de Phase IIb lancée en 2014 dans le cancer du pancréas, dont les résultats primaires sont positifs et dont les données complètes seront présentées au cours du deuxième trimestre 2017. En plus des produits candidats existants qui visent à affamer les tumeurs grâce à l'utilisation d'enzymes encapsulées dans des globules rouges, ERYTECH explore d'autres utilisations de sa plateforme technologique ERYCAPS pour développer des vaccins contre le cancer et des thérapies de substitution d'enzymes.

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

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.

Elle démarre son activité au sein de l'incubateur Créalys, avant d'être immatriculée en octobre. Au cours de l'année 2004, ERYTECH :

- reçoit 40 000 euros de subventions pour son projet « ERYTECH Pharma », Lauréat du prix du Ministère de la Recherche dans la catégorie Création ;
- dépose son premier brevet sur la technologie d'encapsulation ;
- s'installe dans la pépinière BioParc Lyon-Laennec et réalise un premier tour de table auprès de Business Angels tout en s'entourant d'experts scientifiques externes ; et
- obtient le statut de Jeune Entreprise Innovante.

2005 – Obtention d'une subvention de 450 000 euros du Ministère de la Recherche et obtention d'un premier soutien financier significatif de l'Agence Nationale de la Recherche et du Cancéropole Lyon Rhône-Alpes Auvergne ;

- 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 ») ;
- levée de 750 000 euros auprès de ses actionnaires, de Cap Décisif, d'Amorçage Rhône Alpes, et de deux nouveaux *business angels* du secteur de la santé ; et
- deux nouveaux brevets liés à de nouveaux candidats-produits sont déposés.

2006 – Plus de vingt centres d'investigations cliniques sont ouverts en France afin de réaliser le premier essai d'ERYTECH dans la leucémie ;

- 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 » ;
- obtention d'une subvention importante de 450 000 euros de la part de BPI France pour financer le développement de GRASPA® ; 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

- Accroissement de l’équipe avec l’embauche de chercheurs, d’un Directeur Médical, d’un Directeur Réglementaire, d’un Directeur Assurance-Qualité (Voir la [section 3.2.3](#) du Document de Référence) ; et
- 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 ;
- finalisation du recrutement pour l’étude clinique de phase I/II débutée en 2006 ; et
- obtention d’une aide remboursable de 735 000 euros de BPI France finançant la phase I clinique de GRASPA® dans le cancer du Pancréas (voir [section 1.8.1](#) du Document de Référence).

2009Europe

- 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 ;
- autorisation de l’AFSSAPS de débiter un essai clinique de phase I pour tester GRASPA® chez des patients atteints du cancer du pancréas et de débiter deux nouvelles phases cliniques dans le traitement de la LAL, suite aux résultats de la phase clinique I/II : (i) une phase clinique de type II pour traiter en première ligne les patients adultes de plus de 55 ans et (ii) une phase clinique de type II/III pour traiter les patients enfants et adultes de moins de 55 ans en rechute ; et
- octroi par l’EMA d’un deuxième statut ODD à GRASPA® dans le cancer du pancréas.

USA

- Signature de deux accords avec l’*American Red Cross* (« ARC »), la plus importante banque de sang au monde, permettant à ERYTECH de renforcer sa visibilité auprès des compagnies américaines et préparer la réalisation d’essais cliniques aux USA :
 - un accord de fourniture de globules rouges issus de donneurs américains ;
 - un accord de sous-traitance prévoyant la mise à disposition de locaux cGMP basés à Philadelphie, conforme à la réglementation de la *Food and Drug Administration* (« FDA ») et de personnels dédiés pour produire GRASPA® aux Etats-Unis.

2010Europe

- 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 1.8](#) du Document de Référence).

USA

- Soumission à la FDA d'un dossier IND afin de démarrer une étude clinique de phase I avec GRASPA® pour traiter en première ligne les patients adultes de plus de 40 ans atteints de LAL.

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 4.1.1](#) 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 1.8.1](#) 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 1.8](#) 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) ; et
- M. Gil Beyen devient Président Directeur Général et la Société devient une société à Conseil d'administration.

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 favorable 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

- Autorisation par la FDA de démarrer une Phase Ib avec eryaspase dans la LAL ;

- l'ANSM 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 suite à une opération de reclassement auprès d'institutionnels européens et d'investisseurs américains spécialisés dans le domaine de la santé.

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

USA

- 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.

2015

- Mise en place en janvier d'un programme American Depositary Receipt Level 1 sur le marché américain de gré à gré (« OTC ») dont la Bank Of New York MELLON est le dépositaire. Chaque American Depositary Share représente une action ERYTECH Pharma telle que négociée sur Euronext Paris ;
- changements dans le management : démission de Pierre-Olivier Goineau, co-fondateur et Directeur Général Délégué en janvier et nomination de Luc Dochez en qualité d'administrateur indépendant (mars), du Dr Iman El Hariry en tant que Directrice Médicale (juillet), et de Eric Soyer en tant que Directeur Financier et Directeur des Opérations (septembre) ;
- 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 [section 1.7.1](#) du Document de Référence) ;
- 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 2/3 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

- Changements dans le management : démission de M. Godfrin, co-fondateur de la Société et Directeur Général (janvier) et nomination de M. Allenne Diaz en qualité de censeur en septembre (Mme Diaz devrait rejoindre le Conseil d'administration en qualité d'administrateur en 2017³) et de Alexander Scheer au poste de Directeur Scientifique de la société, et de Jean-Sébastien Cleiftie au poste de Directeur *Business Development* en octobre ;
- 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 ;

³ Le Conseil d'administration du 8 janvier 2017 a mis fin au mandat de censeur de Allene M. Diaz et l'a nommée administrateur à titre provisoire, sous réserve de ratification par la prochaine assemblée générale.

- 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 ;
 - sur le plan clinique, la Société a annoncé en septembre avoir complété l'objectif de recrutement de patients dans l'essai clinique de Phase II dans le cancer du pancréas, 141 patients étant inclus (après avoir annoncé avoir franchi l'objectif initial de recrutement de 90 patients en mai). La Société a annoncé des résultats positifs au premier trimestre 2017 et compte présenter les données complètes au cours de l'année 2017 ;
- 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 a dans l'étude de Phase I aux Etats-Unis, la dose recommandée pour la Phase II devant ainsi être confirmée dans le courant de l'année 2017 ;
 - annonce du retrait de la demande européenne d'AMM pour GRASPA dans la LAL, en vue d'une nouvelle soumission au 3^e trimestre 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) ;
 - 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) ; et
 - réalisation d'un placement privé de 10 millions d'euros auprès d'investisseurs américains et européens (décembre).

2017

Depuis le 31 décembre 2016, la Société a annoncé :

- sa collaboration avec le Fox Chase Cancer Center pour avancer sa plateforme dans le domaine des maladies métaboliques rares ;
- des résultats de Phase IIb positifs pour son étude clinique avec eryaspase/ GRASPA® dans le traitement du cancer métastatique du pancréas.

1.2 Stratégie et positionnement

1.2.1 Stratégie du Groupe

L'objectif de la Société est de devenir la société biopharmaceutique leader en matière de développement, de production et de commercialisation de thérapies innovantes basées sur sa

plateforme **d'encapsulation de principes actifs dans des globules** ERYCAPS pour traiter des formes rares de cancer et autres maladies orphelines. La Société envisage son développement à moyen et long terme selon plusieurs axes concomittants : le développement de GRASPA® dans la LAL et dans d'autres indications, l'extension de ses activités en Europe et hors d'Europe et le développement de sa plateforme technologique vers d'autres modes d'actions et d'autres utilisations thérapeutiques. 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.

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

La Société prévoit de déposer une demande auprès de l'EMA d'ici la fin du 3^e trimestre 2017 pour la mise sur le marché de GRASPA® en tant que traitement, en combinaison avec de la chimiothérapie, des patients adultes et pédiatriques en rechute atteints de LAL, et pour le traitement de patients adultes et pédiatriques atteints de LAL avec une hypersensibilité à l'asparagine.

En cas d'AMM en Europe, Orphan Europe (Groupe Recordati) sera en charge du lancement de la commercialisation de GRASPA® en Europe. La Société cherchera également à élargir l'utilisation potentielle de GRASPA® pour le traitement de la LAL en Europe et aux Etats-Unis, notamment en traitement de première ligne. La Société prévoit également de discuter dans le courant du 3^e trimestre 2017 avec l'autorité de santé réglementaire aux Etats-Unis (FDA) de ses futurs plans de développement dans cette indication.

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

La Société a finalisé, en 2016, le recrutement des études cliniques de phase II de eryaspase pour le traitement du cancer du pancréas et de la LAM. ERYTECH Pharma anticipe de publier les résultats préliminaires fin 2017 de l'essai en cours dans la LAM, et a notamment annoncé des résultats positifs dans le traitement du cancer du pancréas fin mars 2017. Sur la base de ces résultats encourageants dans le traitement du cancer du pancréas, la Société pourrait envisager le lancement d'une Phase III dans le courant de l'année 2018. Selon les termes du protocole qui seront définis pour le lancement de cette Phase III, cette nouvelle étude clinique entraînera certainement l'ajustement et le développement de sa structure clinique et de sa capacité de production, en Europe et aux Etats-Unis, ce qui pourrait nécessiter de nouveaux besoins de financement. La Société estime à ce jour et dans l'attente de la finalisation d'un protocole clinique qu'une étude de Phase 3 dans le pancréas nécessiterait un financement d'au moins 40 millions d'euros.

En parallèle, la Société envisage de lancer d'autres études cliniques pour d'autres types de cancers. En particulier, la Société a identifié un développement potentiel dans certaines formes de Lymphomes Non Hodgkiniens (NHL) mais continue son évaluation du potentiel dans cette indication avant de décider d'un éventuel développement clinique.

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

L'objectif de la Société est d'obtenir rapidement l'AMM pour eryaspase aux Etats-Unis, dans un premier temps, pour le traitement des patients atteints de LAL et doublement allergiques, et dans un second temps pour une population plus large de patients atteints de LAL, sur la base des résultats de ses essais cliniques pivot globaux en cours. La Société a commencé les essais

cliniques d'eryaspase aux Etats-Unis pour le traitement de la LAL chez l'adulte et a également prévu de demander une AMM d'eryaspase aux Etats-Unis pour d'autres indications, incluant la LAM et les tumeurs solides. La Société conserve tous les droits de commercialisation de ses produits candidats aux Etats-Unis. Bien qu'elle estime être en mesure de commercialiser elle-même ses produits candidats, s'ils sont approuvés aux Etats-Unis, grâce à une force de vente ciblée, la Société pourra être amenée à considérer des collaborations avec des tiers pour la distribution et la commercialisation des produits approuvés.

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

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

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

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

1.2.2 Avantages et atouts du Groupe

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

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

Afin de répondre au besoin médical non satisfait des patients fragiles atteints de leucémie aigüe, la Société a développé une plateforme technologique innovante nommée ERYCAPS conçue pour utiliser des globules rouges afin d'augmenter l'efficacité de l'administration des principes actifs avec un risque réduit d'effets secondaires en piégeant ces principes actifs à l'intérieur des globules rouges grâce aux principes de lyse hypotonique réversible et de choc hypertonique. Cette plateforme technologique utilise des globules rouges de donneurs différents avec des

groupes sanguins spécifiques et compatibles avec le groupe sanguin des patients devant recevoir le traitement. La Société est approvisionnée par des banques du sang, en globules rouges de qualité transfusionnelle et conditionnés conformément aux normes en vigueur. Les globules rouges sont soumis à une pression osmotique afin d'ouvrir et refermer les pores à la surface des cellules et permettre ainsi aux composés thérapeutiques d'être ajoutés et piégés à l'intérieur de la cellule. Ce procédé d'encapsulation (tel que décrit à la [section 1.3.1](#)) offre de nombreux avantages par rapport à des composés thérapeutiques sous forme libre. En protégeant le composé thérapeutique contre une détection par le système immunitaire de l'organisme, l'encapsulation vise à réduire les réactions allergiques potentielles et à permettre au composé thérapeutique de rester plus longtemps dans l'organisme. La membrane cellulaire protège aussi l'organisme contre la toxicité directe du principe actif, ce qui devrait avoir pour effet de réduire l'incidence d'effets secondaires. Dans le cas de la L-asparaginase, il a été démontré que l'encapsulation permet de rallonger la demi-vie de la L-asparaginase sous forme libre d'une période allant de un à environ trente jours, ce qui devrait réduire le nombre d'injections nécessaires dans le cadre du traitement ainsi que le dosage global. La Société considère que ces caractéristiques font d'eryaspase un traitement prometteur pour les patients qui pourraient ne pas tolérer l'administration des traitements actuels, à base de L-asparaginase sous forme libre.

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

- une durée d'activité prolongée ;
- un risque réduit d'effets secondaires.
- une haute reproductibilité avec une possibilité de réagir rapidement sur le plan commercial ;
- stabilité et facilité d'administration ; et
- un large champ d'application.

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

ERYTECH se positionne dans le traitement des leucémies aigües qui sont la majorité des formes de leucémies et représente environ 50 000 nouveaux cas diagnostiqués par an en Europe et aux Etats-Unis⁴. Les besoins médicaux sont considérables compte tenu du pronostic très défavorable de ce cancer pour la plupart des patients. Les enfants atteints de LAL, qui représentent environ 12 % des nouveaux cas des leucémies aigües, bénéficient d'un taux de survie à 5 ans de plus de 90 % grâce au traitement à base de L-asparaginase⁵. L'ensemble des autres patients, les adultes et les seniors, et les patients en rechute ne peuvent typiquement pas supporter ce traitement, malgré les efforts faits depuis des dizaines d'années pour l'adapter. Les patients adultes et seniors atteints de la LAL ont des chances de survie à 5 ans entre 15 % et 30 %⁶, soit un des taux les plus faibles toutes formes de cancers confondus. Les traitements existants à base de l'asparaginase génèrent des ventes estimées à plus de 300 millions de dollars⁷, largement chez les enfants. Cependant, les formes de traitements existants à base de L-asparaginase ne ciblent réellement qu'un nombre limité de patients atteints de leucémie aigüe et la Société estime qu'un grand nombre de patients supplémentaires pourraient bénéficier d'un traitement perfectionné à base de L-asparaginase.

⁴ Source : American Cancer Society, RARE Cancer Europe, 2016

⁵ Source : American Cancer Society, RARE Cancer Europe, 2016

⁶ Source : American Cancer Society, RARE Cancer Europe, 2016

⁷ Source : chiffres d'affaires et estimations, Jazz Pharmaceuticals; Baxalta / Shire ; Kyowa Hakko Kerin 2015

- **Des résultats cliniques convaincants pour eryaspase (GRASPA®) : efficacité et tolérance**

ERYTECH a complété trois études cliniques en Europe au cours desquelles 100 patients atteints de LAL ont été traités avec GRASPA®. ERYTECH anticipe de déposer une nouvelle demande d'AMM pour GRASPA® dans la LAL auprès de l'EMA d'ici la fin du 3^e trimestre 2017 sur la base de ces trois études (dont une de Phase I/II et une de Phase II/III) chez les patients adultes et pédiatriques atteints de LAL en rechute et d'une étude de Phase II réalisée auprès de patients de plus de 55 ans. La première étude, chez les enfants et adultes atteints de la LAL en rechute, a démontré la bonne tolérance du produit et a permis de mesurer la dose adéquate. Elle a aussi démontré qu'une injection de GRASPA® peut résulter en la même déplétion d'asparagine que jusqu'à 8 injections de la forme libre de la L-asparaginase. Cette première étude a été suivie d'une étude de Phase II/III dans le même type de patients. L'analyse des données de cet essai clinique, nommé GRASPIVOTALL ou GRASPALL2009-06, après un an de suivi, montre que l'étude atteint ses objectifs primaires de manière convaincante et ses objectifs secondaires confirment un profil favorable d'efficacité clinique de GRASPA®. L'étude montre aussi des résultats favorables chez les patients avec des antécédents d'allergies à la L-asparaginase. La troisième étude est une étude de Phase II chez les patients atteints de LAL de plus de 55 ans en première ligne de traitement. Cette étude a démontré que dans cette catégorie de patients fragiles qui ne peuvent souvent pas être traités avec la L-asparaginase en induction, GRASPA® était bien toléré et entraînait une rémission complète de 70 % des patients terminant leur induction. La Société bénéficie du cadre d'un programme d'Expanded Access Program dans la LAL en France en Phase 2.

En 2013, ERYTECH a débuté une étude clinique de Phase IIb dans la LAM dont elle a finalisé en 2016 le recrutement des patients.

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

ERYTECH a conclu deux accords de partenariats majeurs pour la commercialisation de GRASPA® dans 39 pays européens avec Orphan Europe (Groupe Recordati) et en Israël avec Teva. Grâce au caractère innovant de GRASPA®, sa capacité à répondre à des besoins médicaux non satisfaits et de son avancée dans le développement clinique, ERYTECH a été en mesure d'obtenir des termes favorables, en particulier en matière de partage des revenus futurs (représentant jusqu'à 45 % du prix de ventes net). Ces deux partenaires disposent de capacités commerciales reconnues et pourront promouvoir efficacement GRASPA® sur leurs territoires respectifs. En particulier, Recordati à travers sa filiale Orphan Europe est un spécialiste des maladies orphelines et collaborera avec ERYTECH sur l'approche réglementaire pour optimiser la mise sur le marché de GRASPA®. L'accord avec Orphan Europe (Groupe Recordati) prévoit en particulier un paiement à la signature de 5 millions d'euros, la participation aux coûts de développement de GRASPA® dans la LAM et des paiements futurs jusqu'à 37,5 millions d'euros sous réserve d'atteinte d'objectifs réglementaires et commerciaux. ERYTECH recevra un paiement pour le produit livré et des redevances sur les ventes réalisées par Orphan Europe (Groupe Recordati) avec GRASPA®, pour un total jusqu'à 45 % du prix de vente net.

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

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

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

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

La technologie d'encapsulation d'ERYTECH est protégée internationalement par 13 familles de brevets déposées tant sur les procédés que sur les produits. ERYTECH a industrialisé avec succès son procédé de telle sorte à produire, de façon reproductible, fiable et économique à grande échelle, des érythrocytes chargés, quelle que soit la caractéristique initiale et l'origine des globules rouges utilisés. Plus de 1 000 poches d'eryaspase ont d'ores et déjà été produites et transfusées lors des cinq essais cliniques menés par ERYTECH. L'unité de production d'ERYTECH opère selon les normes les plus strictes de production pharmaceutique, de qualité et de traçabilité. La Société a obtenu le statut d'« Etablissement Pharmaceutique » et « Etablissement Exploitant » par l'ANSM, afin de produire eryaspase/GRASPA® pour le marché européen et israélien. Les capacités de production actuelles sont suffisantes pour couvrir les besoins des différents essais cliniques programmés et pour environ les deux premières années de commercialisation en Europe.

- **Opportunité de développer eryaspase aux Etats-Unis : lancement du programme clinique**

Les Etats-Unis représentent un marché quasiment équivalent à celui en Europe en termes de nombre de patients atteints de leucémies aigües et constituent pour eryaspase la poursuite naturelle de son développement. Suite à l'obtention de l'autorisation du lancement de l'essai clinique de Phase I chez les patients adultes atteints de LAL en première ligne, en 2016 la seconde cohorte de patients a été traitée et la dose recommandée pour la Phase II devrait être confirmée mi-2017. La Société s'appuie sur les études déjà menées en Europe et s'appuiera aussi sur les autres études qui seront lancées aux Etats-Unis afin d'obtenir les autorisations réglementaires pour le traitement de la LAL ainsi que d'autres indications comme la LAM et les tumeurs solides. La Société conserve tous les droits de commercialisation de ses produits candidats sur le territoire des Etats-Unis. Même si la Société estime qu'elle est en mesure de commercialiser elle-même ses produits candidats, une fois l'AMM aux Etats-Unis délivrée, grâce à une force de vente réduite et ciblée, elle pourra envisager des accords avec des tiers pour la distribution et la commercialisation de ses produits autorisés. Par ailleurs, ERYTECH a mis en place un partenariat étroit avec l'American Red Cross de Pennsylvanie (Philadelphie,

USA) pour produire, sous la supervision de la Société, les lots nécessaires aux études cliniques (voir [Section 1.8.3.1 du Document de référence](#)). Dans le cadre de ses projets cliniques aux Etats-Unis, la Société envisage et étudie différentes possibilités de pérenniser la production et l'approvisionnement en concentrés de globules rouges sur le territoire américain.





- **Un pipeline prometteur : tumeurs solides et autres maladies orphelines**

Il a été démontré que l'asparagine est également un nutriment essentiel pour plusieurs autres types de cancers. En partenariat avec le *MD Anderson Cancer Center* (Houston, USA), un des hôpitaux le plus reconnu au monde pour le traitement du cancer, ERYTECH a analysé différents types de tumeurs solides et a identifié que l'asparaginase pourrait efficacement permettre de combattre des tumeurs solides et lymphomes. La première base du développement d'eryaspase dans des tumeurs solides a été réalisée avec une étude de Phase I positive sur des patients atteints d'un cancer du pancréas qui démontre la bonne tolérance au produit même à des doses élevées. En 2016, la Société a complété le recrutement des 141 patients attendus dans cet essai de Phase II. Les premiers résultats positifs ont été annoncés fin mars 2017 et la Société compte présenter des résultats complets dans le courant de l'année 2017. ERYTECH envisage également le lancement d'études cliniques de Phase II/III dans d'autres indications, dont les lymphomes non-Hodgkiniens.

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

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

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

Type d'action	Produit Candidat / Programme	Substance	Indication	Recherche	Préclinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3/ Pivot	AMM	Statut / Milestones	Droits commerciaux & Partenariat	
Affamation des tumeurs	eryaspase (GRASPA®)	Asparaginase	LAL	UE							Dépôt d'AMM prévu T3 2017 ;	  Israël (Initialement dans la LAL uniquement)  Dans le reste du monde
				USA								
			LAM	UE puis UE/USA							Recrutement Phase 2 complété,	
			Cancer du Pancréas	UE puis UE/USA							Recrutement complété, Résultats attendus en H1 2017	
			LNH (lymphome non hodgkinien)								Poursuite des études précliniques	
	erymethionase	Methionine-γ-liase	Tumeurs solides								Discussions avec KOLs Design de l'essai en cours	
	eryminase	Arginine deiminase	Tumeurs solides								Poursuite du développement Pré-clinique	
Immunothérapie	ERYMMUNE	Antigènes tumoraux spécifiques	TBD								Poursuite du développement Pré-clinique	
Enzyme de substitution	ERYZYME	Enzymes thérapeutiques	Maladies métaboliques								Poursuite du développement Pré-clinique	

- **Une équipe expérimentée et très complémentaire**

L'équipe de direction d'ERYTECH comprend, notamment, Gil Beyen, Président Directeur Général de la Société doté d'une forte expertise en développement international et en partenariats pharmaceutiques, Iman El-Hariry, Directrice Médicale, oncologue qui compte plus de 15 années d'expérience dans le développement de produits dans l'industrie pharmaceutique, Jérôme Bailly, Directeur Général Délégué, Pharmacien Responsable et Directeur des Opérations Pharmaceutiques, docteur en pharmacie et titulaire d'un diplôme d'ingénieur chimique option génie pharmaceutique et Eric Soyer, Directeur Financier et Directeur des Opérations, qui compte plus de 20 années d'expérience à des postes de direction dans les fonctions financières et opérationnelles de sociétés publiques et privées, nouvelles comme établies. La Société s'appuie sur une équipe talentueuse de 77 professionnels avec des horizons et des compétences variés, complémentaires et totalement en adéquation avec les objectifs de développement d'ERYTECH. Alexander Scheer, compte plus de 15 années d'expérience en R&D dans le secteur des sciences de la vie. Avant de rejoindre ERYTECH, il occupait le poste de Directeur de la recherche du groupe Pierre Fabre, où il travaillait principalement dans les domaines de l'oncologie et du système nerveux central. Jean-Sébastien Cleiftie, compte plus de 15 années d'expérience en développement de médicaments, en capital-risque dans le secteur des sciences de la vie, et *business development & licensing*, aux États-Unis et en Europe. Avant de rejoindre ERYTECH, il a été Associate Vice-President, *Global Business Development & Licensing* chez Sanofi à Paris, où il a dirigé les opérations de licencing dans de multiples domaines thérapeutiques, ainsi que des activités d'évaluation financière et d'autres projets stratégiques.

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

L'intérêt des laboratoires pharmaceutiques pour les maladies orphelines et rares n'a cessé de croître depuis le milieu des années 2000 et la dernière décennie a ainsi été la plus productive pour le développement de ces médicaments. Plusieurs grands laboratoires mondiaux comme Pfizer, GSK et Sanofi, et de nombreux groupes pharmaceutiques de taille intermédiaire, tels que, Recordati, Swedish Orphan Biovitrum ou Shire ont créé des divisions spécialisées en maladies orphelines et rares et/ou fait de ces dernières un axe stratégique majeur. Par voie de conséquence, les transactions dans ce domaine, sous formes d'acquisitions ou d'accords de partenariat, se sont multipliées. En particulier, le marché de la L-asparaginase a notamment connu à lui seul quatre transactions finalisées : l'OPA de Shire pour un montant de 32 milliards de dollars sur la société Baxalta en 2016, le rachat d'OPI (France) par EUSA (UK) pour 110 millions d'euros en 2007, le rachat d'un portefeuille de produits d'Enzon (US) par Sigma Tau (Italie) pour 327 millions de dollars en 2009 et l'acquisition d'EUSA par Jazz Pharmaceuticals (US) pour 700 millions de dollars en 2012. Dans ce contexte, l'objectif d'ERYTECH est de créer une valeur stratégique importante avec eryaspase/GRASPA® et sa plateforme technologique.

1.3 La technologie d'encapsulation d'ERYTECH

1.3.1 L'approche novatrice de l'encapsulation d'enzymes thérapeutiques

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

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

- la molécule encapsulée est protégée des réactions de défense du corps ou des interactions avec celui-ci qui peuvent conduire à son inactivation, à sa dégradation ou à son élimination rapide ; et
- le corps est protégé des agressions du contenu et il en résulte une diminution des effets secondaires.

Cela résulte dans une augmentation de l'index thérapeutique (l'efficacité pondérée par la toxicité). A titre d'exemple, dans le cas de l'asparaginase, pour un niveau donné d'efficacité, les patients reçoivent une dose 10 fois inférieure si celle-ci est encapsulée par la technologie d'ERYTECH.

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

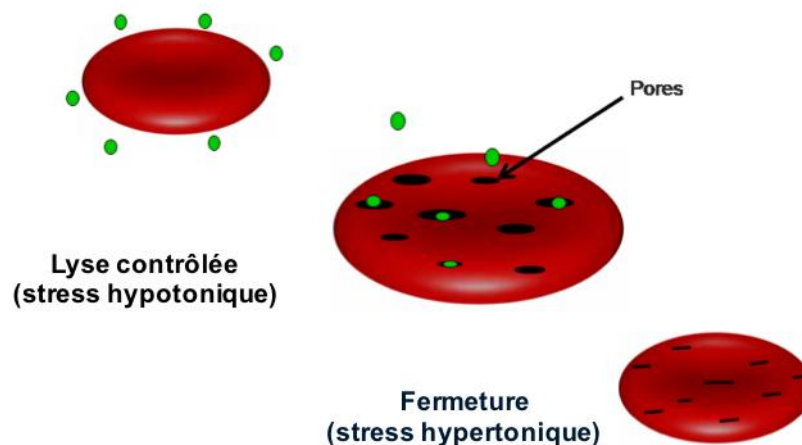
Par ailleurs, sur la base des études précliniques et de la première expérience clinique de la Société dans la sphère de l'hémo-oncologie, la Société estime qu'une variété d'autres molécules thérapeutiques peuvent être encapsulées dans des globules rouges afin d'affamer les cellules cancéreuses, à la fois dans le cas de cancers du sang ou de tumeurs solides, et de développer des vaccins contre le cancer et des traitements de substitution enzymatique (*voir [section 1.5.5](#) Autres projets de développement ERYCAPS*).

1.3.2 Procédé d'encapsulation industrialisé, automatisé et robuste

La plateforme ERYCAPS utilise la technologie propriétaire de la Société pour piéger des principes actifs à l'intérieur de globules rouges grâce aux principes de lyse hypotonique réversible et de choc hypertonique. Pour permettre aux composés thérapeutiques d'entrer dans les globules rouges, ces derniers sont soumis à un milieu à faibles forces ioniques (en milieu hypotonique), causant un gonflement et une dilatation des pores de la membrane cellulaire afin d'atteindre un volume critique où la membrane est distendue au point de devenir perméable aux macromolécules. Des pores se forment à la surface de la membrane permettant le passage de molécules à l'intérieur de l'érythrocyte. Dès que le niveau de concentration de molécules souhaité est atteint à l'intérieur des globules rouges, ces derniers sont plongés dans une solution hypertonique afin de restaurer leur isotonicité. Cette procédure entraîne l'eau en dehors de la cellule ainsi que la fermeture des pores, rendant ainsi la membrane imperméable aux macromolécules. Seule une perméabilité aux très petits éléments (de moins de 200 Daltons) est maintenue. La molécule est alors définitivement encapsulée.

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

Principe du procédé d'encapsulation :



La fragilité osmotique d'un échantillon de globules rouges à l'autre est variable. Ainsi la capacité de distension de la membrane et donc la capacité d'encapsulation est variable. Toutefois, la variation de la fragilité osmotique peut être compensée par les paramètres de lyse hypotonique. Ainsi les variations sur la quantité de produit encapsulée sont réduites. C'est le cœur du brevet procédé d'ERYTECH (voir la [section 1.7](#) du Document de Référence).

ERYTECH a industrialisé avec succès ce procédé d'encapsulation de telle sorte à produire, de façon reproductible et fiable à grande échelle, des érythrocytes chargés, quelle que soit la caractéristique initiale et l'origine des globules rouges utilisés. La délivrance d'eryaspase, le premier produit développé par ERYTECH sur base de la technologie ERYCAPS, aux patients, comprenant la phase d'encapsulation de la L-aspariginase dans les globules rouges, prend généralement environ de 24 heures suivant la fin de la production jusqu'à la livraison du produit à l'hôpital. Plus de 1 000 poches d'eryaspase/GRASPA® ont d'ores et déjà été produites et transfusées lors des cinq essais cliniques menés par ERYTECH.

Un procédé d'encapsulation automatisé et industrialisé



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

- sa rapidité : entièrement automatisée, la préparation du produit nécessite seulement 3 h ;
- sa stabilité : 72 h (à une température de 2-8 °C) et 6 h (à température ambiante). Cela permet au personnel hospitalier de procéder aux transfusions sanguines nécessaires au meilleur moment et de garder le contrôle de la procédure d'administration du traitement. Sur la base des études de stabilité que la Société a réalisées, elle estime être en mesure de rallonger la durée de conservation d'eryaspase à au moins 5 jours ;
- sa reproductibilité : des érythrocytes chargés sont produits à qualité constante, quelle que soit la caractéristique initiale et l'origine des globules rouges utilisés. Différentes étapes de contrôle permettent de s'assurer de la qualité du produit avant libération par le Pharmacien Responsable ;
- sa sécurité : approvisionnement de globule rouge de qualité transfusionnelle auprès de banques de sang opérant selon les plus hauts standards de qualité et processus de contrôle qualité renforcé à chaque étape de production.

ERYTECH Pharma envisage d'optimiser le processus de fabrication de ses produits et d'automatiser son système de production. *Se référer à la [section 1.8.3.2](#).*

L'unité de production d'ERYTECH est basée à Lyon et le personnel de production comprend 20 personnes. La production satisfait les normes les plus strictes de production pharmaceutique (cGMP). En particulier, les lots produits sont entièrement traçables depuis le prélèvement du sang et la séparation des globules rouges réalisés par les banques de sang qui fournissent ERYTECH jusqu'au patient. La Société a le statut d'« Etablissement Pharmaceutique » et « Etablissement Exploitant » qui lui permet d'adresser le marché européen.

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

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

L'ARC est prestataire de services pour la production des lots GMP (Good Manufacturing Practice) d'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 Etats-Unis.

En 2016, la Société a annoncé l'ouverture d'une seconde unité de production aux Etats-Unis, à Philadelphie.

1.4 Le marché

1.4.1 Les leucémies aigües : un besoin médical insatisfait important

1.4.1.1 Un cancer des cellules de la moelle osseuse

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

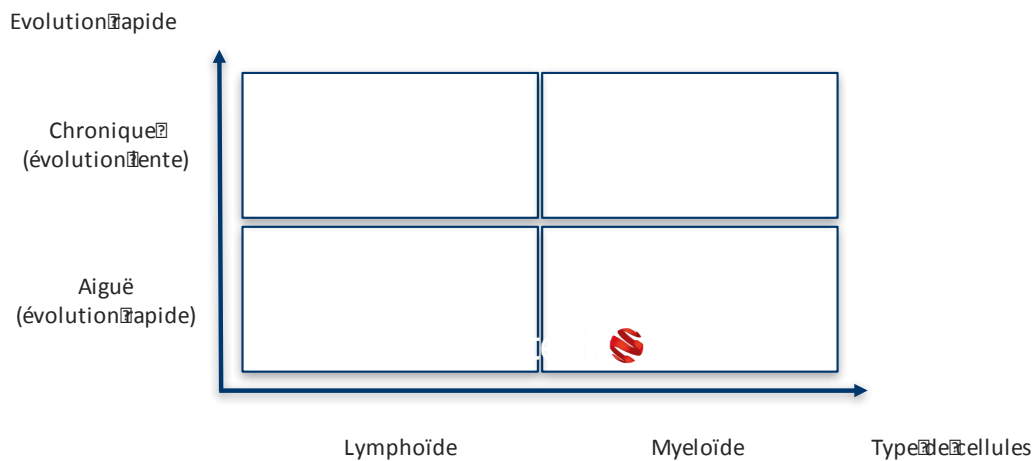
Les leucémies sont catégorisées en fonction de leur rapidité d'évolution et du type de cellules qui prolifèrent :

La leucémie 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.

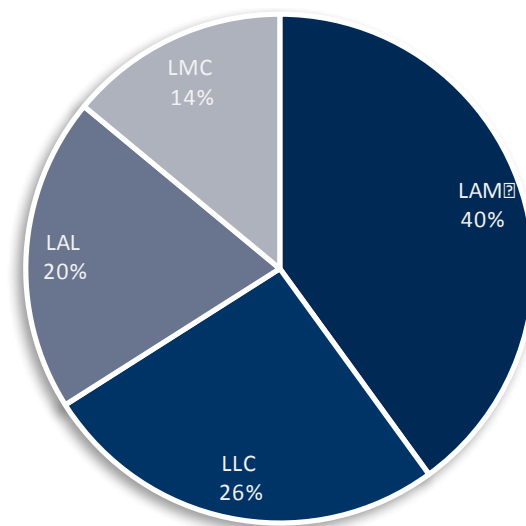
La lignée de cellules cancéreuses peut être soit des précurseurs lymphoïdes (qui, à l'état normal, participent à la défense de l'organisme et forment les globules blancs) à l'origine des leucémies lymphoblastiques soit des cellules myéloïdes pour des leucémies myéloblastiques.

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

Les 4 catégories de leucémies



Répartition des cas de leucémies par type cellulaire



Source : Etude PETRI

1.4.1.2 Un nombre croissant de patients dans le monde

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

Environ 6 000 nouveaux cas de patients atteints de LAL sont diagnostiqués aux Etats-Unis⁸ et au moins autant en Europe, ce qui correspond avec une incidence ajustée par l'âge estimée à environ 2 nouveaux cas par an sur 100 000 personnes⁹.

⁸ Siegel et al., CA Cancer J Clin, 2013

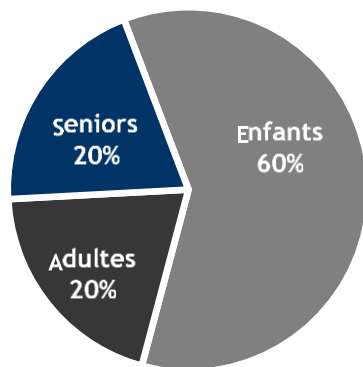
⁹ Dores et al, Blood 2010; SEER Cancer Statistics

La LAM a une incidence ajustée par l'âge approximativement deux fois plus importante soit environ 4 nouveaux cas par an sur 100 000 personnes, représentant approximativement 17 000 nouveaux cas en Europe¹⁰ et 20 000 aux Etats-Unis¹¹.

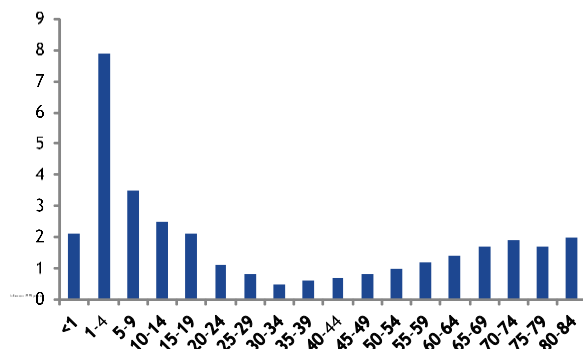
Comme le montre le schéma suivant, la majorité des patients atteints de LAL sont des enfants. Le reste des patients atteints de LAL se répartit de manière équilibrée entre adultes (18-55 ans) et seniors (> 55 ans).

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

Répartition par catégorie de patients



Incidence en fonction de l'âge



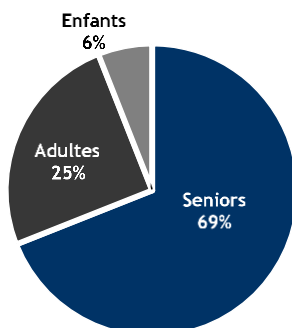
Source : U.S. NIH – NCI - SEER Cancer Statistics

Source SEER Cancer Statistics 1975-2007

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

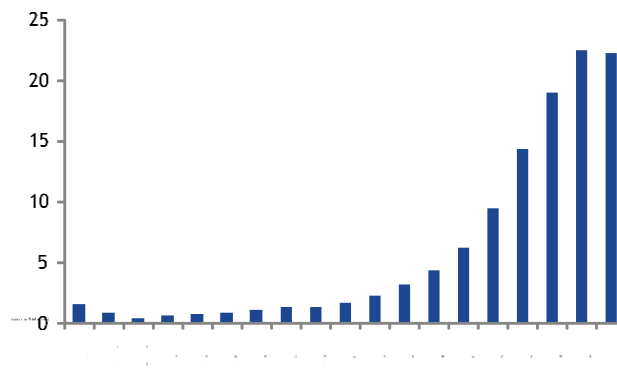
Répartition des patients atteints de LAM par catégorie d'âge et incidence de la maladie en fonction de l'âge

Répartition par catégorie de patients



Source : SEER-17, 2001 to 2007

Incidence en fonction de l'âge



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

10 Rodrigues-Abreu et al., *Annals of Oncology*, 2007

11 Siegel et al., *CA Cancer J Clin*, 2013 RARE Cancer, American Cancer Society

Les causes exactes de la leucémie ne sont pas complètement identifiées mais différentes études ont démontré¹² que les conditions suivantes en accroissaient les risques :

- les radiations ;
- le benzène, les formaldéhydes et les dioxines ;
- le tabac ;
- les chimiothérapies anticancéreuses ; et
- certains désordres génétiques.

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

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

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

Les taux de survie à 5 ans dans la LAL varient considérablement entre les sujets jeunes (enfants et jeunes adultes), qui obtiennent aujourd'hui une survie à 5 ans d'environ 90 %¹³, et les sujets plus âgés (adultes et seniors), pour lesquels la survie à 5 ans est faible (15 à 30 %).

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

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

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

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

13 Source : Cancer Statistics Review 1975–2005

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

1.4.2.1 La prise en charge actuelle des patients atteints de leucémies aigües

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

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

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

Induction : Cette étape nécessite un ou plusieurs mois de traitement et repose sur l'administration d'une chimiothérapie à base de plusieurs médicaments dont l'objectif est d'obtenir une rémission, c'est-à-dire la disparition des signes de la maladie.

Consolidation : Cette phase comporte des chimiothérapies administrées sur plusieurs jours à plus d'un mois et de façon répétée, afin de prévenir la survenue d'une rechute. En fonction de l'efficacité du traitement, des caractéristiques de la maladie et de l'âge du patient, une greffe de cellules souches hématopoïétiques peut être nécessaire.

Intensification différée : Une chimiothérapie intensive peut être nécessaire pour un à deux mois supplémentaires. Cette phase aussi appelée réinduction, est une répétition du traitement d'induction initial environ 3 à 4 mois après l'induction de la rémission. L'intensification différée aide à prévenir la réapparition de la leucémie.

Entretien : Ce traitement concerne les patients pour lesquels une greffe n'est pas envisagée. Il s'agit d'une chimiothérapie, essentiellement par voie orale, prise durant environ deux à trois ans.

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

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

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

L'histoire de la L-asparaginase comme agent antitumoral a commencé avec les premières observations d'un effet cytotoxique en 1953 et la confirmation de ces résultats au début des

années 1960. Un peu plus tard la L-asparaginase a pu être purifiée à partir de bactéries (*E. coli*) et il a été démontré que celle-ci avait une activité sur des leucémies aigües.

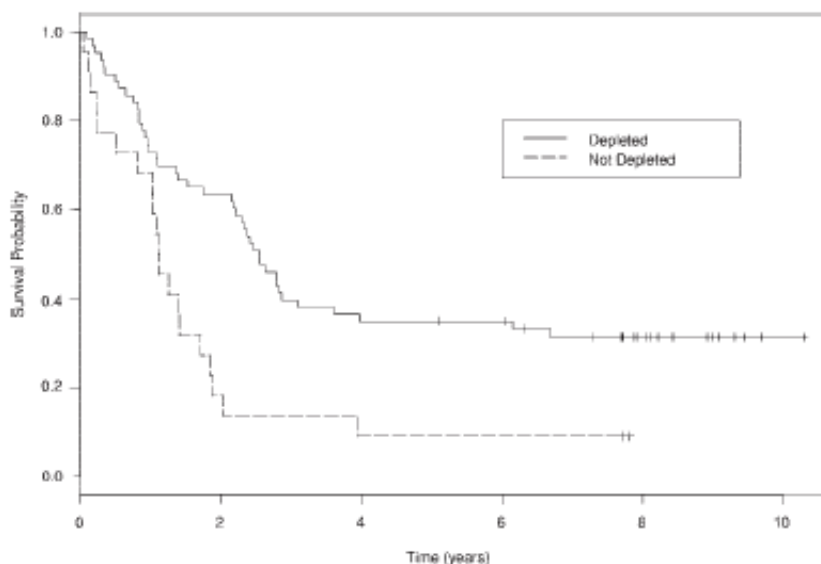
L'introduction de la L-asparaginase dans le traitement standard des LAL remonte aux années 1970. Son utilisation a révolutionné les protocoles pédiatriques en améliorant les taux de rémission complète et la durée de celle-ci. Elle bénéficie d'un recul thérapeutique important tant sur son efficacité que sur sa tolérance¹⁴.

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

L'objectif des cliniciens est de mettre le patient en rémission complète de sa maladie (c'est-à-dire avec disparition des cellules tumorales) le plus longtemps possible. Leurs pratiques cliniques actuelles sont basées sur des schémas d'intense utilisation de la L-asparaginase (plus de doses, le plus tôt et le plus longtemps possible). En effet il a été démontré que plus la durée de privation en asparagine est longue, plus les chances de rémission complète et de son maintien augmentent et demeurent durable¹⁵.

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

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



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

14 Stock et al., Leukemia & Lymphoma, (2011)

15 Silverman et al. Blood 2001

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

Comme l'illustre le schéma ci-après, la pertinence d'un traitement à base de L-asparaginase et son efficacité dans la LAM ont été démontrées. En 1988 une étude effectuée sur 195 patients atteints de la LAM démontrait l'efficacité de la L-asparaginase¹⁶ en complément du traitement de référence à base de cytarabine.

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

De plus, des expérimentations *in vitro* ont démontré l'efficacité de la L-asparaginase sur plus de 60 % de plusieurs échantillons biologiques de différents sous-types de LAM (M0, M1, M4 and M5), comparables aux résultats obtenus sur des échantillons biologiques de LAL. On estime qu'environ 50 %-70 % des patients pourraient être répondeurs à un traitement L-asparaginase¹⁷.

Par ailleurs, la Société a une licence avec le U.S. *National Institutes of Health* (NIH) sur les droits d'un test de diagnostic pour mesurer la présence d'asparagine synthétase (ASNS), une enzyme permettant la production d'asparagine, afin de déterminer la sensibilité des tumeurs à l'asparaginase dans le cadre d'un traitement avec eryaspase. Nous utilisons actuellement ce test de diagnostic sur les échantillons de biopsies collectés dans le cadre de la Phase IIb de l'étude clinique sur les patients atteints de LAM.

- **Le traitement de la LAL**

Dans le cas de la LAL, le choix des médicaments intervenant dans les phases successives de chimiothérapie dépend d'une spécificité génétique, la présence ou non du chromosome Philadelphie. Cette anomalie est présente dans environ 5 % des LAL de l'enfant et environ 20 % à 25 % des LAL de l'adulte. Sa fréquence augmente avec l'âge.

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

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

¹⁶ Capizzi & White, The Yale Journal of Biology and Medicine, 1988

¹⁷ Okada et al., Br J Haematology, 2003, L-Asparaginase Sensitivity and Asparagine Synthetase Expression In Primary Tumor Cells From AML Patients Willy Berlier

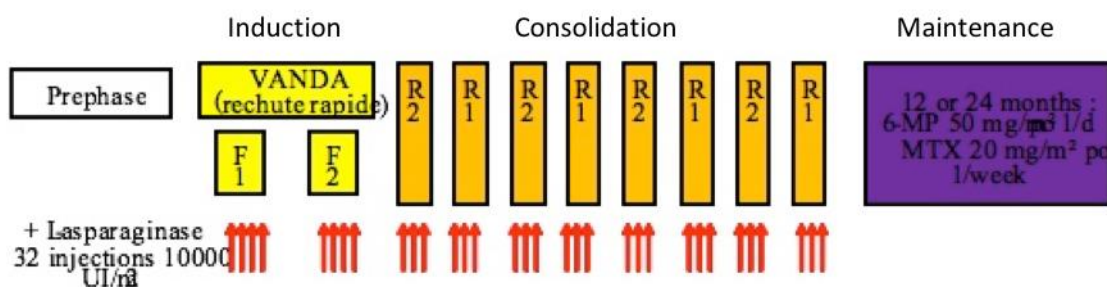
Le schéma suivant donne un aperçu des principales molécules pouvant être utilisées dans les cocktails de chimiothérapie en fonction des différentes phases de traitement.

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

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

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

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



- **Le traitement de la LAM**

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 être effectuée, mais au prix d'une mortalité liée à la greffe qui augmente avec l'âge. Les chances de rémission et les risques de rechute varient en fonction de l'âge et des anomalies du caryotype des cellules leucémiques.

Il existe plusieurs catégories de LAM basées sur l'aspect des cellules leucémiques observées au microscope (cytologie) et sur l'analyse des chromosomes des cellules leucémiques.

De nombreux protocoles de traitements ont été mis en place en tenant compte de cette diversité de sous-types.

Sans traitement, la LAM cause rapidement la mort par infection, hémorragie ou troubles respiratoires et cérébraux par augmentation importante des globules blancs. Le but du traitement est d'obtenir la disparition des blastes anormaux de la moelle osseuse et une remontée des polynucléaires, des plaquettes et de l'hémoglobine dans le sang. Cet état est appelé « rémission complète ». Sans traitement complémentaire, la rechute (réapparition des blastes dans la moelle osseuse) est le plus souvent observée.

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

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

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

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

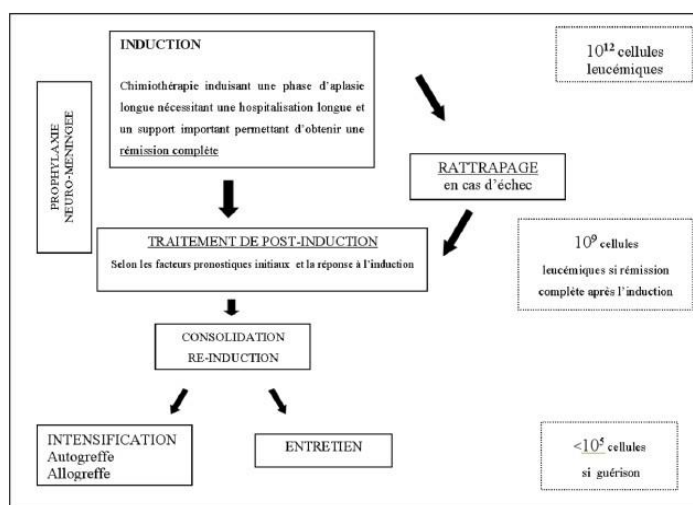
- L'induction. Son objectif est d'obtenir une rémission. Le standard utilisé repose sur une infusion de cytarabine pendant 7 jours associée à une anthracycline (daunorubicin or idarubicin) pour 3 doses (« 7+3 »).
- La consolidation. Ce traitement vise à maintenir la rémission. Il consiste à administrer de fortes doses de chimiothérapie. Plusieurs cycles de consolidation sont habituellement nécessaires, justifiant de nouvelles hospitalisations plus ou moins longues. Le traitement consiste en de fortes doses de cytarabine (HiDAC) en cures répétées (1 à 4 cures) ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Dans ce dernier cas, il peut s'agir d'une greffe effectuée à partir d'un donneur (allogreffe) ou grâce à des cellules souches du patient lui-même qui sont recueillies à la fin du traitement de consolidation (autogreffe).

Les cellules souches sont des cellules de la moelle osseuse (qui sont également présentes dans le sang placentaire) à partir desquelles sont produites toutes les cellules sanguines

- L'intensification. Ce type de traitement est proposé et adapté en fonction du risque de rechute de la leucémie et est variable d'un sujet à l'autre en vue d'obtenir une rémission prolongée et la guérison. Il repose soit sur plusieurs cures d'une chimiothérapie proche ou identique à celle administrée pendant la consolidation, soit sur une greffe de cellules souches hématopoïétiques. L'intensification ne peut être envisagée que chez les patients âgés de moins de 60-70 ans car, au-delà de cet âge, l'organisme n'est plus en mesure de supporter les effets indésirables de ce type de traitement.

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

Approche de traitement de la LAM



Chez les patients au-dessus de 65 ans, il n'y a pas de traitement de référence. Les traitements de chimiothérapie intensifs ne peuvent pas être proposés et les allogreffes de moelle conventionnelle ne sont pas possibles. Le traitement d'induction va consister en un traitement voisin de celui du sujet jeune mais avec réduction de la posologie de la cytarabine. Le traitement de post-induction peut comporter une séquence de cytarabine à forte dose si l'état physiologique du patient l'y autorise. Elle est comme chez le sujet jeune associée à une anthracycline différente de celle utilisée à l'induction, la novantrone ou l'utilisation d'un autre intercalant telle l'amsacrine. Les facteurs de croissance hématopoïétique pourraient réduire la toxicité du traitement. Le traitement de maintenance suit la réalisation du traitement de consolidation. Ces patients non éligibles à une chimiothérapie intensive peuvent aussi se voir proposer des soins de support par transfusions, agents anti-infectieux et chimiothérapie palliative, l'objectif étant la qualité de vie, et/ou la participation à un essai clinique.

Principes des protocoles de traitement dans la LAM

	INDUCTION	CONSOLIDATION	INTENSIFICATION	ENTRETIEN (RESERVE LA LAM3)
SUJET < 18 ANS	ARACYTINE MITOXANTRONE	ARACYTINE HAUTE DOSE AMSACRINE VP16 DAUNORUBICINE ASPARAGINASE ALLOGREFFE	OU CYTARABINE HAUTE DOSE (HIDAC)	
SUJET 18-60 ANS	STANDARD 7+3 CYTARABINE + IDARBUICINE OU DAUNORUBICINE	CYTARABINE HAUTE DOSE (HIDAC) GREFFE CELLULES SOUCHES	-	
SUJET >60 ANS	FAIBLE DOSE 7+3	CYTARABINE HAUTE DOSE (HIDAC)NOVANTRONE AMSACRINE	-	
DUREE DU TRAITEMENT	~ 1 MOIS	6-9 MOIS	~1-2 MOIS	4-12 MOIS

Comme les lymphoblastes dans le cas de la LAL, la plupart des myéloblastes ont besoin de l'asparagine circulante pour croître et se multiplier, même s'il est considéré que les myéloblastes dans le cas d'une LAM ne répondent pas aussi bien que les lymphoblastes dans le cas d'une LAL à la L-asparaginase. Le rationnel médical d'utilisation de la L-asparaginase dans la LAM est donc identique.

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

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

1.4.2.3 Les limites de l'administration directe de L-asparaginase

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

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

Les effets toxiques graves de la L-asparaginase incluent :

- i. Des réactions d'allergies, y inclus 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 procoagulantes et anticoagulantes ;
- iii. une toxicité pancréatique avec pancréatite aigüe et diabète. La pancréatite aigüe se voit dans moins de 15 % des cas, mais peut parfois progresser vers une pancréatite hémorragique ou nécrotique généralement fatale ;
- iv. une atteinte du foie avec une élévation des enzymes hépatiques qui nécessite une surveillance régulière ;
- 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.

1.4.2.4 Le marché actuel de la L-asparaginase

ERYTECH estime que le marché actuel des différentes formes d'asparaginase est d'environ 400 millions de dollars au niveau mondial¹⁸ 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.

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

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

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

- **L-asparaginase native**

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

18 Source: Jazz Pharmaceuticals et Erytech

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

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

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

- **PEG-asparaginase**

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

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

La seule forme de PEG-asparaginase autorisée sur le marché est l'Oncaspar®. Ce médicament injectable est enregistré aux Etats-Unis, et a reçu un enregistrement pour une utilisation dans l'Union Européenne en janvier 2016. Il a été développé par Enzon, société rachetée par Sigma Tau en novembre 2009. Oncaspar® était auparavant distribué en Europe par medac ; Sigma Tau en a repris la commercialisation directe en août 2012. Baxalta a racheté le produit Oncaspar® de Sigma Tau en 2015.

ERYTECH estime qu'environ un tiers des ventes actuelles de L-asparaginase sont liées à l'usage de la PEG-asparaginase. Le montant des ventes mondiales de l'Oncaspar® s'élevaient à plus de 200 millions de dollars¹⁹ 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 Etats-Unis sous les marques Erwinase® et Erwinaze® respectivement. Le produit est présent dans certains pays d'Europe depuis 1985 et aux Etats-Unis où il a été à nouveau autorisé en novembre 2011.

Le chiffre d'affaires au niveau monde de l'Erwinase® publié par Jazz Pharmaceuticals pour l'année 2016 est de 201 millions de dollars.

Ce produit est positionné en traitement de deuxième intention en cas de réactions d'hypersensibilité avec la L-asparaginase dérivée d'E. coli (soit la forme native soit la forme pegylée). Les réactions immunitaires (allergies et anticorps) qu'un patient développe contre la forme produite en E. coli sont spécifiques à celle-ci et ne ciblent pas la L-asparaginase dérivée

d'Erwinia chrysanthemi. Néanmoins le traitement à base d'Erwinase® peut lui-même générer une réaction immune spécifique avec développement d'anticorps anti-Erwinase.

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

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

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

- i. Medac, société allemande basée à Hambourg, développe une L-asparaginase recombinante sous le nom de Spectrila, et a obtenu une recommandation favorable de la part de l'EMA en novembre 2015. Cette recommandation favorable a été suivie par l'octroi d'une AMM centralisée en janvier 2016. Les résultats de Phases II et III ont montré une efficacité, une durée de vie et un profil d'effets secondaires tout à fait similaires à la L-asparaginase native²⁰;
- ii. Medac développe également une forme pegylée actuellement en Phase I/II ; et
- iii. Jazz Pharmaceuticals développe une forme recombinante pegylée de son Erwinia L-asparaginase actuellement en Phase I

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

- i. En juin 2016, la société pharmaceutique et cotée à Londres, Shire, a racheté pour 32 milliards de dollars la société Baxalta, une société spécialisée dans le traitement des maladies rares.
- ii. En juin 2012, Jazz Pharmaceuticals a acquis EUSA pour 650 millions de dollars en cash plus 50 millions de dollars de complément de prix basé sur certains objectifs de ventes différés. La transaction valorise EUSA à environ 3 fois les ventes attendues par la société pour 2013 (210 à 230 millions de dollars). Erwinaze® est le principal produit d'EUSA représentant environ deux tiers des ventes (CA de 125 millions de dollars attendus au moment de l'acquisition ; 131.9 millions de dollars réalisés en 2012, l'année après l'AMM aux Etats-Unis ; 200 millions de dollars réalisés en 2014).
- iii. En novembre 2009, Sigma Tau a acquis l'activité médicament de spécialités d'Enzon pour 300 millions de dollars plus un complément de prix jusqu'à 27 millions de dollars conditionnel à l'atteinte de certains objectifs. Cette activité comprenait 4 médicaments commercialisés, Oncaspar®, Adagen®, DepoCyt®, et Abelcet® ainsi qu'un site aux Etats Unis. Ces 4 produits ont totalisé des ventes de plus de 200 millions de dollars en 2015 dont environ 100 millions de dollars pour Oncaspar®.
- iv. En mars 2007, EUSA a acquis pour 110 millions d'euros la société française OPi, spécialisée dans des maladies rares et orphelines. OPi possédait un portefeuille de

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

produits de spécialité comprenant Kidrolase® (L-asparaginase dérivée d'*Escherichia coli*) et Erwinase® (crisantaspase, L-asparaginase dérivée d'*Erwinia chrysanthemi*) ainsi que des anticorps monoclonaux à divers stades de développement préclinique et clinique. OPI a enregistré un chiffre d'affaires de 18 millions d'euros en 2006 et était bénéficiaire pour la seconde année consécutive.

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

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

1.5 Les traitements développés par ERYTECH

1.5.1 Eryaspase/GRASPA® : Un traitement innovant aux portes de la commercialisation dans la LAL

Constatant un réel besoin pour un nouveau médicament à base de L-asparaginase, ERYTECH a développé le produit eryaspase/GRASPA®. 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 par rapport aux autres formes et un profil de tolérance considérablement amélioré, permettant de traiter les patients fragiles.

ERYTECH a conduit 5 essais cliniques depuis 2006, dont 4 dans la LAL, pour établir l'efficacité et la sécurité d'emploi de eryaspase/GRASPA®.

Sur la base des études cliniques réalisées, ERYTECH renouvellera sa demande d'AMM par la procédure centralisée pour l'Europe d'ici la fin du 3^e trimestre 2017 pour la LAL.

Dans l'intervalle, ERYTECH a lancé en 2014 une étude ouverte en vue d'un accès étendu (Expanded Access Program ou EAP) pour donner accès à GRASPA® à des patients qui sont allergiques à toutes formes d'asparaginase actuelles. A ce jour 17 patients ont été traités par plusieurs doses de GRASPA® et la Société a reçu un avis positif du DSMB à l'issue de l'analyse de tolérance sur les sept premiers patients traités.

L'EMA et la FDA ont accordé le statut de médicament orphelin à eryaspase/GRASPA® dans la LAL lui offrant une exclusivité de commercialisation postérieure à l'obtention de l'AMM sur le produit pendant de 7 et 10 ans, respectivement aux Etats-Unis et en Europe.

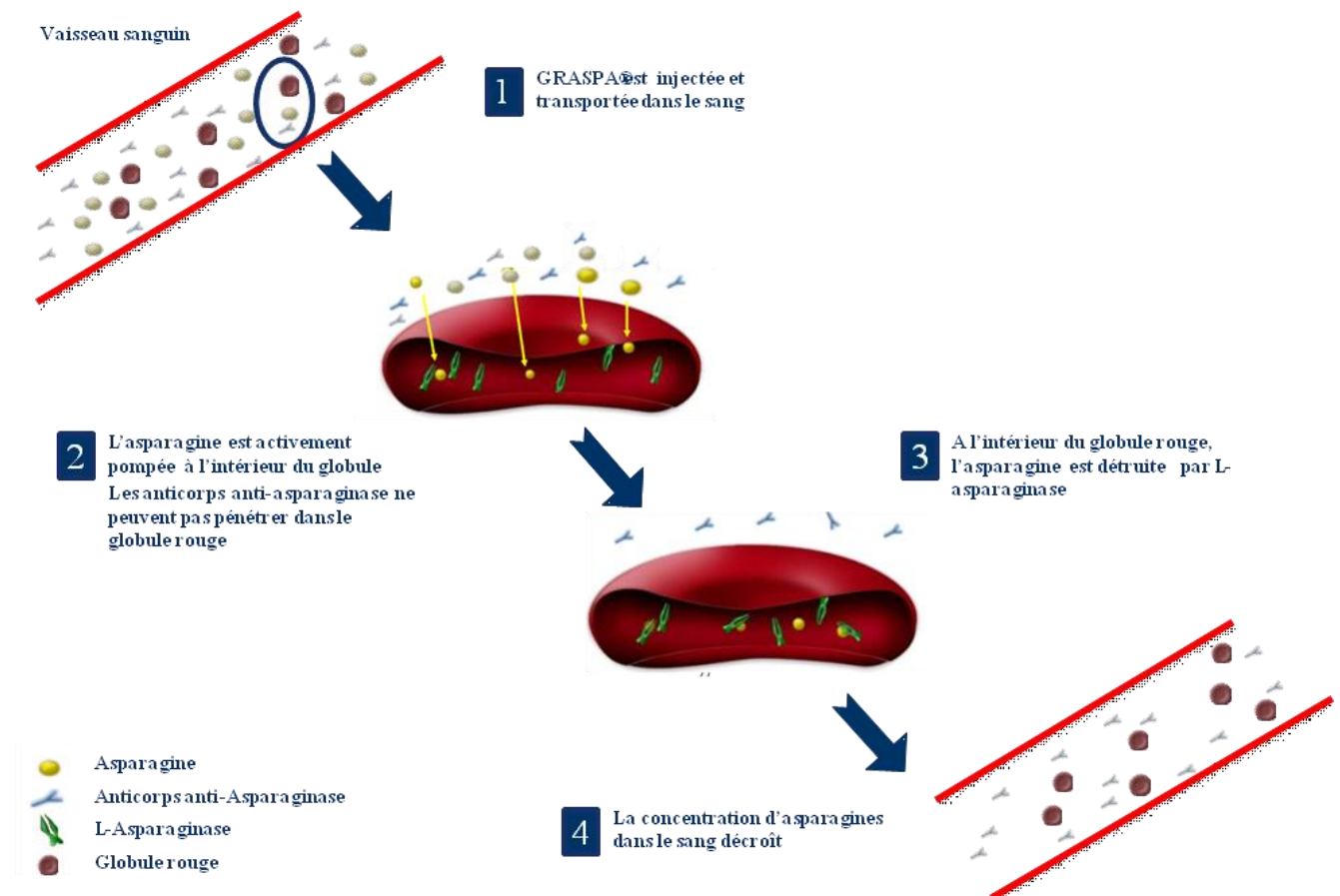
1.5.1.1 Une L-asparaginase encapsulée pour une efficacité et une sécurité d'emploi améliorées

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 donc non seulement d'améliorer de manière importante le profil de tolérance du médicament mais également de préserver l'efficacité thérapeutique de l'enzyme sur une durée longue par rapport à l'administration directe de celle-ci au patient. Pour cette raison, 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 naturel²¹. L'enzyme encapsulée dans le globule, la L-asparaginase, peut alors dégrader l'asparagine en acide L-aspartique et ammoniac. La concentration d'asparagine dans le sang du patient diminue et les cellules leucémiques et cancéreuses sont privées de l'asparagine qui leur est nécessaire pour vivre, croître et se développer.

Mode d'action



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

Programme de développement clinique dans les leucémies aigües

Au 31 décembre 2016 :

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

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

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

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

Protocole de l'étude :

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

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

Résultats :

Cette Phase I/II a démontré que GRASPA® permettait une durée de déplétion moyenne de l'asparagine plasmatique après une première injection dosée à 150 IU/kg, de 18.6 jours, soit une durée équivalente à la déplétion moyenne constatée chez le groupe de contrôle traité avec Kidrolase® (présentant une durée moyenne de déplétion de 20.6 jours après 8 injections dosées à 10,000IU/m² administrées à trois jours d'intervalles).

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

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

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

	Kidrolase® (L-asparaginase de référence) (n = 6)	GRASPA® (n = 18)
	N (%)	N (%)
Réaction allergique	3 (50 %)	0 (0 %)
dont grade élevé (3 ou 4)	2 (33 %)	0 (0 %)
Pancréatite clinique	0 (0 %)	0 (0 %)
Elévation enzymatique du pancréas	1 (17 %)	3 (16 %)
Troubles hépatiques	3 (50 %)	7 (38 %)
Hypo albuminémie	2 (33 %)	0 (0 %)
Trouble de la coagulation	4 (67 %)	3 (17 %)
dont thrombose Clinique	1 (17 %)	0 (0 %)

Source : Domenech e.a, BJH 2010

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

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

En 2008, ERYTECH a conduit un essai clinique de Phase II en escalade de doses de GRASPA® sur 30 patients de plus de 55 ans atteints de LAL et sans chromosome Philadelphie (notée LAL Ph-) en première intention. Ces essais cliniques ont validé un profil de tolérance favorable de GRASPA® chez une population de patients seniors particulièrement fragiles, et absence d'allergie cliniques, absence de pancréatite. De plus cet essai a démontré que GRASPA® (100 UI/kg) entraînait une rémission complète de 77 % des patients avec une médiane de survie améliorée de 6 mois par rapport aux données historiques.

Protocole de l'étude :

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

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

Résultats de l'étude :

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

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

	GRASPA® 50 (n = 3)	GRASPA® 100 (n = 13)	GRASPA® 150 (n = 14)
	N (%)	N (%)	N (%)
Allergies cliniques	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Pancréatites cliniques	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Elévation enzymatique pancréatique	1 (33 %)	2 (15 %)	3 (21 %)
Thrombose / attaque	1 (33 %)	1 (8 %)	2 (14 %)
Réduction d'ATIII	2 (67 %)	3 (23 %)	7 (50 %)
Rémission complète	2/3 (67 %)	10/13 (77 %)	9/14 (64 %)
Médiane de survie	-	15.6 mois	9.5 mois

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

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

L'étude GRASPIVOTALL (GRASPALL2009-06) est une étude clinique contrôlée, multicentrique de Phase II/III menée sur 80 enfants et adultes atteints 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. Le troisième bras est une étude ouverte d'évaluation de GRASPA® pour les patients ayant eu des réactions allergiques à la L-asparaginase dans les traitements de première ligne (GRASPA-s).

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

Le critère d'évaluation primaire de cette étude comportait deux objectifs, en accord avec l'avis du CHMP²² : a) une tolérance supérieure, se traduisant par une réduction significative de l'incidence des réactions allergiques à GRASPA® par rapport au groupe contrôle, et b) une durée non inférieure de l'activité de l'asparaginase, au-delà du seuil de 100 UI/l, durant la phase d'induction chez les patients non allergiques. Les deux critères devaient être satisfaits pour que l'étude soit considérée comme positive. Les principaux objectifs secondaires d'efficacité comportaient la rémission complète (CR), la maladie résiduelle minimale (MRD), la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS).

Les objectifs primaires atteints sont les suivants :

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

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

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

Ces résultats confirment les observations antérieures réalisées avec GRASPA® dans l'étude de Phase I/II randomisée à dose progressive chez 24 patients en rechute atteints de LAL, et l'étude

²² Basé sur l'avis scientifique obtenu par le Scientific Advice Working Party (SAWP) / Commission for Human Medicinal Products (CHMP) à l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)

de Phase II chez des patients âgés de plus de 55 ans, atteints de LAL et recevant un traitement de première intention.

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

	Bras randomisés			Bras HypSen
	GRASPA®	L-ASP		GRASPA®
	N = 26	N = 28		N = 26
Objectifs primaires				
Durée avec l'activité asparaginase > 100UI/l (jours)*	20,5±5,2	9,4±7,4	p < 0,001	18,6±6,3
Hypersensibilité à l'asparaginase				
Tous grades	0 (0 %)	13 (46 %)	p < 0,001	3 (12 %)
Grade ≥ 3	0 (0 %)	7 (25 %)		0 (0 %)
Principaux objectifs secondaires				
Rémission Complète**	17 (65 %)	11 (39 %)	p < 0.05	14 (54 %)
Survie globale à 6 mois	92,3 %	78,6 %		73,1 %
Survie globale à 12 mois	76,9 %	67,9 %		50,0 %
Survie sans événement à 6 mois	75,7 %	60,7 %		60,4 %
Survie sans événement à 12 mois	64,9 %	48,6 %		50,3 %

* mesurée dans le sang total.

** à la fin de l'induction.

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

La présentation avait pour intitulé :

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

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

- i. GRASPA®, associé à la chimiothérapie, a démontré le maintien d'une activité de l'asparaginase plus longue qu'avec la L-ASP, pour le traitement des patients atteints de LAL. La durée de l'activité de l'asparaginase supérieure à 100 IU/l était de 20,5 jours dans le groupe GRASPA® contre 9,4 jours dans le bras contrôle L-ASP (p < 0,001).
- ii. 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. L'activité prolongée de l'asparaginase a entraîné une amélioration du taux de rémission complète. 65 % des patients du groupe GRASPA® étaient ainsi en rémission complète après la phase d'induction, contre 39 % des patients du bras contrôle ($p = 0,026$).
- iv. Le traitement a été généralement bien toléré, avec un risque faible d'incidents majeurs tels que les troubles de la coagulation (35 % des patients du groupe GRASPA® contre 82 % des patients du bras contrôle et 35 % des patients du bras hypersensible²³), les toxicités pancréatiques (27 % des patients du groupe GRASPA® contre 50 % des patients du bras contrôle et 27 % des patients du bras hypersensible 21) et les toxicités hépatiques (19 % des patients du groupe GRASPA® contre 43 % des patients du bras contrôle et 27 % des patients du bras hypersensible 21).
- v. 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.
- vi. La session plénière a été agréablement clôturée par le commentateur qui a conclu en considérant GRASPA® comme « une avancée ». Le commentateur a notamment pour rôle d'apporter à la communauté médicale de l'oncologie une critique constructive sur les recherches, les questions abordées, les résultats présentés ou sur la capacité des publications à ouvrir de nouvelles perspectives dans ce domaine médical.

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

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

- i. Un suivi à deux ans de la survie sans évènement (EFS) et de la survie globale (OS). Les données de survie à deux ans confirment la tendance favorable qui avait déjà été observée après un an de suivi. La médiane de survie sans évènement était de 11,8 mois dans le groupe traité avec la L-asparaginase native alors que cette médiane n'a pas encore été atteinte dans le bras traité avec GRASPA® après 24 mois de suivi. La médiane de survie globale n'a encore été atteinte dans aucun des deux groupes. La principale conclusion de cette présentation est que le profil d'innocuité et d'efficacité favorable de GRASPA® offre une alternative efficace pour les patients qui ont précédemment été traités avec une thérapie incluant de l'asparaginase.
- ii. Une durée moyenne d'activité asparaginase au-dessus du seuil de 100UI/L pendant la phase d'induction de 20 jours ($\pm 5,2$ jours) dans le bras GRASPA® versus 9,4 jours ($\pm 7,4$ jours) chez les patients ayant reçu de la L-asparaginase native ($p < 0,001$). De plus, cette activité L- asparaginase a été maintenue pendant 18,6 jours ($\pm 6,3$ jours) également chez les patients qui avaient présenté des antécédents de réactions allergiques. Cette activité prolongée de l'enzyme avec GRASPA® a été observée à travers les différents sous-groupes de populations (selon l'âge, le risque, la présence ou non d'antécédents de réactions allergiques). La différence entre GRASPA® et la L-asparaginase native était plus significative chez les patients adultes ou à haut risque, puisque la durée moyenne d'activité était respectivement de 3,2 jours et 6,3 jours avec la L-asparaginase native versus 19,3 jours et 20,9 jours avec GRASPA®.
- iii. Les 80 patients qui ont été traités dans l'étude de Phase II/III avaient reçu une première ligne de traitement à base de L-asparaginase. Un tiers de ces patients avait développé une réaction allergique à la L-asparaginase ; 58 % de ces patients présentaient un niveau

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

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

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

Une étude clinique internationale multicentrique et randomisée de Phase IIb, ENFORCE 1, est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de GRASPA® chez des patients âgés de plus de 65 ans atteints de LAM, nouvellement diagnostiqués et inaptes à recevoir une chimiothérapie intensive. De façon générale, la L-asparaginase n'est que très peu utilisée dans cette indication. Même si l'efficacité de ce traitement a été démontrée pour la LAM, les risques d'effets secondaires sur cette population fragile de patients souvent âgés sont trop importants pour en justifier l'administration. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité de GRASPA® lorsqu'il est ajouté au produit de référence (cytarabine à de faibles doses). Pour cela la survie globale (OS) (depuis un amendement de protocole récemment approuvé, la survie sans progression (PFS) a été remplacée par l'OS, considérée comme meilleur critère d'évaluation pour cette indication) sera analysée entre des patients ayant reçu GRASPA® en combinaison avec des faibles doses de cytarabine, avec des patients n'ayant reçu que de faibles doses de cytarabine. Le recrutement des 123 patients prévus dans cette étude a été finalisé en 2016, 2/3 d'entre eux seront traités sous GRASPA®. Le protocole de l'étude prévoit un suivi des patients de 24 mois, une analyse sur les 30 et 60 premiers patients afin d'analyser la tolérance par un DSMB et une troisième analyse intérimaire lorsque soixante patients auront eu une progression de leur maladie.

Les deux premières revues ont été réalisées par le DSMB (comité d'experts indépendants) sur 30 et 60 patients respectivement. La première analyse du DSMB a été effectuée en novembre 2013 et la deuxième en août 2014. Le comité d'experts indépendants a rendu deux fois un avis favorable quant à la poursuite de cet essai clinique après évaluation de la tolérance du produit chez les 30 et 60 premiers patients traités. En mai 2015, le Société a présenté un poster sur le design de l'étude de Phase IIb, intitulée : « *GRASPA-AML 2012-01 study : A multicenter, open, randomized Phase 2b trial evaluating ERY001 (L-asparaginase encapsulated in red blood cells) plus low-dose cytarabine vs low-dose cytarabine alone, in treatment with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) elderly patients, unfit for intensive chemotherapy* ».

Par ailleurs, le 6 janvier 2016, la Société a annoncé que le DSMB avait conduit sa troisième revue d'innocuité de l'étude de Phase IIb ENFORCE 1 dans la LAM Cette troisième revue du DSMB a porté sur 105 patients, et comme pour les deux premières revues n'a pas soulevé de problème de tolérance et d'innocuité. Le DSMB a par ailleurs indiqué que l'inclusion des patients restants ne serait probablement pas de nature à modifier leurs observations sur les principaux critères d'évaluation, mais qu'elle pourrait améliorer la puissance statistique de l'étude. L'ensemble des 123 patients prévus dans cet essai ont été recrutés au travers de plus de 20 centres cliniques actifs en France, Espagne, Finlande, Norvège et Italie. Les premiers résultats de l'étude sont attendus fin 2017.

En fonction des résultats de cette étude, ERYTECH déterminera les prochaines étapes pour le développement de ce programme de recherche.

1.5.1.3 Obtention du statut de médicament orphelin et ses avantages

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

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

L'EMA et la FDA ont accordé le statut de médicament orphelin (ODD) à eryaspase/GRASPA® dans la LAL, la LAM et le cancer du pancréas.

1.5.1.4 Mise sur le marché de GRASPA®

Sur la base des résultats de l'étude clinique de phase II/III chez l'adulte et l'enfant en rechute dans la LAL, et en s'appuyant sur les études précédentes, la Société renouvellera sa demande d'AMM d'ici la fin du 3^e trimestre 2017.

La Société sollicitera auprès des autorités de santé l'indication la plus large possible pour son AMM. Il reviendra ensuite auxdites autorités de l'accepter ou non et de préciser si des études supplémentaires sont nécessaires en vue de l'obtention de l'AMM (*se référer aux [sections 2.4.1 et 1.1.1](#) du Document de Référence*).

1.5.1.5 Positionnement de GRASPA® sur le marché

GRASPA® sera commercialisé par Orphan Europe (Groupe Recordati) dans 39 pays européens et par le Groupe Teva en Israël. Le positionnement du produit comme la stratégie de commercialisation seront établis en concertation avec ERYTECH.

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

Les ventes au niveau mondial pour les trois formes de traitements existants à base de L-asparaginase sont estimées à 400 millions de dollars²⁴. Cependant, ces formes de traitement ne ciblent réellement qu'un nombre limité de patients atteints de leucémie aigüe et la Société

24 Source : Jazz Pharmaceuticals et ERYTECH

estime qu'un nombre important de patients supplémentaires pourrait bénéficier d'un traitement perfectionné à base de L-asparaginase.

L'absence de traitement à base de L-asparaginase approuvé et/ou utilisé dans la LAM pourra permettre à GRASPA® de se positionner pour un traitement en première ligne de ces patients. Les cliniciens ont manifesté un intérêt fort pour pouvoir utiliser la L-asparaginase dans le traitement de la LAM et ERYTECH entend répondre à cette demande avec GRASPA®.

1.5.2 Commercialisation de GRASPA® en Europe et en Israël

ERYTECH a conclu deux accords de partenariats majeurs pour la commercialisation de GRASPA® dans 39 pays européens avec Orphan Europe (Groupe Recordati) et en Israël avec le Groupe Teva. Grâce au caractère innovant de GRASPA®, sa capacité à répondre à des besoins médicaux non satisfaits et de son avancé dans le développement clinique, ERYTECH a été en mesure d'obtenir des termes favorables, en particulier en matière de partage des profits futurs. Ces deux partenaires disposent de capacités commerciales reconnues et pourront promouvoir efficacement GRASPA® sur leurs territoires respectifs.

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

- **Partenariat européen avec Orphan Europe (Groupe Recordati) pour la commercialisation en Europe :**

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

Orphan Europe (Groupe Recordati) possède un portefeuille de médicaments orphelins déjà sur le marché dans différents domaines tels que la néonatalogie, la pédiatrie, les troubles métaboliques.

Orphan Europe (Groupe Recordati) est un acteur de premier plan dans le domaine des maladies orphelines et possède l'expertise médicale, clinique, réglementaire et commerciale pour mettre sur le marché et commercialiser efficacement GRASPA® en Europe. Orphan Europe est une activité stratégique pour Recordati qui avait acquis cette société en 2007 pour 135 millions d'euros et l'a renforcée avec l'acquisition pour 100 millions de dollars d'un portefeuille de médicaments aux Etats-Unis dans les maladies rares et orphelines.

Orphan Europe (Groupe Recordati) commercialisera GRASPA® dans 39 pays d'Europe, dont tous les pays de l'Union Européenne dans le traitement de la LAL et de la LAM. Les parties ont la possibilité de discuter l'extension de cet accord à d'autres territoires périphériques à l'Europe et à d'autres indications.

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

Orphan Europe (Groupe Recordati) s'est engagé à ne pas participer au développement ou à la commercialisation de produits concurrents contenant de la L-asparaginase pour le traitement de la LAL ou de la LAM.

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

Séparément, une autre société du groupe Recordati a souscrit des obligations qui ont été converties en une participation au capital d'ERYTECH pour une valeur de 5 millions d'euros à l'occasion de l'introduction en bourse sur Euronext Paris en avril 2013.

- **Partenariat avec le Groupe Teva pour la commercialisation en Israël :**

Le 28 mars 2011, ERYTECH a signé un partenariat avec le Groupe Teva, un acteur mondial de l'industrie pharmaceutique basé en Israël, pour distribuer GRASPA® dans ce pays dans le traitement de la LAL (voir [section 1.8.1.2.1 du Document de référence](#)). Par ailleurs, si d'autres autorisations de mise sur le marché sont délivrées en Europe pour GRASPA® dans d'autres indications que la LAL, Teva pourra choisir d'étendre son exclusivité commerciale à ces autres indications en Israël. Le Groupe Teva est un groupe pharmaceutique diversifié avec une stratégie forte dans les produits de spécialité innovants et en particulier dans les domaines thérapeutiques tels que le système nerveux central, le respiratoire, la santé féminine, l'oncologie et la douleur.

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

- **Stratégie de commercialisation pour les autres pays :**

ERYTECH conserve l'ensemble des droits pour eryaspase en dehors des 39 pays européens couverts par le partenariat avec Orphan Europe (Groupe Recordati) dans la LAL et la LAM et Israël avec le Groupe Teva pour la LAL. En particulier, ERYTECH conserve la totalité des droits pour commercialiser eryaspase en dehors de l'Europe et d'Israël, notamment aux Etats Unis, pour le traitement de la LAL et de la LAM, et dans toutes les autres indications comme, par exemple, les tumeurs solides en dehors d'Israël. ERYTECH conserve aussi l'ensemble des droits pour développer et commercialiser ses autres produits candidats.

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

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

- **Processus industriel à l'échelle commerciale et un approvisionnement sécurisé**

La Société dispose d'une unité de production d'une capacité suffisante pour couvrir les besoins du marché européen pour environ les deux premières années après la première mise sur le marché. Cette unité répond aux plus hautes exigences de l'ANSM et bénéficie du statut « Etablissement Pharmaceutique Exploitant ».

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

La L-asparaginase : ERYTECH Pharma et medac ont signé deux accords mondiaux de longue durée au terme desquels medac fournit à ERYTECH deux formes d'asparaginase qu'ERYTECH utilise pour la production d'eryaspase/GRASPA®, pour les essais cliniques comme pour la vente d'eryaspase/GRASPA®, dans les indications thérapeutiques définies par ERYTECH. Medac est une société pharmaceutique allemande basée à proximité d'Hambourg qui commercialise de la L-asparaginase (*voir également la [section 1.8](#) du Document de Référence*).

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

1.5.3 Développement d'eryaspase dans les leucémies aux Etats-Unis

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

ERYTECH envisage de capitaliser sur les études cliniques déjà réalisées ou en cours en Europe et de répliquer le développement clinique d'eryaspase aux Etats-Unis.

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.

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

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

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

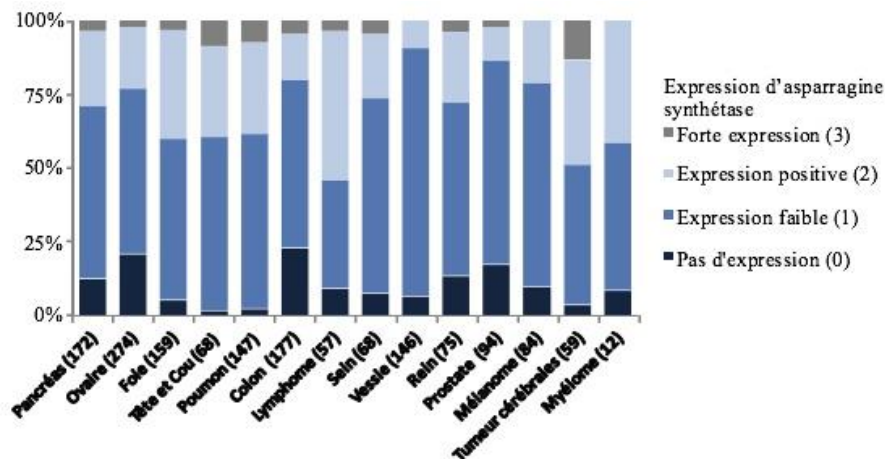
ERYTECH aux Etats-Unis. En tant qu'étude de toxicité, il est prévu que ses résultats serviront également de Phase I dans la LAM.

Les données de sécurité pour le premier groupe de 3 patients sous doses de 50 UI/Kg ont été revues en juin 2015 par un comité composé de membres du DSMB et de chercheurs de l'étude. Aucun problème de sécurité n'a été identifié et le comité a recommandé de passer à la dose supérieure de 100UI/Kg. Par ailleurs et dans le but de faciliter le recrutement de patients, l'étude a été modifiée de manière à abaisser l'âge d'admission des patients de 40 ans à 18 ans et à supprimer le délai d'attente entre chaque patient. La demande de modification du protocole a été présentée aux Comités d'examen institutionnel (CEI) concernés. La Société anticipe de finaliser l'objectif de l'atteinte de la dose recommandée à la mi 2017.

1.5.4 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 aux tumeurs solides pour autant qu'elles n'expriment pas l'asparagine synthétase et ont besoin de consommer l'asparagine contenue dans le plasma. Ainsi ERYTECH a mené une étude en collaboration avec le *MD Anderson Cancer Center*, afin d'évaluer la proportion de tumeurs potentiellement sensibles à l'asparaginase c'est-à-dire celle qui n'expriment pas ou peu d'asparagine synthétase.

Sensibilité de certaines tumeurs solides à la privation d'asparagine



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

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

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

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

ERYTECH évalue actuellement la possibilité de conduire des essais cliniques dans une ou plusieurs indications du lymphome non hodgkinien.

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

En 2011, ERYTECH a finalisé une étude clinique ouverte de phase I sur 12 patients atteints de cancers du pancréas dans quatre sites en France. Les patients participant à l'étude ont été répartis dans quatre groupes de trois personnes. 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.

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 II chez des patients en deuxième ligne de traitement. Le nombre de patients qui portait initialement sur un total de 90 patients atteignait 141 en fin de recrutement, randomisés 2 à 1 entre le traitement de base (Gemcitabine ou Folfox) avec ou sans eryaspase.

Indication : Cancer du Pancréas	Statut	Nombre de patients recrutés
Etude de Phase 1, (France)	Terminée	12
Etude de Phase 2, (France)	Recrutement finalisé	141
Total		153

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

Le DSMB a réalisé des analyses de sécurité du produit chez les trois premiers patients traités avec les deux combinaisons (Gemcitabine ou FOLFOX), et une troisième analyse plus large du produit chez les 24 premiers patients a été effectuée par ce DSMB. Dans chacune de ces analyses, aucun problème de sécurité n'a été identifié par le DSMB. L'objectif initial de recrutement d'environ 90 patients a été atteint et ERYTECH a choisi et annoncé dans son communiqué de presse du 23 février 2016 de poursuivre le recrutement dans le but d'augmenter la puissance statistique de l'étude et de mieux évaluer le traitement dans les sous-groupes.

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

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. 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. Ce critère principal a été atteint avec un HR de 0,73 pour la PFS et de 0,62 pour l'OS. Le traitement avec eryaspase a été généralement bien toléré.

1.5.5 Autres projets de développement ERYCAPS

La plateforme technologique d'ERYTECH est polyvalente et ouvre de nombreuses possibilités pour développer de nouveaux médicaments. La démonstration de l'efficacité de la technologie a principalement été réalisée avec l'asparaginase mais il est possible d'encapsuler au sein du globule rouge d'autres enzymes, molécules ou protéines pour lesquelles une activité thérapeutique de longue durée ou un ciblage rapide ou précis est souhaité.

TEDAC/ ERYMETHIONASE/ERYMINASE

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

Erymethionase, le candidat médicament qui est composé de MGL encapsulée dans des globules rouges est en fin de développement préclinique. La Société a poursuivi le développement préclinique de ce produit en 2016 et son passage en phase de développement clinique initialement envisagé d'ici la fin 2016 est aujourd'hui attendu dans le courant de l'année 2017.

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 devrait poursuivre les développements précliniques de son candidat médicament eryminase pour le traitement de certaines maladies métaboliques graves et rares.

Thérapies enzymatiques

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 pré-cliniques sur des enzymes comme la phenylalanine hydroxylase (PAH) dans le traitement de la phénylcétonurie (PKU) en collaboration avec la société Genzyme, et étudie d'autres opportunités de collaboration pour d'autres applications possibles des thérapies enzymatiques.

Immunothérapie

En complément de l'utilisation de la plateforme ERYCAPS pour l'encapsulation d'enzymes afin d'augmenter leur effet et réduire leur toxicité, ERYTECH estime qu'elle est en mesure d'étendre l'utilisation de sa plateforme ERYCAPS pour développer des vaccins contre le cancer. Il s'agit du développement d'un nouveau 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. La Société devrait être en mesure d'apporter des données de preuve de concept de ce traitement durant le 3^e trimestre 2017.

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. Parmi les possibilités, la Société pourra envisager la création d'une société spin-off pour cette technologie si elle estime que cela peut optimiser sa valeur.

1.6 Réglementations 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.

1.6.1 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, un 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 publics 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 ré-analyser les données des essais cliniques, ce qui peut donner lieu à de longues discussions entre la FDA et la Société au cours du processus d'examen. L'examen et l'évaluation d'une BLA par la FDA est une procédure lourde, qui prend beaucoup de temps, parfois plus que prévu initialement, et la Société pourrait ne pas obtenir l'autorisation dans les délais attendus, voire ne pas l'obtenir du tout.

Avant d'approuver une BLA, la FDA réalisera une inspection préautorisation des unités de fabrication du nouveau produit afin de déterminer si elles sont conformes aux BPFa (ou cGMP). La FDA n'autorisera pas le produit tant qu'elle n'aura pas établi que les processus et les unités de fabrication sont bien conformes aux exigences des BPFa (ou cGMP) et permettent de garantir une production cohérente du produit selon les spécifications requises. En outre, avant d'approuver une BLA, la FDA peut également effectuer un audit des données issues des essais cliniques afin de s'assurer qu'elles sont conformes aux exigences des BPC (ou GCP). Une fois

que la FDA a évalué la demande, le processus de fabrication et les unités de fabrication, elle peut émettre une lettre d'approbation ou une lettre de réponse complète (CRL, Complete Response Letter). Une lettre d'approbation autorise la commercialisation du produit avec une fiche d'information thérapeutique spécifique dans des indications spécifiques. Une lettre de réponse complète indique que le cycle d'examen de la demande est terminé et que la demande n'est pas prête pour être autorisée. La lettre de réponse complète décrit habituellement toutes les lacunes spécifiques identifiées par la FDA dans la BLA. Cette lettre peut solliciter des données cliniques supplémentaires et/ou un ou plusieurs essai(s) clinique(s) pivot(s) de phase III supplémentaire(s), et/ou d'autres demandes lourdes et chronophages en lien avec les essais cliniques, les études précliniques ou la fabrication. Lorsqu'il reçoit une lettre de réponse complète, le demandeur peut soit soumettre à nouveau la BLA, en apportant des réponses concernant toutes les lacunes identifiées dans la lettre, soit retirer sa demande. Même si ces données et informations sont soumises, la FDA peut finalement décider que la BLA ne satisfait pas les critères requis pour une autorisation. Les données issues des essais cliniques ne sont pas toujours concluantes et la FDA peut interpréter les données différemment de la Société.

Il n'y a aucune garantie que la FDA finisse à terme par autoriser la commercialisation d'un produit aux États-Unis et il est possible que la Société soit confrontée à des difficultés ou des coûts importants au cours du processus d'examen. En cas d'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.

1.6.2 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).

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

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

Dans l'Espace économique européen (« EEE »), composé des 28 États membres de l'Union européenne, ainsi que de la Norvège, de l'Islande et du Liechtenstein, les médicaments ne peuvent être commercialisés qu'à condition d'avoir obtenu une 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 bénéfiques/risques du produit sur la base de critères scientifiques relatifs à sa qualité, sa sécurité et son efficacité.

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 approuvé 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.

1.6.3 Autres questions réglementaires françaises

Essais cliniques portant sur des médicaments

Dans l'Union européenne, les réglementations régissant les essais cliniques sont actuellement fondées sur la directive n° 2001/20/CE du 4 avril 2001, relative à l'application de bonnes

pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Chaque Etat membre a dû transposer cette directive en droit national, en l'adaptant finalement à son propre cadre réglementaire.

En France, 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°2004-477 du 26 avril 2006, modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du Code de la Santé Publique (« CSP ») relatif aux recherches biomédicales.

L'Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine est venue modifier le régime juridique applicable, 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'un essai clinique. Cette autorisation est délivrée par l'ANSM sur avis favorable du Comité de protection des personnes (« CPP ») compétent.

En vertu de l'article L.1123-7 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 informé, ainsi que la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre, les qualifications du ou des investigateurs, les montants et les conditions d'indemnisation des participants et la méthode 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.1123-32 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.1123-11 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 2 du Livre 1^{er} de la 1^{ère} 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 et les essais cliniques.

Les données personnelles recueillies pendant les essais cliniques doivent être traitées de façon confidentielle et déclarées sous une forme simplifiée à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (« CNIL »). Les patients disposent alors d'un droit d'accès et de rectification de ces données, conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978, telle qu'amendée, et aux dispositions de l'article L.1122-1 du CSP.

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

- loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique ;
- 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) ;
- ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine ;
- décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif 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 ;
- 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) ;
- décision du 5 janvier 2006 portant homologation d'une méthodologie standardisée pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre d'essais cliniques (méthodologie standardisée MR-001) ;
- loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ; et
- loi n° 3000-230 du 13 mars 2000 relative à la signature électronique, telle qu'amendée, le décret n° 2001-272 du 30 mars 2001 et le décret n°2002-535 du 18 avril 2002 relatifs à la signature électronique.

Statut des 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.

Déclarations d'intérêts

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 les médecins.

Cette loi impose aux entreprises produisant ou commercialisant certains produits de santé, tels que des candidats médicaments, ou assurant des prestations associées à ces produits de rendre publics, sur un site internet public unique, l'objet précis, la date, le bénéficiaire direct et le bénéficiaire final, et le montant des conventions qu'elles concluent notamment avec des professionnels de santé.

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

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

En outre, d'autres modifications législatives ont été proposées et adoptées aux États-Unis depuis l'adoption de l'ACA. Par exemple, le 2 août 2011, le *Budget Control Act* (loi de contrôle budgétaire) de la même année, entre autres, a créé des mesures de réduction des dépenses par le Congrès. Notamment, le « Super-comité » de réduction des déficits aux États-Unis (*Joint Select Committee on Deficit Reduction*), chargé de recommander une réduction des déficits cible d'au moins 1 200 milliards de dollars entre 2012 et 2021, n'est pas parvenu à atteindre les objectifs fixés, ce qui a déclenché, en vertu de la loi, la mise en œuvre automatique de réductions des dépenses liées à différents programmes gouvernementaux. Il s'agit notamment de réductions globales des versements Medicare aux prestataires d'un maximum de 2 % par exercice fiscal, à compter d'avril 2013 et qui, dû à des modifications législatives ultérieures, resteront en vigueur jusqu'en 2025 à moins que des mesures additionnelles soient prises par le Congrès. En outre, le 2 janvier 2013, Barack Obama a promulgué l'*American Taxpayer Relief Act* (ATRA, loi d'allégement fiscal) de 2012, qui retardait de deux mois supplémentaires les coupes budgétaires mandatées par les dispositions de « séquestration » du Budget Control Act de 2011. L'ATRA, entre autres, a également réduit les paiements Medicare versés à différents prestataires, notamment les hôpitaux, les centres d'imagerie et les centres anticancéreux, et étendu le délai de prescription du recouvrement par le gouvernement des paiements excédentaires versés aux prestataires de trois à cinq ans. Récemment, la manière dont les fabricants de médicaments fixent les prix de leurs produits a fait l'objet d'une surveillance accrue par le gouvernement américain. A titre d'illustration, il y a eu récemment plusieurs enquêtes du Congrès américain et propositions de lois ayant pour objectifs, entre autres, d'apporter plus de transparence sur les prix des médicaments, d'examiner les liens entre la fixation du prix et les programmes des fabricants dédiés aux patients ainsi que de réformer les méthodologies de remboursement du programme gouvernemental sur les médicaments. Il est prévisible que d'autres mesures réformatrices du système de santé fédéral seront adoptées à l'avenir, qui pourraient limiter les sommes que les gouvernements étatiques et fédéraux

verseront pour les médicaments et services médicaux et, à leur tour, réduire considérablement la valeur projetée de certains projets de développement et la rentabilité de la Société.

Par ailleurs, dans certains pays, le prix proposé pour un médicament doit être approuvé avant sa mise sur le marché en toute légalité. Les exigences régissant la tarification des médicaments varient considérablement d'un pays à l'autre. Par exemple, l'Union européenne propose différentes options permettant à ses 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 oeuvre 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 déclaration frauduleuse concernant le l'octoi ou le paiement de prestations de santé ;

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

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

Les efforts à déployer pour garantir la conformité des accords commerciaux que la Société a conclus avec des tiers aux lois relatives aux soins de santé applicables impliqueront des frais considérables. Il est possible que les autorités gouvernementales concluent que ses pratiques commerciales peuvent ne pas être conformes aux lois, aux réglementations ou à la jurisprudence actuelles ou futures, notamment les lois relatives à la fraude et aux abus et d'autres lois relatives aux soins de santé. S'il était déterminé que les activités de la Société enfreignaient l'une de ces lois, quelle qu'elle soit, ou tout autre réglementation gouvernementale pouvant s'appliquer à sa situation, elle pourrait s'exposer à d'importantes pénalités administratives, civiles ou pénales,

à des dommages, à des amendes, à un reversement des bénéfices réalisés, à des incarcérations individuelles, à l'exclusion des régimes d'assurance-maladie à financement public, notamment des programmes Medicare et Medicaid, et à la restriction ou à la restructuration de ses activités. S'il était découvert que les médecins, d'autres prestataires de soins ou organisations avec lesquels la Société prévoit de collaborer ne respectaient pas les lois en vigueur, ils pourraient s'exposer à des sanctions administratives, civiles ou pénales, notamment l'exclusion des régimes d'assurance-maladie à financement public.

1.7 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](#) (Risques liés à la propriété intellectuelle), 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.

1.7.1 Brevets

1.7.1.1 En nom propre

Au 6 mars 2017, le portefeuille de brevets d'ERYTECH Pharma se compose de 13 familles de brevets détenues en nom propre.

Technologie/produits Famille	Titre	années d'expiration les plus proches pour chaque famille de brevet*	Date de dépôt	Statut
Procédé de fabrication	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®	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 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 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 Phases nationales/régionales engagées
TEDAC	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
	Composition pharmaceutique 3comprenant des érythrocytes encapsulant une enzyme	2034/2035	12/02/2014	PCT déposé Demandes nationales déposées
	Method of treatment against cancer	2035/2036	31/12/2015	Demande PCT déposée Dépôts nationaux
Plateforme d'immuno- modulation	Composition to induce specific Immune Tolerance 2	2030	27/10/2009	Délivré en Europe Délivré en Australie Délivré à Singapour Phases nationales/régionales pour les autres territoires

Technologie/produits Famille	Titre	années d'expiration les plus proches pour chaque famille de brevet*	Date de dépôt	Statut
	Composition and therapeutic anti-tumor vaccine	2027/2028	08/08/2007	Délivré aux Etats-Unis Délivré en France Délivré en Chine Délivré en Australie Délivré à Singapour Délivré en Israël Phases nationales/régionales pour les autres territoires
	Formulation and method for the prevention and treatment of skeletal manifestation of Gaucher's disease	2028	13/02/2008	Délivré en Europe Délivré en Israël Autres phases nationales/régionales
Autres produits	3 Formulation and method for the prevention and treatment of bone metastases and other bone diseases	2028/2029	10/03/2008	Délivré en Europe Délivré au Canada Délivré en Chine Délivré en Australie Délivré à Singapour 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 brevets de la Société aux Etats-Unis, en Europe ou dans d'autres pays. Les dates d'expiration pour les brevets américains qui n'ont pas encore été délivrés sont susceptibles d'être ajustées.

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

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

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

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

Brevets portant sur le procédé de production

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

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

Ce brevet a été délivré en France, au Japon, en Australie, en Corée du Sud, en Inde et en Chine sans qu'aucune modification significative ne soit apportée aux revendications. En Europe, il a fallu séparer les revendications de procédé des revendications de dispositif pour des raisons d'unité inventive. Un premier brevet européen a ainsi été délivré pour les revendications couvrant le procédé de production et les produits qui en sont directement issus. Il couvre actuellement plus de 20 pays membres de l'organisation européenne des brevets. Les revendications couvrant le dispositif permettant la mise en œuvre du procédé ont été incluses dans une demande divisionnaire, 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 1.8](#) 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 Pharma permettant d'améliorer la stabilité des suspensions d'érythrocytes obtenues. Ce brevet a été délivré en France et étendu à l'international par la voie PCT plus quelques dépôts nationaux directs.

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

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

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

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

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

Ce brevet, déposé dans le cadre du projet TEDAC, a fait l'objet d'un dépôt prioritaire en France le 10 février 2014 et a été étendu à l'international par la voie PCT, plus quelques dépôts nationaux directs.

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

Cette demande de brevet relative à une méthode de traitement utilisant les thérapies développées par ERYTECH Pharma a été déposée en Europe le 31 décembre 2015. Une extension internationale par la voie PCT plus quelques dépôts 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 et est en cours d'examen dans d'autres territoires (Canada notamment).

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

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

Ce brevet a été licencié par la Société, à Orphan Europe, dans le cadre d'un contrat exclusif de licence et de distribution (voir également la [section 1.8](#) 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 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 et à Singapour et est en cours d'examen dans d'autres territoires (Europe, Japon et Canada notamment).

* *

*

La durée d'un brevet est de 20 ans à partir de sa date de dépôt. Toutefois, dans le domaine pharmaceutique, des certificats complémentaires de protection peuvent être accordés dans les principaux pays industrialisés, allongeant généralement la protection pour une durée, non-renouvelable, de cinq ans maximum.

La Société a pour politique de déposer régulièrement des demandes de brevet afin de protéger ses technologies, ses produits et son procédé de fabrication.

La stratégie de la Société consiste, en effet, à déposer systématiquement des demandes de brevet prioritaires en France, en Europe et/ou aux Etats-Unis. Pour les autres pays, la Société utilise une procédure dite de « *Patent Cooperation Treaty* » (PCT) qui permet de déposer valablement pour plus de 100 pays : le dépôt PCT s'effectue une année après le dépôt prioritaire. Cette demande PCT est ultérieurement transformée en dépôts nationaux ou régionaux, afin de couvrir les pays ou groupes de pays retenus en fonction de la couverture géographique souhaitée. Certains pays non accessibles par cette voie PCT peuvent faire l'objet de dépôts nationaux directs.

En matière de propriété intellectuelle, la stratégie de la Société consiste à renforcer sa position de leader dans l'utilisation des globules rouges à des fins thérapeutiques. Son portefeuille de brevets déposés couvre 13 familles différentes de brevet. Sur ces 13 familles de brevet, 9 sont, d'ores et déjà, protégées par au moins un brevet délivré.

Les inventions des salariés de la Société sont régies par les contrats de travail. En cas de découverte d'une invention brevetable, chaque employé s'engage à la révéler et reconnaît que cette invention, découverte dans le cadre de sa mission, est la propriété d'ERYTECH qui en détient tous les droits. Une politique de rémunération supplémentaire pour chaque invention a

été mise en place et une clause de confidentialité figure dans les contrats de travail. Les inventions des consultants non salariés sont régies par des clauses contractuelles spécifiques, les consultants étant systématiquement liés par des clauses de confidentialité et renonçant en règle générale aux droits qu'ils pourraient avoir sur les inventions auxquelles ils participeraient.

Une procédure interne assure la bonne utilisation des cahiers de laboratoire afin d'éventuellement permettre de justifier des droits de propriété intellectuelle d'ERYTECH en cas d'invention. Ces cahiers de laboratoire sont régulièrement visés et datés par un huissier de justice puis conservés dans les murs de la Société.

Une veille scientifique et technologique a également été mise en place chez ERYTECH ayant pour objet de suivre :

- les programmes scientifiques qui pourraient avoir une influence sur les programmes de R&D du Groupe et qui permettraient d'identifier de nouvelles opportunités ;
- l'émergence et l'évolution des technologies complémentaires ou concurrentes du Groupe.

1.7.1.2 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 1.8](#) « Contrats importants » 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).

1.7.2 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 (Albanie, Australie, Bosnie-Herzégovine, Bélarus, Suisse, Chine, Algérie, Egypte, Géorgie, Croatie, Iran, Islande, Japon, Corée du Sud, Liechtenstein, Maroc, Monaco, Monténégro, Macédoine, Norvège, Serbie, Russie, Singapour, Turquie, Ukraine)	947 762	26 novembre 2007
	Internationale (Australie, Suisse, Communautaire, Israel, Islande, Corée du Sud, Monaco, Montenegro, Norvège, Russie, Singapour, Turquie, USA)	1127934	20 juin 2012
ERYTECH PHARMA	Israël	226994 (Classe 42), 226992 (Classe 44), 226993 (Classe 5)	7 avril 2011
	Kosovo	18664	25 août 2016
GRASPA	France	06 3 421 435	24 juin 2016 (renouvellement)
	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 2007
	Etats-Unis d'Amérique	3809410	29 juin 2010
	Kosovo	18676	26 août 2016
ERYASP	France	133976584	30 août 2013
Cleav'Ery System	Internationale (Suisse, Communautaire)	947760	26 novembre 2007

MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE
Oxygen'ERY system	Internationale (Suisse, Communautaire)	947761	26 novembre 2007
Vaccin'ERY System	France	073533090	22 octobre 2007
	Internationale (Suisse, Communautaire)	967450	14 mai 2008
ERYCAPS	France (classes 5,42,44)	073546157	21 décembre 2007
	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)		
ERYTECH Pharma Deliv'ERY System	France	073543340	10 décembre 2007
ENHOXY	France	113819125	22 juillet 2011
	Internationale (Australie, Suisse, Chine, Communautaire, Israel, Islande, Japon, Corée du Sud, Monaco, Russie, Singapour, Turquie, USA)	1110463	10 février 2012
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, Turkmenistan, Turquie, Ukraine, Ouzbekistan)	1235383	3 décembre 2014
	Kosovo		Déposé le 19 novembre 2014
	Union Européenne	13466123	30 mars 2015

MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE
ERYTECH	Internationale (Albanie, Australie, Bosnie, Belarus, Chine, Algérie, Egypte, Georgie, Israel, 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		Déposée le 18 avril 2016
	Kosovo		Déposée le 17 aout 2016
	Canada		Déposée le 20 septembre 2016
	Etats-Unis d'Amérique		Déposée le 6 avril 2016
	Chili		Déposée le 25 avril 2016
	Brésil		Déposée le 29 juin 2016
	Argentine		Déposée le 20 septembre 2016
		France	164258544
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 le Groupe Teva et Orphan Europe, en ce qui concerne la marque GRASPA® (voir également la [section 1.8](#) « Contrats importants » du Document de Référence).

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

1.7.3 Noms de domaine

La Société a déposé les noms de domaine suivants :

Nom de domaine	Expiration
eryasp.com	25 avril 2017
erytechpharma.com	25 avril 2017
erytech.fr	26 avril 2017
ery.tech	25 avril 2017
erytech.com	20 avril 2017
erytech.eu	8 avril 2017
graspa.fr	19 avril 2017
graspa.bio	22 avril 2017
graspa.biz	25 avril 2017
graspa.eu	15 avril 2017
graspa.de	15 avril 2017
graspa.co.uk	20 avril 2017
graspa.info	25 avril 2017

1.8 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 :

1.8.1 Contrats de partenariat et collaboratifs

1.8.1.1 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 Pharma	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 réglementaires 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 dûe à BPI France.

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.

1.8.1.2 Accords de partenariat

1.8.1.2.1 Erytech / Groupe Teva

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

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

1.8.1.2.2 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 11 pays qui ne sont pas des Etats Membres de l'Union Européenne. De plus, Orphan Europe demandera l'AMM de GRASPA® pour le traitement de la LAM dans les 39 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. Orphan Europe devra verser à ERYTECH jusqu'à 37,5 millions d'euros de milestones futures en fonction de différents événements cliniques, réglementaires et commerciaux. Orphan Europe participera aux coûts du développement de GRASPA® dans la LAM et ERYTECH recevra un

paiement pour le produit livré et des royalties sur les ventes réalisées par Orphan Europe avec GRASPA®, pour un total jusqu'à 45 % du prix de vente.

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

La durée de l'accord varie selon les pays. Pour les Etats-Membres de l'Union Européenne, la durée est de dix ans à partir de la date d'AMM de GRASPA® pour le traitement de la LAL, et sera automatiquement prolongée 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.

1.8.1.3 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 1.7](#) « Brevets, marques et autres propriétés intellectuelles »*). 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.

1.8.2 Contrat d’approvisionnement

1.8.2.1 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. .

1.8.2.2 Erytech / American Red Cross (ARC)

Les parties ont conclu un contrat au terme duquel ARC s’engage à approvisionner ERYTECH dans le cadre de ses besoins en concentré de globules rouges de la Société aux Etats Unis.

Ce contrat est entré en vigueur le 1^{er} juillet 2009 et expirera le 4 décembre 2017.

1.8.2.3 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 1.8.1.2.2](#) 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.

1.8.2.4 Autres contrats d’approvisionnement

La Société a conclu un contrat de fourniture pour l’approvisionnement en appareils « Osmocells » ainsi que le savoir-faire qui y est associé. Ce contrat est entré en vigueur le 10 septembre 2013 pour une durée d’un an renouvelable par tacite reconduction par périodes d’un an.

La Société a conclu un contrat de fourniture pour l’approvisionnement en filtres d’hémodialyse que la Société utilise dans son système de production. Le contrat est entré en vigueur le 24 novembre 2010 pour une durée de 10 ans.

1.8.3 Contrats de sous-traitance

1.8.3.1 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.

1.8.3.2 Erytech / Invetech

ERYTECH Pharma et Invetech ont conclu un contrat-cadre de sous-traitance en avril 2015 pour l’optimisation du processus de fabrication des produits d’ERYTECH Pharma et l’automatisation de son système de production. Ce travail permettrait d’augmenter les capacités de production d’ERYTECH Pharma notamment en optimisant le temps de production et en limitant les manipulations qui pourraient générer des non-conformités. ERYTECH Pharma continue sa collaboration avec Invetech pendant l’année 2017 en vue d’aboutir à une solution opérationnelle mi 2019.

1.8.3.3 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 opérationnels

2.1.1 Risques liés au développement des produits

- 2.1.1.1 L'autorisation de mise sur le marché d'Eryaspase/GRASPA^{®25} 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 ;
- 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 ;

²⁵ 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.

- le nouvelles exigences réglementaires pourraient retarder ou faire échouer le développement préclinique et/ou clinique des candidats-médicaments ;
- le recrutement des patients aux essais pourrait également présenter des difficultés, retarder le début de l'étude, allonger sa durée ou limiter sa portée en raison du faible nombre de patients ; ce risque s'est produit en 2016 dans le cadre de l'étude de phase 1b dans la LAL aux Etats-Unis dont le recrutement des patients a été plus long qu'attendu (voir également la [Section 1.5.3](#)).
- les patients inclus dans l'essai peuvent, à tout moment et sans avoir à se justifier, interrompre leur participation ; si trop de patients se retirent, l'étude peut être interrompue pour non faisabilité ;
- des difficultés d'approvisionnement en matières premières impactant la production des lots cliniques pourraient retarder ou interrompre un essai clinique en cours ou projeté ;
- les essais de phase I visent notamment à démontrer la sécurité du 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
- 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 Etats-Unis diffèrent, et les autorités règlementaires de chaque juridiction pourraient ne pas accepter les données des études cliniques venant d'une formulation alternative d'eryaspase/GRASPA[®] utilisée dans une autre juridiction. Cela pourrait entraîner des délais et des coûts supplémentaires liés à la conduite d'études comparatives additionnelles ou obliger la Société à refaire des études cliniques et non-cliniques de façon à obtenir l'approbation dans chaque juridiction où la Société souhaite commercialiser 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. 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.

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.

2.1.2 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 [Section 1.8.2.1](#) 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 ;
 - parasitaires ; et
 - prions.
- Les risques liés aux globules rouges :
 - le risque immunologique (allergique) est le plus préoccupant au niveau de sa gravité et de sa fréquence ; et
 - le risque de réaction du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle et purpura post-transfusionnel.

De plus, les banques de sang suivent un processus de préparation de globules rouges strict, validé par les autorités de santé, afin de détecter et réduire d'éventuels risques de contamination par des agents infectieux.

Les risques liés aux molécules encapsulées dans les globules rouges peuvent être de natures variées et vont dépendre de sa toxicité connue ou inconnue. Par exemple les molécules biologiques de type enzyme (comme l'asparaginase) sont immunogènes chez l'homme et favorise le développement d'anticorps et les réactions allergiques, pouvant entraîner un choc anaphylactique et le décès du patient. Le degré de connaissance des risques de la molécule encapsulée sera plus important dans le cadre d'une molécule ayant déjà un statut d'AMM en France ou dans un autre pays que d'une nouvelle molécule qui n'a jamais été utilisée chez l'homme. 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 Risque lié 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 entraîne un surcoût et pourrait empêcher de délivrer le produit dans les temps aux patients.

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

- contamination de la Zone en Atmosphère Contrôlée ;
- locaux et équipements inutilisables ;
- nouvelles exigences réglementaires nécessitant un arrêt partiel et/ou prolongé de l'unité de production pour y répondre ;
- personnel qualifié indisponible ;
- coupures d'électricité de longue durée ;
- erreur logistique ; et
- rupture de la chaîne du froid.

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

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

2.1.3.2 Les capacités de production de la Société pourraient être insuffisantes.

La capacité de production de la Société s'avérera insuffisante dans le futur pour accompagner le développement de son activité, notamment pour le lancement d'une Phase 3 dans le cancer du pancréas (Voir également [Section 1.5.4](#)). Si la Société est obligée d'accroître sa capacité de production, elle aurait à effectuer des investissements significatifs susceptibles de générer des besoins de financement importants ou lier des accords de sous-traitance afin d'externaliser une partie de la production.

En particulier, la capacité de production du produit candidat eryaspase s'avérera 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. 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 ou en exigeant par exemple la suspension des essais cliniques ou 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 2.4 Risques 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 :

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

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

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[®], la Société a conclu un partenariat avec un des spécialistes de la vente de médicaments orphelins, Orphan Europe (Groupe Recordati) pour l'Europe et le Groupe Teva pour l'Israël (*Voir également les sections 2.1.8 et 1.8 du Document de Référence*).

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

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

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

Dans le deuxième cas, il est possible que :

- la Société ne parvienne pas à conclure de partenariat à des conditions économiquement raisonnables ; ou
- un tel partenariat soit remis en cause ; ou
- les partenaires rencontrent des difficultés ou ne mettent pas en œuvre tous les moyens nécessaires à l'obtention des résultats attendus dans le cadre des accords conclus avec la Société. Des restrictions budgétaires au sein de ces partenaires ou la priorité donnée à d'autres programmes de développement notamment, pourraient retarder la validation du potentiel des produits de la Société et leur commercialisation ; ou
- que des conflits surviennent entre la Société et certains de ses partenaires. En particulier, la Société ne peut garantir qu'aucun de ses partenaires ne concevra ou ne cherchera à mettre en œuvre une activité à caractère commercial utilisant une technologie concurrente de celle de la Société (*voir également la section 2.2.4 sur les risques liés à la concurrence du Document de Référence*).

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

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

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 nos produits ; et
- l'interprétation de provisions contractuelles gouvernées par des droits étrangers dans l'hypothèse d'un contentieux contractuel.

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

2.1.7 La commercialisation de GRASPA® dans 39 pays européens et en Israël est largement dépendante de Orphan Europe (groupe Recordati) et du Groupe Teva.

2.1.7.1 Dépendance à l'égard du Groupe Teva

La Société a choisi le Groupe Teva (ci-après « Teva ») comme distributeur exclusif du produit GRASPA® dans le traitement de la LAL pour l'Israël (*Voir également la [section 1.8](#) du Document de Référence*).

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

Bien que cet accord exige que Teva atteigne chaque année des objectifs minimaux de vente après le lancement de GRASPA®, le seul recours de la Société en cas de non respect par Teva de ces objectifs est la résiliation de cet accord, ce qui lui coûterait un temps et des ressources considérables à la fois pour développer ses propres capacités de commercialisation en Israël et pour trouver un nouveau distributeur adéquat, s'il en existe. La Société ne peut garantir que Teva réussira à obtenir l'approbation réglementaire pour commercialiser GRASPA. Le succès de la commercialisation israélienne de GRASPA® dépend donc des efforts réglementaires, marketing et commerciaux déployés par ce distributeur ainsi que de sa capacité à vendre les traitements développés par la Société. Toute défaillance de la part de Teva aurait des conséquences défavorables pour la Société. La Société a fait en sorte de limiter ces risques en mettant en place un comité de pilotage pour le suivi du développement et de la commercialisation des produits développés par la Société.

2.1.7.2 Dépendance à l'égard d'Orphan Europe (Groupe Recordati)

La Société a choisi la société Orphan Europe (Groupe Recordati) comme distributeur exclusif du produit GRASPA® dans les traitements de la LAL et de la LAM pour 39 pays de l'Europe dont l'Union Européenne (*Voir également la [section 1.8](#) du Document de Référence*).

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

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

- Orphan Europe (Groupe Recordati) est le distributeur exclusif du produit GRASPA® pour toute l'Europe. Le succès de la commercialisation européenne de GRASPA® dépend donc des efforts réglementaires, marketing et commerciaux déployés par ce distributeur ainsi que de sa capacité à vendre les traitements développés par la Société. Bien que ce contrat exige d'Orphan Europe une présentation périodique des plans de commercialisation afin d'estimer les ventes futures de GRASPA®, Orphan Europe n'est pas soumis à des exigences minimales de ventes, et la Société ne peut garantir le succès de la commercialisation de GRASPA® en cas d'AMM. Toute défaillance de la part d'Orphan Europe aurait des conséquences défavorables pour la Société. La Société a fait en sorte de limiter ces risques en mettant en place un comité de pilotage pour le suivi du développement et de la commercialisation de ses produits développés.
- Les paiements seront effectués au profit de la Société, par 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 pallier selon le montant des ventes effectivement réalisées par Orphan Europe. Dès lors, si la Société n'atteignait pas ces

objectifs, cela aurait un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

- La rupture fautive du contrat, à l’initiative d’Orphan Europe, pourrait générer le versement de dommages et intérêts importants. Cependant, la Société pourra également résilier ledit contrat en cas de faute grave de la part d’Orphan Europe, et prétendre à l’octroi de dommages et intérêts importants.
- Le non-respect de garanties données par la Société pourrait réduire les paiements d’étape.

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

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. ERYTECH a finalisé ses études cliniques en Europe pour GRASPA[®] dans la LAL et devrait déposer une demande d’AMM auprès de l’EMA, en Europe d’ici la fin du 3^e trimestre 2017. Aux Etats-Unis, l’étude de Phase I chez les adultes atteints de LAL est en cours et la Société n’a pas encore entrepris d’essais cliniques dans la LAM ou le cancer du pancréas en Europe ou aux Etats-Unis. De fait le développement clinique d’eryaspase/GRASPA[®] n’est pas encore achevé.

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.

La Société juge sa dépendance vis-à-vis d’eryaspase/GRASPA[®] comme importante.

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 4.1.1](#) et [4.2](#) 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-clef

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 1.8](#) du Document de Référence*).
- Concentrés de Globules Rouges (« CGR »).

ERYTECH est sous contrat d'approvisionnement auprès de l'EFS (*voir également [Section 1.8.2.1](#) du Document de Référence*) et de l'ARC (*voir également [Section 1.8.2.2](#) 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 Etats-Unis par l'ARC, opérateurs uniques sur leurs territoires respectifs de la transfusion sanguine chargés de satisfaire les besoins nationaux en produits sanguins, qu'ils doivent fournir en quantité suffisante et en qualité optimale. En cas de crise majeure et/ou internationale impactant l'activité des banques de sang et la pratique des dons, il se pourrait que la Société ne puisse plus s'approvisionner de manière suffisante en CGR et répondre aux essais cliniques et/ou aux marchés.

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

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 1.8](#) 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.

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 Risques liés au développement des produits 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 stratégiques

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

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

Par ailleurs, la perte ou l'invalidité d'un ou plusieurs membres de la Direction de la Société serait susceptible d'entraîner des effets défavorables significatifs sur les activités, la situation financière, les résultats et le développement global de la Société. Bien que la Société bénéficie d'une police d'assurance « Hommes-clef », (décrite en [section 2.6 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 les formes rares 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 2016, BPI France lui a accordé 2 738 837 euros en subventions non remboursables et 1 997 535 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 2016 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.

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

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

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

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 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.

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

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

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

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

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

A la connaissance de la Société il existe de nouvelles formes d'asparaginase en cours de développement ainsi que plusieurs autres produits qui pourraient être utilisés dans le traitement des leucémies aiguës (voir également la [section 1.4.2.4](#) *Le marché actuel de la L-asparaginase 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.

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 1.8 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 1.8 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 forment des réclamations à son encontre. Il se peut que la Société ne l'emporte pas dans toute action en justice qu'elle intente et que les dommages et intérêts qu'elle pourrait percevoir le cas échéant ne soient pas commercialement significatifs. De plus, des modifications du droit et des décisions juridiques par des tribunaux en Europe, aux Etats-Unis et dans des pays étrangers peuvent affecter sa capacité à obtenir une protection adéquate pour sa technologie et l'exécution de la propriété intellectuelle. Par conséquent, les efforts déployés par la Société pour l'exécution de ses droits de propriété intellectuelle dans le monde entier peuvent se révéler mal adaptés pour l'obtention d'un avantage commercial significatif à partir de la propriété intellectuelle qu'elle développe ou licencie.

2.3 Risques juridiques

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

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

Des plaintes peuvent être déposées et des poursuites judiciaires peuvent être intentées contre la Société et/ou de sa filiale par des patients, des autorités règlementaires, 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.

2.3.2 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 »*).

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 aux 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.

2.3.3 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 réglementaires

2.4.1 Risques liés à l'environnement réglementaire

2.4.1.1 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'Agence européenne du médicament 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'immunogénéicité, 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 envisage de re soumettre son dossier d'AMM d'ici la fin du 3^{ème} trimestre 2017.

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.

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

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

Cela aurait ainsi pour conséquence de remettre en cause la protection octroyée par le régime d'exclusivité des données de GRASPA®, ainsi que l'exclusivité de commercialisation. Cependant, si la Société conserve le statut de médicament orphelin pour GRASPA® au moment de l'obtention de l'AMM, la Société bénéficiera toujours d'une exclusivité de commercialisation pour une période de 10 ans.

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

La Société a obtenu le statut de médicament orphelin pour GRASPA® dans le traitement de la LAL, de la LAM et du cancer du pancréas auprès de l'EMA en Europe ainsi que pour 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 règlementaires 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 règlementaires concernées peuvent retirer ce statut si elles considèrent qu'il ne remplit plus les critères de désignation. La période d'exclusivité en Europe pourra être réduite à 6 ans dans certaines conditions ou être perdue dans certains cas, tels que l'incapacité du fabricant à assurer des quantités suffisantes du médicament pour répondre aux besoins des patients. A ce titre, dans le cadre de la revue du dossier de demande d'AMM en Europe, l'EMA va vérifier notamment si GRASPA® respecte encore les critères de désignation applicables au sein de l'Union Européenne. Si l'EMA considère que GRASPA® ne remplit plus ces critères, notamment parce qu'il n'offrirait plus un avantage significatif par rapport aux traitements existants, elle pourra lui retirer le statut de médicament orphelin avant l'octroi de l'AMM.

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

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

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

2.4.1.4 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.

2.4.1.5 La mise en conformité des candidats-médicaments 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.

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, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

2.4.2 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.

2.4.3 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.

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.

2.4.4 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.

2.5 Risques financiers

2.5.1 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 2016, les pertes cumulées s'élevaient à 80 millions d'euros en normes comptables IFRS. Ces pertes d'exploitation résultent principalement d'investissements dans des frais de recherche et dans des coûts de développement pour la réalisation des études précliniques et des essais cliniques. Le Groupe anticipe de nouvelles pertes d'exploitation substantielles pour les prochaines années au fur et à mesure que ses activités de recherche et développement, d'études précliniques et d'essais cliniques se poursuivront. A la date d'enregistrement du Document de Référence, ni eryaspase/GRASPA[®], ni aucun autre de ses produits n'ont généré de chiffre d'affaires.

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

2.5.2 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 concernent les essais cliniques que le Groupe a prévu de mener (*se référer au [chapitre 1](#) 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 2016, soit 37,6 millions d'euros.

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

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

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

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

2.5.3 Risque de crise financière majeure

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

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

2.5.4 Risque de dilution

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants, administrateurs et employés, le Groupe a émis ou attribué des bons de souscription d'actions, 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 873 264,80 € entraînerait une dilution de 7,17 % (*se référer au [tableau 8](#) de la section 4.4.2 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.

2.5.5 Risques sociaux et fiscaux

2.5.5.1 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.

2.5.5.2 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.

2.5.5.3 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.

2.5.5.3.1 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.

2.5.5.3.2 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.

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

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

2.5.5.3.4 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 elle veille à une bonne formation et à une bonne documentation des personnes concernées et une bonne communication entre toutes les parties impliquées par les opérations ayant un impact fiscal direct.

2.5.5.3.5 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.

2.5.5.3.6 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 est porteuse de risque à l'heure actuelle, de par son encadrement par le Comité d'audit.

2.5.5.3.7 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.

2.5.5.3.8 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 sus-cités, le Groupe ne se considère pas être exposé, à l'heure actuelle, à un risque de réputation particulier.

2.5.6 Risques de marché

2.5.6.1 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 -18 millions d'euros au 31 décembre 2016 et -15 millions d'euros au 31 décembre 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 en mai 2013 ainsi que l'opération renouvelée en 2014, 2015 et 2016 permet au Groupe d'assurer sa continuité d'exploitation jusqu'au 31 décembre 2018.

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

en K€	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	(218)	(95)	(123)
Obligations convertibles				
Découverts bancaires				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 832	(4 832)	(4 832)	
Total	7 697	(7 712)	(4 927)	(2 785)

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

Le Groupe a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir. La trésorerie nette disponible au 31 décembre 2016 s'élève à **37,6** millions d'euros.

2.5.6.2 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 23 % 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 6 242 K\$ lors de l'exercice comptable 2016.

Cependant, la parité EUR / USD a beaucoup décliné en fin de période pour atteindre 1,0541 \$ pour 1 € au 31 décembre 2016.

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

2.5.6.3 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 ont un impact direct sur le taux de retour sur investissement et les flux de trésorerie générés.

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

2.5.7 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.).

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.

2.6 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 73 497,28 euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016 et 79 775,33 euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

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

Police	Assureur	Risques couverts	Principales caractéristiques	Expiration
Homme-clef	April	Décès pour Gil Beyen.	Plafond de garantie de 500 000 euros par personne.	Renouvelable par tacite reconduction au 1 ^{er} janvier de chaque année.
		CNA Hardy Activités garanties :		
Responsabilité Civile Exploitation		Responsabilité civile avant livraison dont : Faute inexcusable Dommages Matériels et Immatériels dont Dommages immatériels non consécutifs, Vol commis par les préposés, dommages aux biens confiés	7 500 000 € / sinistre / an	Renouvelable par tacite reconduction au 1 ^{er} janvier de chaque année.

Police	Assureur	Risques couverts	Principales caractéristiques	Expiration
		Tous dommages résultant de pollution accidentelle		
		Responsabilité civile après livraison	1 000 000 € / sinistre /an	
		Tous dommages confondus (corporels, matériels et immatériels) dont :		
		Uniquement au titre de la RC produit : dommages immatériels non consécutifs et frais de retrait		
		garantie USA/CANADA et filiale ERYTECH Inc		
		Recours et défense pénale	30 000 € / sinistre /an	
Multirisques Entreprise	MMA	Adresse du risque : 60 Avenue Rockefeller 69008 LYON	Incendie et risques annexes Dégâts des eaux : Matériel – mobiliers- effets et objets personnels : garantis à hauteur de 2 016 198 euros Catastrophes naturelles Dommages électriques Recours des voisins et des tiers Bris de Glace Vol Bris de Machines Tous risques Informatiques et bureautiques Garantie autres événements Assurance automatique sur investissement Frais et pertes consécutifs Pertes d'Exploitation risques directs, Bris de Machines et Dommages électriques Impossibilité d'accès	Renouvelable par tacite reconduction au 1 ^{er} janvier de chaque année.

Police	Assureur	Risques couverts	Principales caractéristiques	Expiration
Responsabilité Civile des Dirigeants et des mandataires sociaux	Chubb	Responsabilité civile des dirigeants sociaux.	Extensions : Réclamation pour faute non séparable Réclamation contre la personne morale administrateur Frais de gestion de crise Montant maximum global par période d'assurance : 5 000 000 euros avec les sous-limitations prévues au contrat Etendue territoriale : Monde entier	Renouvelable par tacite reconduction au 1 ^{er} janvier de chaque année.
Marchandises Transportées	Chubb	Les marchandises consistent notamment en : – eryaspase/GRASPA® Garantie Monde entier A l'exclusion des expéditions en provenance ou à destination des pays suivants : 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.	Transport terrestre et aérien Garanties complémentaires : Emballages et conditionnements Chargement et déchargement Colis non délivrés Marchandises en retour et réexpéditions Température dirigée Destruction Exclusion : rouille, oxydation, rayures diverses, dérangements internes	Renouvelable par tacite reconduction au 1 ^{er} janvier de chaque année.
Automobile	COVEA FLEET	L'ensemble des collaborateurs en mission pour un total de 3 000 km maximum par an.	Responsabilité civile automobile Défense pénale et recours Dommages tous accidents, vol et tentative de vol, Incendie Bris de glace Bagages et objets personnels Dommages corporels du conducteur	Renouvelable par tacite reconduction au 1 ^{er} janvier de chaque année.
Déplacements professionnels	Chubb	Missions effectuées par 5 personnes pour le compte du souscripteur.	Accidents corporels Assistance	Renouvelable par tacite reconduction au

Police	Assureur	Risques couverts	Principales caractéristiques	Expiration
			Voyages d'affaires Sûreté des personnes	1 ^{er} janvier de chaque année.
Essais cliniques	HDI Gerling	Couvre la responsabilité civile de la Société en tant que promoteur de recherche biomédicale. Le montant des garanties souscrites pour les essais dépendent du nombre d'essais entrepris, de leur localisation et du nombre de sujets y participant.	Montant fixé par patient et par protocole en fonction de chaque programme d'essai clinique.	—
Essais cliniques	CHUBB	Couvre la responsabilité civile de la Société en tant que promoteur de recherche biomédicale aux Etats-Unis	Montant maximum global par période d'assurance : 10 000 000 \$	—

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

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

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

Compte tenu des perspectives de la Société, et notamment des activités aux Etats-Unis en cours et à venir, tels que décrits à la [section 1.3.3](#) 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 le [Rapport du Président sur le Contrôle Interne](#)).

3 RESPONSABILITE SOCIALE, ENVIRONNEMENTALE ET SOCIETALE

3.1 Contribution d'ERYTECH Pharma en matière de développement durable

Notre groupe, ERYTECH Pharma est un laboratoire biopharmaceutique ayant vocation à devenir un leader international en médecine personnalisée dans le domaine du cancer.

La Responsabilité Sociétale de l'Entreprise (RSE) est pour nous la façon dont la société aspire à conduire chacune de ses actions.

Placer le patient au cœur de nos priorités, faire preuve d'éthique et de respect envers chacun sont des principes partagés au sein du groupe et constituent le socle de notre démarche de responsabilité d'entreprise.

Ce sont nos collaborateurs, qui portent ces valeurs et développent l'activité au quotidien. Aussi, nous nous engageons notamment à les former et à leur proposer un cadre de travail sain et sûr, afin qu'ils continuent à constituer une équipe motivée par le succès de la société.

ERYTECH Pharma investit de manière soutenue en R&D pour répondre aux enjeux de santé publique et proposer des réponses thérapeutiques innovantes et radicales notamment dans le domaine du cancer.

Nos activités actuelles se concentrent donc dans la recherche & développement et la production pour les essais cliniques. Elles se développent en collaboration étroite avec les professionnels de santé, en particulier médecins et pharmaciens, dont les attentes guident notre groupe.

La société dispose du statut encadré d'Etablissement Pharmaceutique.

Ce rapport a pour but de présenter aux parties prenantes de l'entreprise sa contribution en matière de développement durable.

3.2 Informations sociales

3.2.1 Contribution d'Erytech Pharma en matière de développement durable

Vision, Innovation et Entreprenariat

La volonté d'ERYTECH Pharma 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 Pharma. Sur le terrain, cette approche s'appuie sur un partage ouvert et transparent des informations relatives aux exigences réglementaires et normatives de notre activité. Un accompagnement personnel permet d'ailleurs à chacun de devenir rapidement un acteur autonome et responsable de la démarche qualité de la société.

Communication et ouverture d'esprit

La vie de notre entreprise repose sur une communication interne active et un management participatif. Nous organisons régulièrement des réunions au sein des services sur les différents projets.

Par exemple, 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 Pharma 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 Pharma repose au quotidien sur un travail d'équipe transversal. En effet, les employés sont fréquemment impliqués et responsabilisés à travers la mise en œuvre de plans d'actions internes.

Epanouissement personnel

Notre organisation, basée sur la gestion de projets, renforce les sentiments de confiance et de satisfaction de nos salariés grâce à une communication régulière des résultats.

Par ailleurs, le dialogue permanent entre managers et collaborateurs permet d'apprécier la progression des compétences internes

3.2.2 Emploi et Responsabilité Sociale

3.2.2.1 Emploi

L'effectif d'ERYTECH Pharma

Le personnel du groupe ERYTECH Pharma est localisé :

Pour Erytech Pharma SA :

- Au sein du Bioparc, développé au cœur du pôle de santé Rockefeller dans le 8e arrondissement de Lyon : 77 salariés

Pour Erytech Inc :

- A Cambridge dans le Massachussets, au cœur du cluster des sociétés de biotechnologie : 7 salariés
- A Philadelphie en Pennsylvanie, au sein des locaux de l'ARC : 1 salarié

Le personnel se caractérise par un haut niveau de qualification : les cadres représentent 64 % de l'effectif en 2016. 18 salariés sont titulaires d'un Doctorat en sciences, médecine ou pharmacie et 32 salariés sont titulaires d'un diplôme d'ingénieur ou de Master, soit respectivement 21 % et 38 % du personnel.

Les embauches et les licenciements

En 2016, quarante-cinq nouveaux salariés ont intégré l'entreprise sous différents contrats : 30 contrats à durée indéterminée et 15 contrats à durée déterminée.

Un licenciement a été prononcé au cours de l'année. Cinq salariés en CDI ont quitté l'entreprise dans le cadre d'une démission. Sept salariés en CDD sont arrivés au terme de leurs contrats en 2016. Quatre contrats ont été rompus durant la période d'essai.

En 2016, ERYTECH Pharma a accueilli 3 stagiaires venant d'écoles ou de l'université. Ils ont perçu une indemnité égale ou supérieure 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.

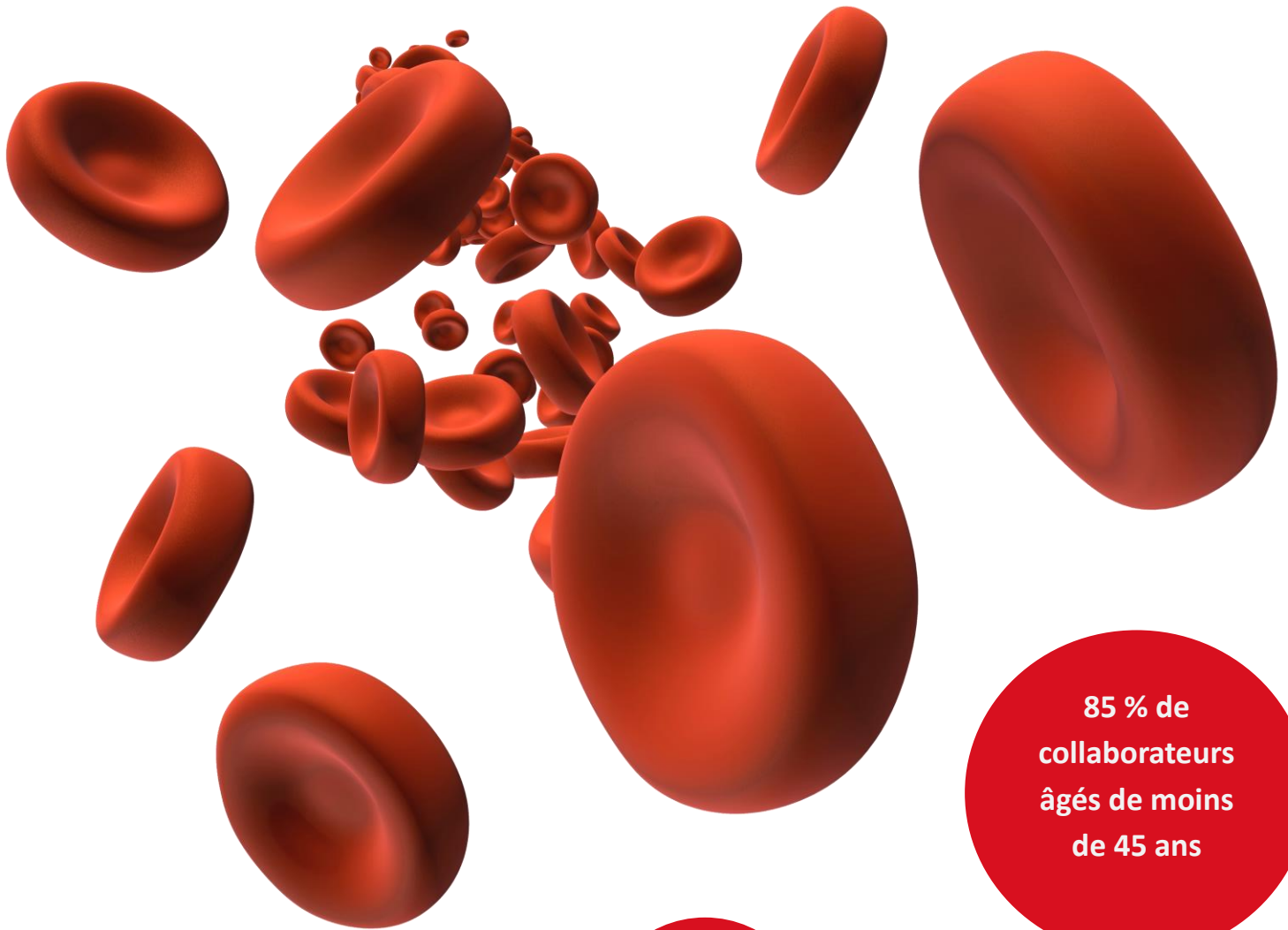
ERYTECH Pharma avait confié une mission professionnelle à Philadelphie (USA) de 18 mois à l'un de ses salariés dans le cadre d'un Volontariat International en Entreprise (VIE). Cette mission s'est achevée courant 2016.

Les rémunérations et leur évolution

En plus d'un salaire fixe mensuel, la société applique un système de salaire variable individuel pour chaque collaborateur. Les primes ont deux composantes : individuelle et collective en fonction de l'atteinte des objectifs (qualité, personnel, département, société).

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.



**85 % de
collaborateurs
âgés de moins
de 45 ans**

**66%
de
femmes**

**85 personnes
employées au
31/12/2016**

**Moyenne
d'âge :37
ans
idem 2015**

**28 créations
nettes
d'emplois
en 2016**

**61% des
femmes sont
cadres**

**92%
de salariés
en CDI
(89 % en 2015)**

3.2.2.2 Organisation du travail

ERYTECH Pharma respecte la loi en vigueur, et fixe l'horaire hebdomadaire de référence à 35 h pour le site français.

Ces modalités s'appliquent au *prorata temporis* aux salariés à temps partiel.

Les salariés à temps partiel le sont à leur demande ; il s'agit principalement mais pas seulement de congés parentaux. En effet, afin de trouver une juste articulation entre l'activité professionnelle et la vie personnelle et familiale des femmes et des hommes, la société étudie chaque demande visant à adapter l'organisation du travail.

Le taux d'absentéisme (hors congés maternité, paternité ou parentaux) est majoritairement composé de jours d'absence pour maladie et de jours « enfants malades ». Il est calculé pour l'ensemble du groupe.

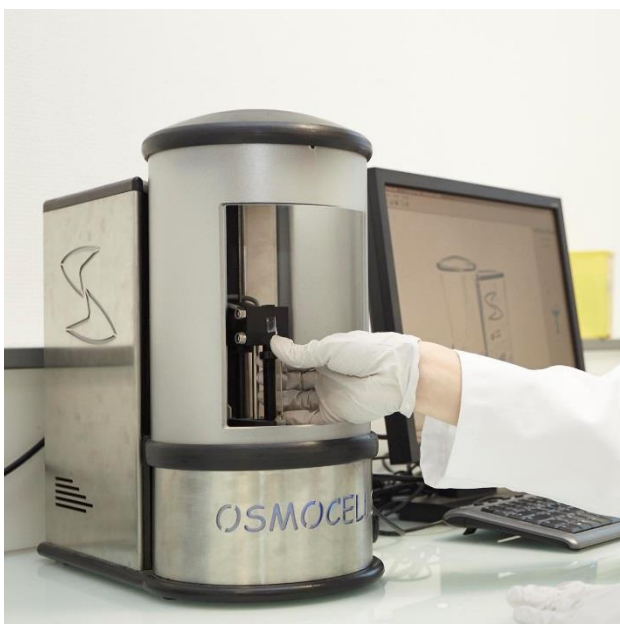
3.2.2.3 Relations sociales

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 4 suppléants (2 pour le collège cadres, 2 pour le collège employés). Les réunions avec les Délégués du Personnel puis 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 29 novembre 2013. Il a pris effet à partir du 1er janvier 2014. La société a accordé au titre de 2014, 2015 et 2016 un supplément d'intéressement et a conclu un avenant d'abondements sur des plans d'épargne salariale type PEE et PERCO (les frais de gestion sont pris en charge à 100 % par la société).
- Rémunération jours « enfants malades » : Engagement unilatéral de l'employeur, qui décide de rémunérer les « jours enfants malades ».
- Le travail des week-ends/ jours fériés et les congés : Le personnel des départements Assurance Qualité, Recherche et Développement, Contrôle Qualité et Production peut être amené à intervenir les week-ends et/ou jours fériés. La note en date du 16 juillet 2013 a été modifiée le 28 octobre 2014 afin 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 17 novembre 2014.
- Une astreinte des week-ends et jours fériés : Le personnel des départements Assurance Qualité, Contrôle Qualité, Production et Recherche et Développement peut être amené à intervenir les week-ends et/ou jours fériés dans le cadre de l'astreinte. La note signée le 30 mars 2012 a été modifiée le 28 octobre 2014 afin 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 17 novembre 2014.

**93 % des
salariés à
temps plein**



**Taux
d'absentéisme :
1,88 %
(1,9 % en 2015)**

3.2.2.4 Santé et sécurité

En matière d'Hygiène et de Sécurité, ERYTECH Pharma se conforme aux exigences légales et conventionnelles.

L'exercice des activités de la société est réalisé dans un contexte particulièrement strict en termes d'agréments et d'habilitations et la sécurité du personnel est un élément fondamental pour le développement durable de l'entreprise.

Aussi, la société a déployé, dès l'origine, une politique de management par la qualité avec une certification ISO 9001: 2008 couvrant l'ensemble de ses processus. Dans ce contexte, la Société dispose d'une procédure générale d'Hygiène et de Sécurité régissant les pratiques du personnel vis-à-vis des deux risques suivants : biologique et chimique.

L'asparaginase, l'enzyme encapsulée dans les globules rouges pour l'élaboration de son produit eryaspase/GRASPA, 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.

Trois accidents du travail se sont produits en 2016 (aucun en 2015), n'entraînant cependant pas d'arrêt de travail. Aucune maladie professionnelle n'a été recensée en 2016.

De plus, dans le cadre de la mise en place du compte pénibilité, la société a procédé en 2015 et en 2016 à l'évaluation des 4 facteurs de pénibilité suivants et a conclu à leur caractère non applicable pour ses salariés :

- Activité en milieu hyperbare
- Travail de nuit
- Travail en équipes successives alternantes
- Travail répétitif

En effet, aucun salarié d'ERYTECH Pharma n'est exposé à ces conditions particulières de travail.

3.2.2.5 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 Pharma a d'ailleurs défini pour 2016 les orientations suivantes en matière de formation professionnelle :

- L'excellence des métiers et des compétences ;
- S'exprimer en anglais.

Ces orientations ont été définies en fonction des perspectives économiques, de l'évolution de l'emploi, des investissements et des technologies dans l'entreprise.

87 % des salariés du groupe ont été formés en 2016 (calculé sur l'effectif au 31 décembre 2016).

**3
accidents
du travail**

**Taux de
fréquence:
0,0**

**Taux de
gravité:
0,0**



**2457 heures
de formation
(685 heures
en 2015)**

**87 % des
salariés
formés**

3.2.2.6 Égalité de traitement

Mesures prises en faveur de l'égalité Hommes/Femmes

En 2016, ERYTECH Pharma a décidé de poursuivre les mesures entreprises en 2014 et 2015 afin de consolider, à compétence et qualification égale, l'égalité Hommes/Femmes et plus particulièrement de privilégier l'embauche de femmes au niveau « Directeur » et l'embauche d'hommes aux autres niveaux. En 2016, une femme a été embauchée à un poste de niveau « Directeur » et les postes de direction totalisent désormais 4 femmes et 5 hommes.

Au 31 décembre 2016, 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 29 % (2 femmes et 4 hommes), et sera de 43 % à compter de l'exercice 2017 suite à la nomination d'Allene M. Diaz²⁶ (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 Pharma :

- prévoient l'intégration possible des personnes handicapées,
- rappellent les exigences réglementaires en termes de non-discrimination à l'embauche,
- et illustrent ces exigences par une liste de « questions interdites ».

En 2016, ERYTECH Pharma a publié ses offres d'emploi en mentionnant systématiquement l'ouverture aux personnes porteuses de handicap.

3.2.2.7 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 :

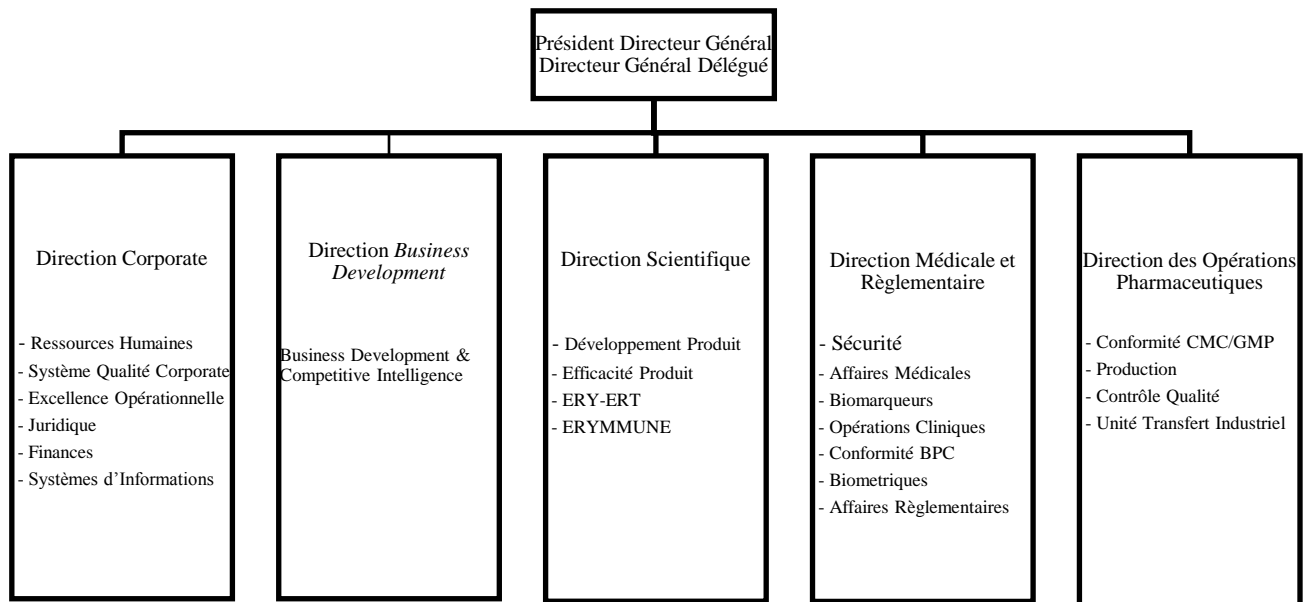
- Liberté d'association : Le règlement intérieur de la société permet à ses salariés de participer à des activités associatives. En effet, aucune interdiction ou sanction n'est prise en cas d'adhésion de ses salariés à des associations.
- Négociation collective : les délégués du personnel peuvent négocier 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.

²⁶ Sous réserve de ratification par la plus prochaine assemblée générale.

3.2.3 Salariés

3.2.3.1 Effectifs

3.2.3.1.1 Organigramme fonctionnel



3.2.3.1.2 Répartition des effectifs

Au 31 décembre 2016, l'effectif du Groupe compte 85 personnes (84 personnes en équivalent temps plein) dont 8 personnes aux US.

Évolution de l'effectif du Groupe

L'effectif moyen a varié dans les proportions suivantes :

Année	effectif moyen	évolution
2004	1	
2005	2	+ 100%
2006	8	+ 300%
2007	14	+ 75%
2008	24	+ 71%
2009	37	+ 54%
2010	41	+ 11%
2011	41	+ 0 %
2012	38	- 7 %
2013	36	- 5 %
2014	38	+ 5%
2015	49	+29%
2016	73	+49%

Répartition par pôle d'activité

Au 31 décembre 2016, l'effectif du Groupe était réparti selon les pôles suivants :

Départements	Effectif SA	Effectif Inc	Effectif Groupe
Direction Corporate	20.8		20.8
Direction Business Development & Competitive Intelligence	3.8		3.8
Direction Scientifique	20.6	1	21.6
Direction Médicale et Réglementaire	10.8	6	16.8
Direction des Opérations Pharmaceutiques	20	1	21
Total général	76*	8	84

* en équivalent temps plein.

Répartition par statut

Statut	Effectif SA	Effectif Inc	Effectif Groupe
Cadres	45.4	8	53.4
Non cadres	30.6		30.6
Total général	76	8	84

* en équivalent temps plein.

3.2.3.1.3 Gestion des ressources humaines

Consulter la [section 3.2.2](#) sur ce point.

3.2.3.1.4 Organisation du temps de travail

La durée légale de travail hebdomadaire est de 35 heures pour les salariés travaillant à temps complet.

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

3.2.3.2 Participation des mandataires sociaux

Sur la base de la composition du capital et des éléments dilutifs existants à la date du 31 décembre 2016, les participations détenues par les mandataires et les dirigeants mandataires sociaux peuvent être résumées comme suit :

Mandataire Social	Nombre d'actions (2)	% capital (2)	% droits de vote ⁽²⁾	Nature des titres	Date de création	Nombres attribués (3)	Bons de souscription					Attribution d'actions gratuites	
							Nombre de bons ⁽⁴⁾ exercés	Nombre de bons ⁽⁴⁾ restants à exercer	Prix d'exercice en € par action nouvelle souscrite ⁽⁴⁾	Date maximale d'exercice	Nombre maximum d'actions lié au nombre de bons ⁽⁴⁾ restant à exercer	Date d'acquisition (et de disponibilité)	Conditions de performance
Gil Beyen ⁽¹⁾	-	-	-	BSPCE ₂₀₁₂	21/05/2012	11 263	3 400	7 863	7,362	21/05/2020	78 630		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
				BSPCE ₂₀₁₄	22/01/2014	6 000	-	6 000	12,25	22/01/2024	60 000		
				AGA ₂₀₁₆	03/10/2016	21 999							
Yann Godfrin ⁽¹⁾	174 654	2,00%	2,81%	BSPCE ₂₀₁₂	21/05/2012	7 508	7 508	-	7,362	20/05/2020	-		
				BSPCE ₂₀₁₄	22/01/2014	3 000 ⁽⁶⁾	-	2 000	12,25	22/01/2024	20 000		
Philippe Archinard ⁽¹⁾	10 300	0,12 %	0,13 %	BSA ₂₀₁₂	21/05/2012	2 554	2 554	-	7,362	20/05/2020	-		
				BSA ₂₀₁₆	03/10/2016	9 000	-	9 000	18,52	03/10/2021	9 000		
GALENOS ⁽¹⁾	-	-	-	BSA ₂₀₁₂	21/05/2012	1 288 ⁽⁵⁾ 1 717 (3005 au total)	1 288 ⁽⁵⁾	-	7,362	20/05/2020	7 170		
				BSA ₂₀₁₆	03/10/2016	9 000	-	9 000	18,52	03/10/2021	9 000		
Martine Ortin George ⁽¹⁾	-	-	-	BSA ₂₀₁₂	21/05/2012	1 217	-	1 217	7,362	20/05/2020	12 170		
				BSA ₂₀₁₆	03/10/2016	9 000	-	9 000	18,52	03/10/2021	9 000		
Hilde Windels ⁽¹⁾	-	-	-	BSA ₂₀₁₂	21/05/2012	1 217	-	1 217	7,362	20/05/2020	12 170		
				BSA ₂₀₁₆	03/10/2016	9 000	-	9 000	18,52	03/10/2021	9 000		
Luc Dochez ⁽¹⁾	-	-	-	BSA ₂₀₁₂	21/05/2012	867	-	867	7,362	20/05/2020	8 670		

Mandataire Social	Nombre d'actions (2)	% capital (2)	% droits de vote ⁽²⁾	Nature des titres	Date de création	Nombres attribués (3)	Bons de souscription					Attribution d'actions gratuites	
							Nombre de bons exercés ⁽⁴⁾	Nombre de bons restants à exercer ⁽⁴⁾	Prix d'exercice en € par action nouvelle souscrite ⁽⁴⁾	Date maximale d'exercice	Nombre maximum d'actions lié au nombre de bons restant à exercer ⁽⁴⁾	Date d'acquisition (et de disponibilité)	Conditions de performance
				BSA ₂₀₁₆	03/10/2016	9 000	-	9 000	18,52	03/10/2021	9 000		
				BSPCE ₂₀₁₂	21/05/2012	1 458	1 018	440	7,362	20/05/2020	4 400		
				BSPCE ₂₀₁₄	22/01/2014	2 400	-	2 400	12,25	22/01/2024	24 000		
Jérôme Bailly ⁽¹⁾	280	0,00%	0,00%	AGA ₂₀₁₆	03/10/2016	11 001						Tranche 1 : 03.10.2017 (03.10.2018)	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
												Tranche 2 : 03.10.2018 (03.10.2018)	
												Tranche 3 : 03.10.2019 (03.10.2019)	

⁽¹⁾ cf. détails des fonctions exercées à ce jour dans la [section 4.1.1.](#) - Organes d'administration et de direction

⁽²⁾ Actions tenues au nominatif

⁽³⁾ Sur délégation de l'Assemblée Générale

⁽⁴⁾ un bon BSPCE₂₀₁₂, BSPCE₂₀₁₄ et BSA₂₀₁₂ donne droit à dix (10) actions nouvelles. Un bon BSA₂₀₁₆ donne droit à une action nouvelle.

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

⁽⁶⁾ Dont 1 000 bons qui sont caducs à son encontre suite à sa démission le 18 janvier 2016.

3.2.3.3 Participation des salariés de la société non mandataires sociaux

Les salariés de la Société ne détiennent pas d'actions dans le cadre de dispositifs mentionnés à l'article 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 2016, 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⁾	Nature des titres	Date de création	Nombre attribués ⁽³⁾ (Nombre attribués aux salariés présents au 31 décembre 2016)	Bons de souscription					Attribution d'actions gratuites	
							Nombre de bons exercés	Nombre de bons restants à exercer	Prix d'exercice en € par action nouvelle souscrite	Date maximale d'exercice	Nombre maximum d'actions lié au nombre de bons restant à exercer	Date d'acquisition (et de disponibilité)	Conditions de performance
Salariés non mandataires ⁽⁴⁾	2 850 ⁽⁵⁾	0,03% ⁽⁵⁾	0,04% ⁽⁵⁾	BSPCE ₂₀₁₂	21/05/2012	6 050 (3 500)	4 570 (3 070)	1 480 (430)	7,362	21/05/2020	14 800 (4 300)		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
				BSPCE ₂₀₁₄	22/01/2014	7 100 (6 490)	195 (125)	6 815 (6 365)	12,25	22/01/2024	71 000 (63 650)		
				BSA ₂₀₁₄	04/12/2014	3 000 (3 000)	0 (0)	3 000 (3 000)	12,25	04/12/2024	30 000 (30 000)		
				AGA ₂₀₁₆	03/10/2016	78 261 (78 261)							
				Stock Options ₂₀₁₆ ⁽⁴⁾	03/10/2016	44 499 (44 499)	0 (0)	44 499 (44 499)	18,52	03/10/2026	44 499 (44 499)		

(1) Actions tenues 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 et AGA₂₀₁₆ ont été attribués aux salariés de la Société ERYTECH Pharma. Les BSA₂₀₁₄ et Stock-Options₂₀₁₆ 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 2016.

N.B. : les chiffres présentés entre parenthèses représentent les détentions des salariés en poste au 31 décembre 2016. Les autres chiffres représentent les titres ayant été distribués à des salariés de la Société au jour de leur attribution.

3.2.3.4 Contrat d'intéressement

Afin d'associer les salariés à la performance collective, la société a mis en place en 2013 un accord d'intéressement couvrant les années 2014 à 2016.

Selon le niveau de réalisation des objectifs annuels fixés, une prime d'intéressement pouvant aller jusqu'à 5 % (en 2016) de la rémunération annuelle brute de référence est versée aux bénéficiaires, selon les conditions légales.

La Société est aujourd'hui à une étape clé de son développement, le cycle de recherche et d'essais cliniques entrant dans sa phase terminale, avant une potentielle mise sur le marché. Les prochaines années seront, à ce titre, décisives dans l'atteinte des objectifs nécessaires à l'aboutissement de nombreuses années de recherches, impliquant des efforts soutenus et ciblés de l'ensemble de ses équipes.

La dimension collective de la performance revêt donc une importance majeure et est reconnue à travers cet élément variable de rémunération.

3.3 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'ARC 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

3.3.1 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).



33 % des références de fournitures commandées sont labélisées écologiques (30 % en 2015)

- L'utilisation de dispositifs d'économies d'énergie : temporisation généralisée des éclairages et des climatisations.
- L'organisation préférentielle de téléconférences au lieu de déplacements.
- L'incitation des collaborateurs à privilégier les transports en commun aux véhicules personnels. En effet, ERYTECH Pharma est implanté au cœur d'un pôle santé de Lyon, bien desservi en transports en commun, ce qui permet de limiter les déplacements en voiture.
- En 2016 une indemnité kilométrique a été mise en place pour les salariés venant travailler à vélo.



45 salariés prennent régulièrement les transports en commun
4 salariés bénéficient de l'indemnité kilométrique vélo
Au total 51.6 % des salariés utilisent des modes de transport respectueux de l'environnement

3.3.2 Economie circulaire

3.3.2.1 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.



2,08 tonnes de papiers recyclés soit
34 arbres sauvés de l'abattage

- 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 2016, 13,9 tonnes de déchets dangereux ont été collectés et incinérés contre 9,98 tonnes en 2015.



1,2 tonne de déchets
chimiques incinérés



12,7 tonnes de déchets
biologiques dont 100%
ont donné lieu à une
valorisation énergétique lors
de leur incinération

- Depuis décembre 2015, la société 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 2016, 1800 kg de déchets ont ainsi été collectés et recyclés.



1,4 tonne de cartons
ont été recyclés en
3032 cartons neufs



12 kg de gobelets
en plastique ont été
recyclés en
298 cintres



103 kg de capsules
de cafés ont été
recyclés en 4 vélos



80 kg de déchets
D3E ont été
recyclés

3.3.2.2 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.



368 049 kWh consommés soit
l'équivalent de 30,2 tonnes de CO₂
(328 177 kWh / 26,9 tonnes de CO₂ en 2015)

- 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).



26,93 m³ d'eau de ville consommée
(9,36 m³ en 2015)

3.3.3 Changement climatique : postes significatifs d'émissions de gaz à effet de serre

La société externalise la logistique liée à ses activités. Elle ne dispose pas de la totalité des éléments quantitatifs lui permettant d'assurer un suivi exhaustif des émissions de CO₂ associées.



6 tonnes de CO₂ liées au transport de
courrier et colis (avion & transport
routier) (1,9 tonnes en 2015)

Des déplacements professionnels intercontinentaux sont fréquemment nécessaires du fait de l'internationalisation de l'entreprise depuis 2013.



79,1 tonnes de CO₂ liées aux déplacements
professionnels du personnel du site français
(trains & avions) (101,7 tonnes de CO₂ en 2015)

(Emissions de CO₂ liées à l'expédition des médicaments – informations disponible uniquement pour un seul de nos transporteurs.)

3.4 Informations sociétales

3.4.1 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 Pharma 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). Une collaboratrice a participé en 2016 au jury des Trophées du Droit.

Au niveau régional : du pôle de compétitivité Lyonbiopôle et du Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône Alpes, mais a également renouvelé sa participation à l'Association des Fabricants de l'Industrie Pharmaceutique de la Région Rhône-Alpes (AFIPRAL) avec pour objectif accroître la performance des entreprises adhérentes en mobilisant un réseau régional de partage de savoir-faire industriel. La société a accueilli dans ses locaux une commission AFIPRAL en mai 2016.

De par ses activités et son implantation géographique, ERYTECH Pharma ne crée pas de besoin en matière de dialogue avec les associations d'insertion, les associations de défense de l'environnement, les associations de consommateurs ni avec les populations riveraines.

Toutefois, ERYTECH Pharma a la volonté de créer des relations étroites avec les organismes de formation ou universités, et permet à ses collaborateurs de dispenser des cours sur leur temps de travail, du ressort de leur expertise dans différents domaines.

Par ailleurs, la société se fournit pour une partie de sa papeterie auprès d'une entreprise adaptée de la région lyonnaise.

ERYTECH Pharma participe régulièrement à des symposiums, congrès et conférences annuelles, avec notamment en 2016 :

- AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting à La Nouvelle-Orléans,
- BIO International Convention à San Francisco,
- ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting à Chicago,
- ASH (American Society of Hematology) Annual Meeting à San Diego.

Ces rendez-vous permettent à l'entreprise de rencontrer des professionnels de santé et *Key Opinion Leader* afin de poursuivre ses axes de développements de produits innovants et de répondre aux besoins médicaux non satisfaits.

3.4.2 Relations avec les parties prenantes

Relations avec ses actionnaires et investisseurs

L'ensemble des actionnaires a accès à une information complète, transparente et claire, adaptée aux besoins de chacun et utile à une appréciation objective de la stratégie de croissance et des résultats du groupe. Cette politique de communication financière vise à assurer à l'ensemble des actionnaires une information en conformité avec les usages de place.

Une très large variété de documents publics dont ceux diffusés au titre de l'information réglementée couvre l'activité, la stratégie et l'information financière de la société et sont accessibles sur le site Internet de l'entreprise sous la rubrique Investisseurs, en français et en anglais. Une adresse e-mail (investors@erytech.com) est également dédiée aux investisseurs.

L'entreprise diffuse au titre de l'information réglementée les informations annuelles requises d'une société cotée. L'information financière est complétée par les informations périodiques et les communiqués de presse à destination de la communauté financière et plus largement du public qui concernent des sujets d'importance significative pour la compréhension de l'activité et de la stratégie de la société.

La réussite de l'augmentation de capital sous forme de placement privé d'un montant de 10 millions d'euros en date du 8 décembre 2016 atteste du rayonnement de la société non seulement sur le marché européen mais aussi sur le marché américain. Cette opération, qui faisait suite aux levées de fonds effectuées en décembre 2015 et en octobre 2014, participe indirectement à la visibilité des sociétés françaises de biotechnologie et du savoir-faire régional en France et à l'étranger. Ces fonds supplémentaires nous permettent d'aborder avec une position financière plus solide ces étapes importantes :

- un nouveau dépôt de notre demande d'AMM de GRASPA en Europe pour le traitement de la LAL ;
- l'obtention des données primaires de notre étude de phase 2 avec GRASPA pour le traitement du cancer du pancréas, ainsi que les données primaires de l'étude de phase 2b pour GRASPA dans la Leucémie Aigüe Myéloïde.

En 2016, ERYTECH Pharma a participé à de nombreuses conférences financières afin de rencontrer ses actionnaires et des investisseurs institutionnels, ainsi qu'au salon Actionaria, pour aller à la rencontre des investisseurs particuliers.

Relations avec ses partenaires

Au moins une fois par an, des comités de pilotage sont organisés entre la société et ses principaux partenaires, afin de discuter notamment de la stratégie comme de l'avancement des projets communs.

Actions de partenariat ou de mécénat

A travers ses actions de mécénat, ERYTECH Pharma soutient des associations et projets dans les domaines de la santé, et notamment dans la lutte contre le cancer. Leurs points communs : cohérence avec nos valeurs et notre volonté de fort ancrage territorial.

Ainsi, au cours de l'année 2016, l'entreprise a renouvelé sa convention avec l'association Laurette Fugain, association de lutte contre la leucémie.

3.4.3 Sous-traitance et fournisseurs

ERYTECH Pharma, souhaitant partager ses valeurs avec ses fournisseurs et sous-traitants, favorise des collaborations régulières, dans la mesure du possible, afin de construire des relations client-fournisseur, ou client-sous-traitant de confiance. Cet aspect est renforcé par le caractère stratégique de certains fournisseurs. Ainsi, les enjeux autour des relations fournisseurs stratégiques permettent un dialogue plus étroit. Le contrat de ces fournisseurs est suivi spécifiquement en interne par des équipes dédiées avec un interlocuteur unique identifié.

La société dispose également d'une procédure de sélection et suivi des fournisseurs dans le cadre de ses relations d'affaires avec des fournisseurs pour certains critiques (essais cliniques, essais non-cliniques, pharmacovigilance et fournisseurs de l'unité de production). Compte tenu des aspects réglementaires des activités de l'entreprise, la plupart des prestataires et fournisseurs doivent également obéir aux Bonnes Pratiques de Laboratoire et/ou Cliniques et/ou de Fabrication.

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 Pharma 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...).

3.4.4 Loyauté des pratiques

Différentes politiques sont mises en œuvre pour renforcer l'approche éthique :

- Mesures anti-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.

3.4.5 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'AMM. 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.

3.4.6 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.

4. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

4.1 Organes d'administration et de direction

4.1.1 Organes d'administration et de direction

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.

4.1.1.1 Dirigeants et Administrateurs

4.1.1.1.1 Composition du Conseil d'administration :

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

Nom, prénom, âge, Fonction	1 ^{ère} nomination	Echéance du mandat	Administrateur indépendant ⁽¹⁾	Comité d'audit	Comité de Stratégie Clinique	Comité des Rémunérations et Nomination	Expérience et expertise demandée
Gil Beyen Président du Conseil d'administration et Directeur Général 55 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 4.1.1.1.4 du Document de Référence.
Galenos SPRL , représenté par Sven Andréasson, Administrateur 64 ans Rond Point Schuman, 6 Boîte 5 1040 Bruxelles, Belgique	Conseil d'administration du 2 avril 2013 (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	Membre	NA	Membre	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 4.1.1.1.4 du Document de Référence.
Philippe Archinard Administrateur 57 ans 47 rue Professeur Deperet,	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	Oui	Membre	Membre	Membre et Président	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 4.1.1.1.4 du Document de Référence.

Nom, prénom, âge, Fonction	1 ^{ère} nomination	Echéance du mandat	Administrateur indépendant ⁽¹⁾	Comité d'audit	Comité de Stratégie Clinique	Comité des Rémunérations et Nomination	Expérience et expertise demandée
69160 Tassin-la-Demi-Lune.		31 décembre 2018.					
Martine Ortin George Administrateur 68ans 9 Southern Hills Drive 08558 Skillman NJ Etats-Unis d'Amérique	Assemblée Générale du 17 juin 2014	Assemblée Générale statuant en 2017 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016.	Oui	NA	Membre et Président	NA	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 4.1.1.1.4 du Document de Référence.
Hilde Windels Administrateur 51 ans Kasteellaan 89 9000 GENT Belgique	Assemblée Générale du 17 juin 2014	Assemblée Générale statuant en 2017 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016.	Oui	Membre et Président	NA	NA	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 4.1.1.1.4 du Document de Référence.
Luc Dochez Administrateur 42 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 4.1.1.1.4 du Document de Référence.
Allene M. DIAZ Administrateur 53 ans 2 Dartmouth Place, BOSTON MA 02116 Etats-Unis d'Amérique	Nomination provisoire lors du Conseil d'administration du 8 janvier 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 4.1.1.1.4 du Document de Référence.

(1) Membre indépendant au sens du Code de gouvernement d'entreprise Middelnext (cf. [Section 4.2 A.1](#) du Document de référence).

(2) Sous réserve de ratification par la plus prochaine assemblée générale.

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

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

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associée en sa qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation ;
- n'a été empêchée par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur, et
- n'a fait l'objet d'une interdiction de gérer ; et
- n'a fait l'objet d'incriminations ou de sanctions publiques officielles prononcées par des autorités statutaires ou réglementaires, y compris des organismes professionnels désignés.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016, sont intervenues les modifications suivantes concernant le Conseil d'administration :

- Monsieur Yann GODFRIN a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 10 janvier 2016 pour se consacrer à d'autres projets entrepreneuriaux ;
- Madame Allene M. DIAZ a été nommée Censeur par le Conseil d'administration en date du 5 septembre 2016, étant précisé que le Conseil d'administration du 8 janvier 2017 a mis fin à son poste de censeur et l'a nommé administrateur provisoire sous réserve de la plus prochaine ratification de l'assemblée générale. .

4.1.1.1.2 Composition de la Direction Générale :

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

La Société possède un Directeur Général Délégué en la personne de Monsieur Jérôme Bailly, Pharmacien Responsable 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 4.1.1.1.4](#).

4.1.1.1.3 Autres mandats sociaux

Les dirigeants et administrateurs de la Société lors de l'exercice clos au 31 décembre 2016 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 2016	Autres mandats et fonctions exercés en dehors de la Société au cours des cinq dernières années et ayant cessé à ce jour
Gil Beyen	Gérant de Gil Beyen BVBA Gérant de AXXIS V&C BVBA Administrateur chez NovadipSA Administrateur chez Waterleau NV Président d'ERYTECH Pharma Inc.	Administrateur de BIO.be
Yann Godfrin ¹	Président Directeur Général de Godfrin Life Sciences Président Directeur Général de Neuronax	Membre du Conseil de Surveillance de la société NODEA MEDICAL
Galenos SPRL, représentée par Sven Andréasson	Administrateur d'Immunicum (jusqu'au 26/05/2016) ² Administrateur Cellastra	PDG de Beta-Cell NV Président d'Unibioscreen SA Membre du Conseil de TiGenix NV Président de XImmune AB Président de Cantargia AB ²
Philippe Archinard	Administrateur et Président Directeur Général de Transgene ² Représentant permanent de TSGH au conseil d'ABL Inc Directeur Général de TSGH Représentant permanent au Conseil d'administration de Synergie Lyon Cancer pour Lyonbiopôle Administrateur de Biomérieux ² Président de Lyonbiopôle Administrateur de CPE Lyon, représentant de FPUL Président de BioAster	
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 ³ . (Etats-Unis) - Senior Vice-President, GPC Biotech Inc. (Etats-Unis)
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 MDX Health, - 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

Nom	Autres mandats et fonctions des mandataires sociaux durant l'exercice clos au 31 décembre 2016	Autres mandats et fonctions exercés en dehors de la Société au cours des cinq dernières années et ayant cessé à ce jour
Allene Diaz	Senior Vice President, Global Commercial Development, TESARO	Senior Vice President, Managed Markets and Senior Vice President, US Commercial, EMD Serono
<p>(1) Monsieur Yann GODFRIN a démissionné de ses fonctions au sein d'ERYTECH Pharma le 10 janvier 2016.</p> <p>(2) Société cotée sur un marché réglementé</p>		

4.1.1.1.4 Expérience des organes d'administration et de direction

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

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

Gil Beyen exerce les fonctions de Directeur Général de la Société depuis mai 2013 et de Président du Conseil d'administration de la Société depuis août 2013. Avant sa nomination au poste de Directeur Général, Gil Beyen a assisté la Société depuis 2012 en tant que consultant et a aussi occupé le poste de Président de notre Conseil de Surveillance d'août 2012 à mai 2013. Gil Beyen a été co-fondateur et Directeur Général (CEO) de TiGenix (NYSE Euronext : TIG BB) pendant 12 ans. Avant de créer TiGenix, il était responsable du pôle Sciences de la Vie d'Arthur D. Little, société internationale de conseil en gestion, à Bruxelles. Il est titulaire d'un Master en Bio-ingénierie de l'Université de Louvain (Belgique) et d'un MBA de l'Université de Chicago (USA).

- **Yann Godfrin, Directeur Général Délégué et administrateur (jusqu'au 18 janvier 2016) :**

Depuis la co-fondation de la Société et jusqu'au 18 janvier 2016, Yann Godfrin exerçait les fonctions de Directeur Scientifique et de membre du Conseil d'administration de la Société. Il a aussi occupé la fonction de Directeur Général de la Société de 2004 à 2010. Avant de co-fonder la société, Yann Godfrin était le directeur de R&D d'Hemoxymed Europe. Il a également été consultant en développement industriel pour BioAlliance Pharma et Hemosystem. Yann Godfrin est Docteur en Sciences de la Vie et de la Santé de l'Université de Nantes, Ingénieur Biomédical de l'Université de Technologie de Compiègne et est titulaire d'un Master « Développement Clinique des Produits de Santé » de l'Université de Lyon, France. Il est inventeur de nombreux brevets et co-auteur de nombreuses publications scientifiques. Il est membre de plusieurs sociétés savantes.

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

Jérôme Bailly occupe la fonction de Pharmacien Responsable au sein de la Société depuis 2011 et la fonction de Directeur des Opérations Pharmaceutiques depuis 2007. Avant de rejoindre la Société en 2007, Jérôme Bailly était Responsable AQ / Production au sein de 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.

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

Sven Andréasson est directeur des affaires commerciales chez Novavax (Etats-Unis) et ancien Président Directeur Général d'Isconova AB (Uppsala, Suède, Beta-Cell NV (Bruxelles), Active Biotech AB (Lund, Suède) et plusieurs sociétés du groupe Pharmacia. Il a une grande expérience dans les sociétés de biotechnologie internationales et en industrie pharmaceutique.

Sven Andréasson est titulaire d'un *Bachelor* en sciences et administration des entreprises et en Finance de « *Stockholm School of Economics and Business Administration* ».

- **Philippe Archinard, administrateur :**

Philippe Archinard a été nommé Directeur Général de Transgene le 7 décembre 2004, après 15 années passées au sein de bioMérieux dans différentes fonctions dont la direction de la filiale américaine. Philippe Archinard était Directeur Général de la société Innogenetics depuis mars 2000. Il est ingénieur en chimie et titulaire d'un Doctorat en biochimie de l'Université de Lyon, complété par le programme de management PMD de la *Harvard Business School*.

- **Martine Ortin George, administrateur :**

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

- **Hilde Windels, administrateur :**

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

- **Luc Dochez, administrateur :**

Luc Dochez était *Chief Business Officer* et *Senior Vice-Président* du *Business Development* chez le Néerlandais Prosensa (NASDAQ : RNA) jusqu'à son acquisition récemment par

Biomarin. À ce poste, il a joué un rôle décisif dans la signature d'un partenariat de plus de 500 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.

- **Allene M. Diaz, administrateur** ²⁷ :

Allene M. Diaz 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. Elle occupe actuellement le poste de *Senior Vice President, Global Commercial Development* chez Tesaro (Waltham, États-Unis). Avant cela, Madame Diaz travaillait pour diverses sociétés biopharmaceutiques de premier plan, telles que Merck Serono, Biogen Idec et Pfizer.

4.1.1.2 Conflits d'intérêts potentiels et accords

Il existe des conventions apparentées décrites à la [section 4.5.2](#) 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 4.1.1.1](#) « Dirigeants et administrateurs » ci-dessus.

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

4.1.2 Fonctionnement des organes d'administration et de direction

La Société dispose d'un Conseil d'administration, d'un comité de Direction, d'un Comité des Rémunérations, d'un Comité d'audit et d'un Comité de Stratégie Clinique.

4.1.2.1 Échéance du mandat des administrateurs

Se référer à la [section 4.1.1.1.1](#) « Composition du Conseil d'administration » du Document de Référence.

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

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.

²⁷ Le Conseil d'administration du 8 janvier 2017 a mis fin au mandat de censeur de Allene M. Diaz et l'a nommé administrateur à titre provisoire, sous réserve de ratification par la prochaine assemblée générale.

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

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

Pour l'exercice clos le 31 décembre 2016, en complément des informations figurant à la présente section, l'état d'application des recommandations du Code Middlenext est le 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	EN COURS
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	EN COURS

La Société considère que son organisation et les procédures mises en place (dont notamment le Règlement Intérieur du Conseil d'administration revu régulièrement par les administrateurs afin de s'assurer de sa pertinence et conformité au Code Middlenext) permettront de répondre à l'ensemble des recommandations du Code d'ici les prochaines réunions du Conseil d'administration.

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

Structure du capital de la société

Voir la [section 6.4.1](#) du Document de Référence

Restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses portées à la connaissance de la Société en application de l'article L. 233-11 du Code de commerce

Voir la [section 6.4.3](#) du Document de Référence

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

Voir la [section 6.4.1](#) du Document de Référence

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

Néant

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

Néant

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

Néant

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

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

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

L'Assemblée Générale de la Société du 24 juin 2016 a autorisé le Conseil d'administration à :

- émettre des actions par voie d'augmentations de capital en application des résolutions n° 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 et 25 de l'Assemblée Générale Mixte du 24 juin 2016 (voir la [section 6.3.5](#) 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).

Accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société

- Les caractéristiques des plans de BSA/BSPCE contiennent des modalités d'exercice anticipé, sous certaines conditions, en cas de changement de contrôle de la Société.
- Le remboursement anticipé de l'Avance Remboursable du projet TEDAC pourra être exigé par OSEO, notamment dans l'hypothèse d'une cession de contrôle de la Société.
- La résiliation anticipée de l'accord avec le Groupe TEVA pourra être demandée par une partie dans l'hypothèse d'une cession de contrôle de l'autre partie.
- Voir également la section ci-dessous concernant les indemnités en cas de changement de contrôle pour les dirigeants mandataires sociaux et les salariés.

Accords prévoyant des indemnités pour les membres du Conseil d'administration ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle ou sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique

Conformément à la loi « TEPA » et au Code de gouvernement d'entreprise Middlenext, les 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 ; ou
- Monsieur Jérôme Bailly :

- est licencié, sous réserve d'une faute grave ou lourde,
- bénéficie d'une rupture conventionnelle homologuée de son contrat de travail que l'initiative soit celle de la Société ou du salarié ;
- démissionne, à condition que cette démission résulte d'une rétrogradation par la Société, par son acquéreur ou par l'une de ses filiales ou d'un refus de sa part d'une proposition d'emploi avec moins de responsabilités et/ou moins de rémunération par rapport à l'emploi exercé avant le changement de contrôle ;

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

Les décisions du Conseil d'administration du 31 août 2015 prises dans le cadre de la procédure des conventions et engagements réglementés prévue par la loi « TEPA » ont été publiées dans leur intégralité sur le site Internet de la Société. Les engagements seront approuvés par l'Assemblée Générale des actionnaires dans le cadre d'une résolution spécifique relative à chacun des dirigeants mandataires sociaux.

Le Conseil d'administration a décidé que le versement des indemnités de départ et des indemnités en cas de changement de contrôle était subordonné au respect, dûment constaté par le Conseil d'administration au moment ou après la cessation des fonctions, de conditions liées aux performances de l'intéressé appréciées au regard de celles de la Société, définies à ce jour comme suit :

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

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

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.

4.2 Rapport du Président sur le contrôle Interne

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

Lors de sa séance du 6 mai 2013, le Conseil d'administration s'est doté d'un règlement intérieur dont la dernière mise à jour date du 1^{er} mars 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.

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

Le Code MiddleNext peut être consulté sur le site suivant :

http://www.middlenext.com/IMG/pdf/2016_CodeMiddlenext-PDF_Version_Finale.pdf

La Société suit les recommandations du Code MiddleNext.

A.1 Composition du conseil :

Se référer également à la [section 4.1.1.1.1](#) 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.

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 2016, le Conseil d'administration de la Société est composé de quatre hommes et deux femmes, soit une proportion de femmes supérieure à 20 % des membres du Conseil d'administration tel que préconisait cette loi à l'issue de la première assemblée générale ordinaire qui suivait le 1^{er} janvier 2014. La nomination provisoire d'Allene M. Diaz comme administrateur par le Conseil d'administration du 8 janvier 2017 qui sera ratifiée par la plus prochaine assemblée générale portera la proportion de femmes au Conseil d'administration à 43 %, en conformité avec les nouvelles exigences légales applicables à compter du 1^{er} janvier 2017.

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 (sous réserve de ratification par la plus prochaine assemblée générale) 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 4.1.1](#) du Document de Référence.

Lors de l'Assemblée Générale Mixte de la Société du 24 juin 2016, le montant global annuel des jetons de présence alloués aux administrateurs a été fixé à 240 000 euros et ce, pour l'exercice en cours.

Les Conseils d'administration du 24 juin 2016 et du 8 janvier 2017 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 2016, conformément aux recommandations du Comité des Rémunérations.

A.2 Fréquence des réunions

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

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2016, le Conseil d'administration s'est réuni treize fois, le 10 janvier, le 19 février, le 23 mars, le 6 mai, les 2 et 24 juin, le 5 septembre, le 3 octobre, les 2, 11 et 13 novembre et les 6 et 7 décembre.

Le nombre de réunion du Conseil d'administration au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2016 est conforme à la recommandation du Code MiddleNext qui prévoit un minimum de quatre réunions annuelles.

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

Le taux de présence des membres du Conseil d'administration au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2016 a été de 88 % (le taux était de 91 % au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015).

A.3 Convocations des administrateurs

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

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

A.4 Information des administrateurs

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

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

A.5 Tenue des réunions

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

A.6 Décisions adoptées

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

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

A.7 Procès-verbaux des réunions

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

A.8 Evaluation du Conseil d'administration

Le Président invite, une fois par an, les administrateurs à s'exprimer sur le fonctionnement et sur la préparation des travaux du Conseil. Lors du Conseil d'administration du 2 novembre 2016, le Président a invité les membres du Comité des Rémunérations et Nomination à émettre un avis motivé sur ces sujets. Sur la base de cet avis, les administrateurs se sont exprimés le 11 novembre 2016.

A.9 Plan de succession du dirigeant

Le Conseil d'administration aborde ou suit le sujet de la succession du dirigeant en exercice et éventuellement d'autres personnes clés en l'inscrivant régulièrement à son ordre du jour.

A.10 Comités spécialisés

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

Dans ce cadre, ont été constitués, en 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 1^{er} mars 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 et au maximum dix membres. Les membres sont désignés à titre personnel par le Conseil d'administration en fonction de leur expérience et ne peuvent se faire représenter. Les Comités peuvent être exclusivement composés d'administrateurs ou bien comporter des personnalités extérieures. La composition de ces Comités peut être modifiée à tout moment par décision du Conseil d'administration.

La durée du mandat des membres des Comités coïncide avec celle de leur mandat d'administrateurs lorsqu'ils en font partie. Le mandat de membre du Comité peut faire l'objet d'un renouvellement en même temps que celui d'administrateur.

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.

A.10.1 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 2016 le Comité d'audit s'est réuni cinq fois le 15 février, le 21 mars, le 4 mai, le 2 septembre et le 28 octobre.

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

- d'examiner les comptes sociaux et consolidés annuels et semestriels ;
- de valider la pertinence des choix et méthodes comptables ;
- de contrôler la pertinence des informations financières publiées par la Société ;
- de s'assurer de la mise en place des procédures de contrôle interne ;
- de vérifier le bon fonctionnement du contrôle interne avec le concours de l'audit qualité interne ;
- d'examiner le programme des travaux des audits internes et externes ;
- d'examiner tout sujet susceptible d'avoir une incidence significative, financière et comptable ;
- d'examiner l'état des contentieux importants ;
- d'examiner les risques et engagements hors bilan ;
- d'examiner la pertinence des procédures de suivi des risques ;
- d'examiner les éventuelles conventions réglementées ;

- de piloter la sélection des commissaires aux comptes, leur rémunération et s’assurer de leur indépendance ;
- de veiller à la bonne exécution de la mission des commissaires aux comptes ;
- de fixer les règles de recours aux commissaires aux comptes pour les travaux autres que le contrôle des comptes et en vérifier la bonne exécution.

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

A ce jour, les membres du Comité d’audit sont :

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

L’expérience des membres du Comité d’audit est présentée dans la [section 4.1.1.1.4](#) 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 2016 ;
- Les comptes semestriels et le rapport financier semestriel.

A.10.2 Comité des Rémunérations et de Nomination

Le Comité des Rémunérations et de Nomination 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 indépendant²⁸.

Au cours de l’exercice clos au 31 décembre 2016, le Comité des Rémunérations et de Nomination s’est réuni trois fois le 8 janvier, le 2 juin et le 5 septembre.

L’expérience des membres du Comité des Rémunérations et de Nomination est présentée dans la [section 4.1.1.1.4](#) du Document de Référence.

²⁸ Administrateur provisoire depuis le 8 janvier 2017, sous réserve de ratification par la prochaine assemblée générale.

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

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

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.

A.10.3 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 indépendant²⁹.

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2016, le Comité de Stratégie Clinique ne s'est pas réuni car il a été créé le 1^{er} mars 2017, jour de sa première réunion.

L'expérience des membres du Comité de Stratégie Clinique est présentée dans la [section 4.1.1.1.4](#) 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

²⁹ Administrateur provisoire depuis le 8 janvier 2017, sous réserve de ratification par la prochaine assemblée générale.

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.

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

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

Référentiel

La Société s'appuie sur 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,

B.2 Gestion des risques

Objectifs :

- Favoriser l'atteinte des objectifs de la Société (*voir également ci-après la [section B.4](#)*) ;
- Analyser et traiter les risques identifiés à ce jour par la Société et présentés au [chapitre 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 Production, ainsi que sur ;
 - la sécurité physique et des systèmes d'informations et ;
 - les actifs et la réputation de la Société.
- Une procédure de management du risque encadrant notamment :
 - le rôle du département Assurance-Qualité et du Pharmacien Responsable ;
 - le pilotage du dispositif, notamment via la Direction et le département Assurance Qualité.

- une communication adéquate en vue de sa mise en œuvre par les acteurs externes comme internes.

B.3 Le contrôle interne

Objectifs du contrôle interne :

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

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

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

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

Composantes du dispositif :

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

Le dispositif de contrôle interne prévoit :

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

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

B.4.1 Système Qualité

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

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

Pour mener à bien cette politique, la Société s'appuie sur son système qualité existant.

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

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

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

B.4.2 L'information financière

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

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

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

Le comité exécutif :

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

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

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

Les membres du Comité exécutif sont :

- M. Gil BEYEN, Président Directeur Général ;
- Mme Iman EL HARIRY, Directrice Médicale ;
- M. Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué et Directeur des Opérations Pharmaceutiques ;
- M. Eric SOYER, Directeur Financier et Directeur des Opérations ;
- M. Alexander SCHEER, Directeur Scientifique ;
- M. Jean-Sébastien CLEIFTIE, Directeur *Business Development*.

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.

B.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.

4.2.3 Pouvoirs du directeur général

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

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

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

Se référer également à la [section 4.1.1.1.2](#) du Document de Référence « Composition de la Direction Générale ».

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

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

Les informations visées à l'article L. 225-100-3 du Code de commerce (concernant les éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique ayant pour cible la Société) figurent dans la [section 4.1.3](#) du Document de Référence.

4.3 Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du Président

ERYTECH PHARMA

S.A. au capital de 873.265 euros

60 avenue Rockefeller

69008 LYON

RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES,
ETABLI EN APPLICATION DE L'ARTICLE L.225-235
DU CODE DE COMMERCE SUR LE RAPPORT DU PRESIDENT
DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
DE LA SOCIETE ERYTECH PHARMA S.A.
EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2016

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société ERYTECH Pharma S.A. et en application des dispositions de l'article L.225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le Président de votre société conformément aux dispositions de l'article L.225-37 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Il appartient au Président d'établir et de soumettre à l'approbation du conseil d'administration un rapport rendant compte des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place au sein de la société et donnant les autres informations requises par l'article L.225-37 du Code de commerce relatives notamment au dispositif en matière de gouvernement d'entreprise.

Il nous appartient :

- de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du Président, concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et
- d'attester que ce rapport comporte les autres informations requises par l'article L.225-37 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

Nous avons effectué nos travaux conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France.

1. Informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

Les normes d'exercice professionnel requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du Président. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du Président ainsi que de la documentation existante ;
- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et de la documentation existante ;
- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du Président.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques de la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du Président du conseil d'administration, établi en application des dispositions de l'article L.225-37 du Code de commerce.

2. Autres informations

Nous attestons que le rapport du Président du conseil d'administration comporte les autres informations requises à l'article L.225-37 du Code de commerce.

Les commissaires aux comptes

Lyon, le 28 mars 2017

Pour KPMG Audit, département de KPMG S.A.

Pour RSM Rhône Alpes

Sara RIGHENZI DE VILLERS

Gaël DHALLUIN

Associée

Associé

4.4 Rémunérations et avantages

4.4.1 Rapport sur la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux

Le présent rapport, joint au rapport mentionné aux articles L.225-100 et L.225-102, est établi en application des dispositions de l'article L.225-37-2 du Code de commerce.

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 président, Directeurs Généraux, Directeurs Généraux Délégués en raison de leur mandat et présente le projet de résolution établis par le Conseil d'administration en vue de l'Assemblée Générale ordinaire annuelle portant sur l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Sur la base d'un rapport émis par le Conseil d'administration, il sera proposé à chaque Assemblée Générale à partir de l'Assemblée Générale de l'exercice clos le 31 décembre 2017 de voter la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice suivant.

Si l'Assemblée Générale du 27 juin 2017 n'approuve pas la résolution adoptant la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux, la rémunération sera déterminée conformément à la rémunération attribuée au titre de l'exercice précédent ou en l'absence de rémunération attribuée au titre de l'exercice précédent, conformément aux pratiques existantes au sein de la Société.

Conformément à l'article L.225-37-2 du Code de commerce, le versement des éléments de rémunération variables et exceptionnels à partir de l'exercice clos le 31 décembre 2017 sera conditionné à l'approbation par une assemblée générale ordinaire des éléments de rémunération des personnes concernées dans les conditions prévues à l'article L.225-100 du Code de commerce.

4.4.1.1 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 Nomination, dont le rôle, le fonctionnement et les attributions sont rappelés dans le Rapport du Président sur le contrôle interne, se réunit au moins une fois par an avant le Conseil d'administration qui procède à l'examen des rémunérations fixes, variables, 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 des projets de résolution relatifs aux questions relevant de son domaine de compétence.

Sur proposition du Comité des Rémunérations et de Nomination, le Conseil d'administration arrête la politique de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux et les rémunérations de chacun d'eux. Cette politique porte de façon exhaustive sur les rémunérations fixes, variables et exceptionnelles auxquelles s'ajoutent des 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 en adéquation avec l'intérêt général de la Société.

Les travaux du Comité des Rémunérations et de Nomination consistent à cet effet à procéder à une étude de marché en considération du poste occupé par le dirigeant et du marché de référence. 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 Nomination et le Conseil d'administration opèrent donc un juste équilibre entre l'intérêt général de l'entreprise, les pratiques du marché et la motivation des mandataires sociaux dirigeants.

Les éléments de rémunérations fixes et variables ainsi que les avantages consentis aux dirigeants mandataires sociaux en raison de leur mandat sont publiés et détaillés dans le rapport financier annuel de la Société (*se référer à la [table de concordance](#), en annexe T*).

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

La rémunération totale des dirigeants mandataires sociaux se compose d'une part fixe accompagnée d'éléments variables, d'attribution d'actions gratuites sous conditions de performance et d'autres avantages détaillés ci-après.

a. Éléments fixes de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux

Le Conseil d'administration arrête la partie fixe de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux, pour une période de douze mois sur la base des responsabilités assumées et des pratiques de marché.

b. Éléments variables 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 raison de leur mandat sur la base de critères quantitatifs financiers et qualitatifs en lien avec les objectifs et projets de la Société communiqués aux investisseurs. Ces critères sont définis de manière précise par le Conseil d'administration mais sont néanmoins tenus secrets pour des raisons de confidentialité. A titre d'exemple et de manière non limitative, les conditions de performance qui pourront être retenues seraient l'obtention de l'AMM, 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 clos.

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. A compter de l'exercice clos du 31 décembre 2017, les parts variables allouées au titre d'un exercice seront donc liquidées et versées lors de l'exercice suivant sous réserve d'approbation par l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle.

La part variable correspondant à cette rémunération variable est comprise entre 25 % et 50 % de la rémunération annuelle fixe des dirigeants mandataires sociaux.

c. Attribution d'actions gratuites

Politique d'attribution

Le Conseil d'administration du 3 octobre 2016 a décidé, sur proposition du Comité des Rémunérations, d'attribuer aux dirigeants mandataires sociaux des actions gratuites.

Politique d'acquisition

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

Le Conseil d'administration a déterminé les modalités de satisfaction de l'obligation de conservation des actions en décidant que 10 % des actions attribuées gratuitement aux mandataires sociaux en raison de leur mandat soient incessibles jusqu'à la cessation des fonctions de dirigeant mandataire social de la Société.

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'excède 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 :

- Pour les indemnités de départ, à la [section 4.5.2.1](#) du Document de référence,
- Pour les indemnités de départ en cas de changement de contrôle, à la [section 4.1.3](#) 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 supplémentaires

Le Conseil d'administration a approuvé la souscription à un régime de retraite supplémentaires au profit des dirigeants mandataires sociaux. La Société a souscrit auprès d'AXA à un régime de retraite supplémentaire à cotisations définies, dans le cadre d'un contrat de retraite collective. L'investissement des comptes individuels est 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 (*se référer à [la section 4.4.2 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'assurance couvrant la responsabilité civile des dirigeants mandataires sociaux. Le détail de ces avantages en nature figure au [Tableau n° 2](#) de la section 4.4.2 du Document de référence.

4.4.1.3 Proposition de résolution à l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle du 27 juin 2017

Approbation des éléments de la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux

« L'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'administration sur la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux établie en application de l'article L.225-37-2 du Code de commerce, approuve la politique de rémunération telle que présentée dans ce rapport.»

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

L'information est établie en se référant au Code de gouvernement d'entreprise Middlenext et validé en tant que code de référence par l'AMF.

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

Les fonctions exercées à ce jour par les personnes indiquées ci-dessous sont détaillées dans la [section 4.1.1](#) « Organes d'administration et de direction » du Document de Référence.

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

	Exercice 2016	Exercice 2015
Gil BEYEN – Président Directeur Général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	325 299€	414 037€
Valorisation des options et bons attribués au cours de l'exercice (détaillés aux tableaux 4, 8 et à la section 4.4.4 du Document de référence)		0 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)	192 491 €	
TOTAL	517 790 €	414 037 €
Yann GODFRIN – Directeur Général Délégué (*)		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	10 503 €	308 852 €
Valorisation des options et bons attribués au cours de l'exercice (détaillés aux tableaux 4, 8 et à la section 4.4.4 du Document de référence)	0 €	0 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)		
TOTAL	10 503 €	308 852 €
Jérôme BAILLY – Directeur Général Délégué		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	164 470 €	102 163 €
Valorisation des options et bons attribués au cours de l'exercice (détaillés aux tableaux 4, 8 et à la section 4.4.4 du Document de référence)	159 487 €	55 118 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)	96 259 €	
TOTAL	464 273 €	157 281 €

(*) Yann Godfrin a démissionné de ses fonctions le 18 janvier 2016

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

Gil BEYEN	Exercice 2016		Exercice 2015	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
rémunération fixe ⁽¹⁾	276 000 €	276 000 €	270 000 €	270 000 €
rémunération variable ^{(1) (2)}	41 400 €	135 000 €	135 000 €	
rémunération exceptionnelle ^{(1) (4)}				
jetons de présence				
avantages en nature ⁽³⁾	7 899 €	7 899 €	9 037 €	9 037 €
TOTAL	325 299€	418 899 €	414 037 €	279 037 €
Yann GODFRIN (*)	Exercice 2016		Exercice 2015	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
rémunération fixe ⁽¹⁾	9 140 €	9 140 €	200 000 €	200 000 €
rémunération variable ^{(1) (2)}	0 €	100 000 €	100 000 €	
rémunération exceptionnelle ^{(1) (4)}				
jetons de présence				
avantages en nature ⁽³⁾	1 363 €	1 363 €	8 852 €	8 852 €
TOTAL	10 503 €	110 503 €	308 852 €	208 852 €
Jérôme BAILLY	Exercice 2016		Exercice 2015	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
rémunération fixe ⁽¹⁾	130 000 €	130 000 €	90 000 €	90 000 €
rémunération variable ^{(1) (2)}	9750€	9 000 €	9 000 €	
rémunération exceptionnelle ^{(1) (4)}	21 000 €	21 000 €		
jetons de présence				
avantages en nature ⁽³⁾	3 720 €	3 720 €	3 163 €	3 163 €
TOTAL	164 470 €	163 720 €	102 163 €	93 163 €

(*) Yann Godfrin a démissionné de ses fonctions le 18 janvier 2016

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

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

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

(4) Les avantages en natures sont constitués de la location d'un véhicule

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 2016	Montants versés au cours de l'exercice 2015
Luc DOCHEZ		
Jetons de présence	28 000 €	25 671 €
Autres rémunérations ⁽¹⁾	39 690 €	251 857 €
GALENOS sprl		
Jetons de présence	46 000 €	38 000 €
Autres rémunérations ⁽¹⁾	39 690 €	335 208 €
Philippe ARCHINARD		
Jetons de présence	46 000 €	40 000 €
Autres rémunérations ⁽¹⁾	39 690 €	335 208 €
Martine ORTIN GEORGE		
Jetons de présence	30 000 €	32 000 €
Autres rémunérations ⁽¹⁾	39 690 €	335 208 €
Hilde WINDELS		
Jetons de présence	34 000 €	36 000 €
Autres rémunérations ⁽¹⁾	39 690 €	335 208 €
TOTAL	382 450 €	1 764 360 €

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

Tableau n° 4 : Options de souscription ou d'achat d'actions attribués durant l'exercice 2016 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 durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social

Non applicable.

Tableau n° 6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social

<i>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)</i>	<i>N° et date du plan</i>	<i>Nombre d'actions attribuées durant l'exercice</i>	<i>Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés</i>	<i>Date d'acquisition</i>	<i>Date de disponibilité</i>	<i>Conditions de performance</i>
Gil BEYEN	N° : AGA 2016 Date : 03 octobre 2016	21 999 actions divisé en trois tranches de 7 333 actions chacune	192 491 € selon la méthode de valorisation de Monte-Carlo	Tranche 1 : 03.10.2017 Tranche 2 : 03.10.2018 Tranche 3 : 03.10.2019	Tranche 1 : 03.10.2018 Tranche 2 : 03.10.2018 Tranche 3 : 03.10.2019	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	N° : AGA 2016 Date : 03 octobre 2016	11 001 actions divisé en trois tranches de 3 667 actions chacune	96 259 € selon la méthode de valorisation de Monte-Carlo	Tranche 1 : 03.10.2017 Tranche 2 : 03.10.2018 Tranche 3 : 03.10.2019	Tranche 1 : 03.10.2018 Tranche 2 : 03.10.2018 Tranche 3 : 03.10.2019	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		33 000 divisé en trois tranches de 11 000 actions chacune				

Tableau n° 7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social

Non applicable

Tableau n° 8 : Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions et d'actions et des autres instruments financiers donnant accès au capital (bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« BSPCE »), bons de souscription d'actions (« BSA ») et attributions gratuites d'actions))

Types de titres	BSPCE ₂₀₁₂	BSA ₂₀₁₂	BSPCE ₂₀₁₄	BSA ₂₀₁₄	BSA ₂₀₁₆	SOP ₂₀₁₆	AGA ₂₀₁₆
Nombre de titres que la société est autorisée à émettre	33 787	11 263	19 500	3 000			350 000
Nombre maximal de titres attribués non encore exercés ou non encore acquis	17 291	4 018	18 215	3 000	45 000	44 499	111 261
Nombre de titres attribués	33 787	10 760	18 500 ⁽²⁾	3 000	45 000	44 499	111 261
Date de l'Assemblée Générale		21-mai-12		02-avr-13			24-juin-16
Prix de souscription des titres							0.00 euro
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite		7,362 euros		12,25 euros		18,52 euros	Non applicable
Date limite d'exercice des titres		20-mai-20		22-janv-24	03-oct-21	03-oct-26	Non applicable
Parité	1 bon pour 10 actions			1 bon pour 1 action 1 option pour 1 action			
Conditions générales d'exercice ou conditions de performance	<p>En cas de survenance d'une opération ferme et définitive de première cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché boursier réglementé ou non, français ou de l'Union européenne ou une bourse de valeurs étrangères, les titulaires de bons ne pourront exercer leurs bons :</p> <p>i. qu'en en une seule fois ou</p> <p>ii. en plusieurs fois dans les limites de deux fois par an et d'au moins 100 bons.</p> <p>En cas de survenance de l'une des opérations suivantes :</p> <p>i. acceptation par les actionnaires représentant soixante six virgule soixante sept pour cent (66,67 %) au moins des</p>		<p>Les BSPCE₂₀₁₄ pourront être exercés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en une seule fois ou ; - sauf en cas d'opération de M&A, au maximum quatre (4) fois par an, et pour l'exercice d'un minimum de cinquante (50) BSPCE₂₀₁₄. <p>Par exception, la possibilité d'un exercice anticipé a été prévu en cas de (i) changement de contrôle au sens de l'article L. 233-3, 1° du Code de commerce ou de (ii) fusion-absorption de la Société, et</p> 		<p>En ce qui concerne les BSA₂₀₁₆, 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</p>		<p>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</p>

Types de titres	BSPCE ₂₀₁₂	BSA ₂₀₁₂	BSPCE ₂₀₁₄	BSA ₂₀₁₄	BSA ₂₀₁₆	SOP ₂₀₁₆	AGA ₂₀₁₆
	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.		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.		consultant conclu avec la Société ou l'une de ses filiales, au jour de l'exercice des bons.		
Nombre d'actions émises ou acquises	164 960	67 420	1 950	-	-	-	-
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être émises relatives aux titres attribués non exercés⁽¹⁾ ou aux actions non encore acquises	172 910	40 180	182 150	30 000	45 000	44 499	111 261
<i>Dont le nombre maximal d'actions pouvant être exercés par :</i>							
<i>Yann GODFRIN⁽²⁾</i>	-	-	20 000	-	-	-	-
<i>Jérôme BAILLY</i>	4 400	-	24 000	-	-	-	11 001
<i>Gil BEYEN</i>	78 630	-	60 000	-	-	-	21 999
Dilution maximale en actions et % issue de l'exercice des titres	626 000 actions soit une dilution maximale d'environ 7,17 % ⁽³⁾						

⁽¹⁾ Post division de la valeur nominale des actions de la Société

⁽²⁾ Suite à sa démission au 18 janvier 2016, 10.000 actions issues de 1.000 BSPCE₂₀₁₄ sont devenues caduques à l'encontre de Monsieur Yann GODFRIN.

⁽³⁾ Sur la base de l'exercice de tous les instruments dilutifs attribués et non encore exercés ou aux actions non encore acquises, (à savoir les BSA, BSPCE, Stock-Options et actions gratuites) et d'un capital social de 873 264,80€

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 SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES PAR CES DERNIERS	Nombre total d'options et bons attribués / d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré	PlanBSPCE ₂₀₁₄	PlanBSA 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)	3 920	n.a.	1 920	2 000
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	0	n.a.	0	0

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

INFORMATION SUR LES ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT	
	<i>Plan « AGA 2016 »</i>
Date d'assemblée	Assemblée Générale Mixte du 24 juin 2016
Date du Conseil d'administration	Conseil d'administration et décision du Président Directeur Général du 3 octobre 2016
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	111.261
<i>dont le nombre attribuées aux mandataires sociaux</i>	
	<i>Gil BEYEN</i>
	21.999
	<i>Jérôme BAILLY</i>
	11.001
Date d'acquisition des actions ¹	Tranche 1 : 03.10.2017 Tranche 2 : 03.10.2018 Tranche 3 : 03.10.2019
Date de fin de période de conservation	Tranche 1 : 03.10.2018 Tranche 2 : 03.10.2018 Tranche 3 : 03.10.2019
Nombre d'actions souscrites ² au 26 mars 2017	0
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques	0
Actions attribuées gratuitement restantes en fin d'exercice	111.261

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.

²Actions attribuées, souscrites et acquises

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

Dirigeants Mandataires Sociaux	Contrat de Travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions		Indemnité relatives à une clause de non concurrence	
	Oui (1)	Non	Oui (2)	Non	Oui (3)	Non	Oui(4)	Non
Gil BEYEN Président Directeur Général Début de mandat : avril 2013 Fin de mandat : AGO 2019		X	X		X			X
Yann GODFRIN Directeur Général Délégué Début de mandat : novembre 2004 Fin de mandat : 17 janvier 2016		X	X		X ⁽⁵⁾			X
Jérôme BAILLY Directeur Général Délégué Début de mandat : décembre 2012 Fin de mandat : AGO 2019	X		X		X		X	

(1) Mr Jérôme Bailly bénéficiait d'un contrat de travail depuis le 15 novembre 2011 avant sa première nomination du 21 décembre 2012 en qualité de mandataire social. Il a été considéré, par le Conseil de Surveillance puis par le Conseil d'administration, de maintenir ce contrat de travail après les dites-nominations dans la mesure où ce contrat couvre des missions distinctes de son mandat de Pharmacien Responsable, missions au titre desquelles il est soumis à un 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 07/03/2017 à 65 ans (hors option) pour :

- Jérôme Bailly : 15 275€
- Gil Beyen : 5201€

(3) Indemnité d'un montant égal à un an de rémunération uniquement pour Messieurs Beyen et Bailly (se référer à la [section 4.1.2.4](#) 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 Pharma pendant 18 mois.

Par ailleurs, les dirigeants mandataires sociaux bénéficient également d'un régime complémentaire de frais de santé et de prévoyance et de l'intéressement (voir également les [sections 3.2.3.4](#) et [4.5.2](#) du Document de Référence).

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

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

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

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

Le tableau ci-dessous indique les bons ayant été attribués durant l’exercice 2016 à chaque dirigeant mandataire social par la Société :

Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Valorisation des bons selon la méthode retenue pour les comptes IFRS	Nombre de bons attribués durant l’exercice	Prix d’exercice par action nouvelle souscrite	Période d’exercice
Jérôme Bailly	BSPCE ₂₀₁₄ 22/01/2014	Juste valeur (Black & Scholes) IFRS 2	1 600	12,25 €	Caducité au 22/01/2024

Le tableau ci-dessous indique les bons ayant été exercés durant l’exercice 2016 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	144 bons soit 1 440 actions	73,62 € par bon soit 7,362 € par action
TOTAL		144 bons soit 1 440 actions	73,62 € par bon soit 7,362 € par action

Les BSA ou BSPCE octroyées aux mandataires sociaux ou dirigeants mandataires sociaux font l’objet d’un recensement précis dans la [section 3.2.3.2](#) du Document de Référence.

4.4.5 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 2016, 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 01 février 2016, M. Philippe ARCHINARD, administrateur de la Société, a exercé 717 bons correspondant à 7 170 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 73,62 euros par bon ;
- le 31 mars 2016, Monsieur Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué, a cédé 240 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 26,58 euros ;

- le 08 avril 2016, Monsieur Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué, a cédé 240 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 27,01 euros ;
- le 19 mai 2016, la société GALENOS Sprl, administrateur, a exercé 500 bons correspondant à 5 000 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 73,62 euros par bon ;
- le 26 mai 2016, la société GALENOS Sprl, administrateur, a cédé 5 000 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 23,01 euros ;
- le 11 octobre 2016, Monsieur Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué, a :
 - exercé 144 bons correspondant à 1 440 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 73,62 euros par bon ;
 - cédé 1.440 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 17,2197 euros.
- le 01 décembre 2016, M. Philippe ARCHINARD, administrateur de la Société, a cédé 4.870 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 12,4007 euros ;

Depuis le 31 décembre 2016, 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.

4.5 Opérations avec des apparentés

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 2016, ont autorisé, les Conseil d'administration en date du :

- 08 janvier 2017:
 - 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.
- 1^{er} mars 2017 :
 - l'accompagnement pour la gestion des titres de Madame Allene M. DIAZ ; administrateur (sous réserve de ratification par la plus prochaine assemblée générale),
 - la prise en charge d'un Executive MBA en faveur de Monsieur Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué de la Société.

L'annexe des comptes consolidés en normes IFRS détaille les parties liées au [paragraphe 7.12](#) de la section 5.3 du présent document.

4.5.1 Opérations intra-groupe

4.5.1.1 Convention de trésorerie

Durant l'exercice clos le 31 décembre 2016, la Société n'a conclu aucune nouvelle convention de trésorerie avec sa filiale ERYTECH Pharma Inc.

4.5.1.2 Convention inter-compagnie

Durant l'exercice clos le 31 décembre 2016, la Société n'a conclu aucune nouvelle convention de prestation de services avec la-dite filiale.

4.5.2 Opérations avec les apparentés

4.5.2.1 Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées – Exercice clos le 31 décembre 2016

ERYTECH PHARMA
S.A. au capital de 873.265 euros
60 avenue Rockefeller
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 2016

Aux actionnaires,

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

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé, ni à rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. Il vous appartient, selon les termes de l'article R.225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

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

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

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

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS AUTORISES AU COURS DE L'EXERCICE ECOULE

En application de l'article L.225-38 et suivant du code de commerce, nous avons été avisés des conventions et engagements suivants qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre conseil d'administration.

A - Avec 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 2016. Cette convention a été autorisée par le Conseil d'administration du 10 janvier 2016.

Modalités :

La rémunération brute versée au cours de l'exercice 2016, part variable incluse, s'est élevée à 164 256,39 €.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

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

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 2016 s'est élevé à 70 €.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

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

Une meilleure sensibilisation au respect des règles applicables aux ordres de marché.

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 supportée au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

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

B - Avec Monsieur Gil BEYENPersonne concernée :

- ❖ Monsieur Gil BEYEN, Président Directeur Général 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 Gil BEYEN autorisé par le Conseil d'administration du 6 mai 2016.

Modalités :

Le coût du contrat pour l'exercice 2016 s'est élevé à 70 €.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

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

Une meilleure sensibilisation au respect des règles applicables aux ordres de marché.

b - 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 :

Le coût du contrat pour l'exercice 2016 s'est élevé à 2 000,00 € HT.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

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

Une meilleure sensibilisation au respect des règles applicables aux ordres de marché.

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 2016 s'est élevé à 70 €.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

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

Une meilleure sensibilisation au respect des règles applicables aux ordres de marché.

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 2016 s'est élevé à 70 €.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

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

Une meilleure sensibilisation au respect des règles applicables aux ordres de marché.

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 2016 s'est élevé à 70 €.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

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

Une meilleure sensibilisation au respect des règles applicables aux ordres de marché.

F - Avec Madame Hilde WINDELS

Personne concernée :

- ❖ Madame Hilde WINDELS, 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 2016 s'est élevé à 70 €.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

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

Une meilleure sensibilisation au respect des règles applicables aux ordres de marché.

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 2016 s'est élevé à 70 €.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

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

Une meilleure sensibilisation au respect des règles applicables aux ordres de marché.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS AUTORISES DEPUIS LA CLOTURE

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

A - Avec Monsieur Jérôme BAILLY

Personne concernée :

- ❖ Monsieur 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 mensuelle fixe brute de Monsieur Jérôme BAILLY est fixée à 13 333 €.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

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

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 2016 s'est élevé à 70 €.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

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

Une meilleure sensibilisation au respect des règles applicables aux ordres de marché.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS NON AUTORISES PREALABLEMENT

En application des articles L. 225-42 et L. 823-12 du code de commerce, nous vous signalons que les conventions et engagements suivants n'ont pas fait l'objet d'une autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Il nous appartient de vous communiquer les circonstances en raison desquelles la procédure d'autorisation n'a pas été suivie.

A - Avec Monsieur Jérôme BAILLY

Personne concernée :

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

Convention de formation :

Nature et objet :

Convention de formation au bénéfice de Monsieur Jérôme BAILLY.

Modalités :

Le coût total de la formation pour la société est de 9 110 €, dont 811 € de charge au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2016 une charge de 811 € a été constatée. Le coût total après déduction de la subvention est de 9 110 €.

Votre société a estimé que cette convention relevait de l'article L. 225-39 du Code de commerce et, en conséquence, que la procédure d'autorisation préalable prévue à l'article L 225-38 de ce Code ne lui était pas applicable.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS DEJA APPROUVES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article R.225-31 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

A - Avec Monsieur Yann GODFRIN

Personne concernée :

Monsieur Yann Godfrin, Directeur Général Délégué de la Société

a - Indemnité de départ :

Nature et objet :

Indemnité de départ, autorisée par le Conseil d'Administration du 24 mai 2013 en cas :

- d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par l'intéressé),
- de révocation (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation).

Monsieur Yann GODFRIN pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçues au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat.

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

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

Modalités :

Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2016.

Monsieur Yann GODFRIN a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 17 janvier 2016.

b - Intéressement :

Nature et objet : Intéressement

Modalités :

Le 29 novembre 2013, la société a conclu un contrat d'intéressement pour la période du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2016. Le 22 décembre 2006 votre Conseil de Surveillance avait autorisé que Yann GODFRIN soit inclus dans un contrat d'intéressement futur. La charge d'intéressement supportée au titre de l'exercice 2016 est de 74 euros brut.

Monsieur Yann GODFRIN a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 17 janvier 2016.

c - Prestation d'assistance pour la gestion de titres (Société Générale Service Securities)

Nature et objet :

Contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit auprès de la Société Générale au profit de Monsieur Yann GODFRIN autorisé par le Conseil d'administration du 26 mars 2015.

Modalités :

Le coût du contrat pour l'exercice 2016 s'est élevé à 133,33 €.

Monsieur Yann GODFRIN a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 17 janvier 2016.

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 ce même Conseil d'administration.

Monsieur Yann GODFRIN percevra une indemnité forfaitaire égale à 12 fois sa rémunération mensuelle moyenne calculée sur la base des rémunérations perçues (rémunération variable comprise) pendant les 12 mois précédents son départ, si dans les 12 mois suivant le changement de contrôle de votre société, caractérisé par l'acquisition de plus de 50 % des droits de vote, Monsieur Yann GODFRIN :

- est 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 2016.

M Yann GODFRIN a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 17 janvier 2016.

B - Avec Monsieur Gil BEYENPersonne 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 2016.

b - Intéressement :

Nature et objet : Intéressement

Modalités :

Le 29 novembre 2013, la société a conclu un contrat d'intéressement pour la période du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2016. Le 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 2016 est de 626 euros brut.

c - Prestation d'assistance pour la gestion de titres (Société Générale Service Securities)

Nature et objet :

Contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit auprès de la Société Générale au profit de Monsieur Gil BEYEN autorisé par le Conseil d'administration du 26 mars 2015.

Modalités :

Le coût du contrat pour l'exercice 2016 s'est élevé à 133,33 €.

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 2016.

C - Avec Monsieur Jérôme BAILLY

Personne concernée :

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

a - Intéressement

Nature et objet : Intéressement

Modalités :

Le 29 novembre 2013, la société a conclu un contrat d'intéressement pour la période du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2016. Le 11 janvier 2015 votre Conseil d'administration a rappelé que les dirigeants, font partie des bénéficiaires de cet intéressement. La charge d'intéressement supportée au titre de l'exercice 2016 est de 626 euros brut.

b - 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 2016.

c - 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 2016.

E - Avec l'ensemble des Directeurs Généraux

Personnes concernées :

- ❖ Messieurs Gil BEYEN, Yann GODFRIN, Jérôme BAILLY.

a - Prestations et frais au bénéfice des Directeurs Généraux :

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 2016	Gil BEYEN	Jérôme BAILLY	Yann GODFRIN
Prévoyance professionnelle conventionnelle APGIS (PRC)	4 099	2 841	211
Prévoyance complémentaire (VIVENS)	1 205	1 205	57
Retraite supplémentaire (AXA)	7 723	7 723	729
Mise à disposition d'un véhicule de fonction et prise en charge de carburant	19 867	9 676	1 330
<i>Loyers supportés au cours de l'exercice</i>	<i>17 252</i>	<i>8 347</i>	<i>1 258</i>
<i>Montant du carburant pris en charge</i>	<i>2 616</i>	<i>1 329</i>	<i>72</i>
Total	32 894	21 445	2 327

Monsieur Yann GODFRIN a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 17 janvier 2016.

b - Prestations et frais au bénéfice des Directeurs Généraux :Nature et objet :

Autorisation par le Conseil d'Administration du 26 mars 2015 d'un abondement PEE et d'un abondement PERCO. Les conditions de l'abondement PEE et de l'abondement PERCO sont les mêmes que celles pratiquées pour l'ensemble des salariés.

❖ Modalités

Charges supportées sur l'exercice 2016	Gil BEYEN	Jérôme BAILLY	Yann GODFRIN
PEE	500	500	-
PERCO	500	500	-
Total	1 000	1 000	-

Monsieur Yann GODFRIN a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 17 janvier 2016.

Les commissaires aux comptes
Lyon, le 28 mars 2017

Pour KPMG Audit
Département de KPMG S.A.

Pour RSM Rhône Alpes

Sara RIGHENZI DE VILLERS
Associée

Gaël DHALLUIN
Associé

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

Erytech Pharma S.A.

Capital social : € 792 461

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

Aux actionnaires,

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

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé, ni à rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. Il vous appartient, selon les termes de l'article R.225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

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

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

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

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

A - Avec Jérôme BAILLY

Personne concernée :

- Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué de la Société.

a. **Rémunération**

Nature et objet :

Modification de la rémunération annuelle brute fixe dans le cadre du contrat de travail de Monsieur Jérôme Bailly à compter du 1er janvier 2016. Cette convention a été autorisée par votre Conseil d'Administration du 10 janvier 2016.

Modalités :

La rémunération annuelle fixe de Monsieur Jérôme BAILLY est fixée à 130 000 € payable sur douze mois. La rémunération brute versée au cours de l'exercice 2016, part variable incluse, s'est élevée à 164 256,39€.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

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

b. Indemnité de départ :Nature et objet :

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

Monsieur Jérôme BAILLY pourra prétendre à une indemnité de licenciement égale à 6 mois de salaire fixe, augmentée de 3 mois de salaire fixe supplémentaire par année de présence dans l'entreprise, dans la limite de 12 mois de salaire fixe, et sous réserve de dispositions conventionnelles plus favorables.

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

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

Modalités :

Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2016.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

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

c. Indemnité en cas de changement de contrôle :Nature et objet :

Indemnité en cas de changement de contrôle autorisée par le Conseil d'Administration du 31 août 2015.

Il est précisé que cette indemnité n'est pas cumulative avec la convention exposée précédemment

Monsieur Jérôme BAILLY percevra une indemnité forfaitaire égale à 12 fois sa rémunération mensuelle moyenne calculée sur la base des rémunérations perçues (rémunération variable comprise) pendant les 12 mois précédents son départ, si dans les 12 mois suivant le changement de contrôle de votre société, caractérisé par l'acquisition de plus de 50 % des droits de vote, Monsieur Jérôme BAILLY :

- est licencié, sous réserve d'une faute grave ou lourde bénéficie d'une rupture conventionnelle homologuée de son contrat de travail que l'initiative soit celle de la société ou du salarié,
- démissionne, à condition que cette démission résulte d'une rétrogradation par la Société, par son acquéreur ou par l'une de ses filiales ou d'un refus de sa part d'une proposition d'emploi avec moins de responsabilités et/ou moins de rémunération par rapport à l'emploi exercé avant le changement de contrôle.

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

Respect du budget de dépenses de la Société et

- Au moins l'une des deux conditions suivantes :
 - au moins un accord de collaboration ou de licence en cours ;
 - au moins un produit en phase active de développement clinique par la Société.

Modalités :

Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2016.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

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

B - Avec Yann GODFRIN

Personne concernée :

- Yann Godfrin, Directeur Général Délégué de la Société.

Indemnité en cas de changement de contrôle :

Nature et objet :

Indemnité en cas de changement de contrôle autorisée par le Conseil d'Administration du 31 août 2015.

Il est précisé que cette indemnité n'est pas cumulative avec la convention d'indemnité de départ autorisée par le Conseil d'administration du 24 mai 2013.

Monsieur Yann GODFRIN percevra une indemnité forfaitaire égale à 12 fois sa rémunération mensuelle moyenne calculée sur la base des rémunérations perçues (rémunération variable comprise) pendant les 12 mois précédents son départ, si dans les 12 mois suivant le changement de contrôle de votre société, caractérisé par l'acquisition de plus de 50 % des droits de vote, Monsieur Yann GODFRIN :

- est licencié, sous réserve d'une faute grave ou lourde bénéficie d'une rupture conventionnelle homologuée de son contrat de travail que l'initiative soit celle de la société ou du salarié,
- démissionne, à condition que cette démission résulte d'une rétrogradation par la Société, par son acquéreur ou par l'une de ses filiales ou d'un refus de sa part d'une proposition d'emploi avec moins de responsabilités et/ou moins de rémunération par rapport à l'emploi exercé avant le changement de contrôle.

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

- Respect du budget de dépenses de la Société et

- Au moins l'une des deux conditions suivantes :
 - au moins un accord de collaboration ou de licence en cours ;
 - au moins un produit en phase active de développement clinique par la Société.

Modalités :

Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2016.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

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

M Yann GODFRIN a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 17 janvier 2016, cette convention a pris fin le 17 janvier 2016.

C - Avec Gil BEYEN

Personne concernée :

- Gil BEYEN, Président Directeur Général de la Société.

Indemnité en cas de changement de contrôle :

Nature et objet :

Il est précisé que cette indemnité n'est pas cumulative avec la convention d'indemnité de départ autorisée par le Conseil d'administration du 24 mai 2013.

Monsieur Gil BEYEN percevra une indemnité forfaitaire égale à 12 fois sa rémunération mensuelle moyenne calculée sur la base des rémunérations perçues (rémunération variable comprise) pendant les 12 mois précédents son départ, si dans les 12 mois suivant le changement de contrôle de votre société, caractérisé par l'acquisition de plus de 50 % des droits de vote, Monsieur Gil BEYEN :

- est licencié, sous réserve d'une faute grave ou lourde bénéficie d'une rupture conventionnelle homologuée de son contrat de travail que l'initiative soit celle de la société ou du salarié,
- démissionne, à condition que cette démission résulte d'une rétrogradation par la Société, par son acquéreur ou par l'une de ses filiales ou d'un refus de sa part d'une proposition d'emploi avec moins de responsabilités et/ou moins de rémunération par rapport à l'emploi exercé avant le changement de contrôle.

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

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

Modalités :

Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2016.

Motif justifiant de son intérêt pour la société :

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

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS DEJA APPROUVES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article R.225-31 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

A - Avec Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU

Personne concernée :

- Pierre-Olivier GOINEAU, Directeur Général Délégué de la Société.

a - Indemnité de départ :

Nature et objet :

Indemnité de départ, autorisée par le Conseil d'Administration du 24 mai 2013 en cas :

- d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par l'intéressé),
- de révocation (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation).

Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçues au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat.

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

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

Modalités :

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

b - Intéressement :

Nature et objet : Intéressement

Modalités :

Le 29 novembre 2013, la société a conclu un contrat d'intéressement pour la période du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2016. Le 22 décembre 2006 votre Conseil de Surveillance avait autorisé que Pierre-Olivier GOINEAU soit inclus dans un contrat d'intéressement futur. La charge d'intéressement supportée au titre de l'exercice 2015 est de 357,23 euros brut.

a. Contrat de conseil de gestion de titres Carré VIP de la Société Générale Service Securities

Nature et objet :

Contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit auprès de la Société Générale au profit de Pierre-Olivier GOINEAU autorisé par le Conseil d'administration du 26 mars 2015.

Modalités :

Le coût du contrat VIP pour l'exercice 2015 s'est élevé à 200 €.

Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 11 janvier 2015.

B - Avec Monsieur Yann GODFRIN

Personne concernée :

Yann Godfrin, Directeur Général Délégué de la Société

a. Indemnité de départ :

Nature et objet :

Indemnité de départ, autorisée par le Conseil d'Administration du 24 mai 2013 en cas :

- d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par l'intéressé),
- de révocation (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation).

Monsieur Yann GODFRIN pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçues au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat.

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

- respect du budget de dépenses de la Société et,
- au moins l'une des deux conditions suivantes :

- un accord de collaboration ou de licence en cours,
- un produit en phase active de développement clinique par la Société.

Modalités :

Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2016 et cette convention a pris fin le 17 janvier 2016.

b. **Intéressement :**

Nature et objet : Intéressement

Modalités :

Le 29 novembre 2013, la société a conclu un contrat d'intéressement pour la période du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2016. Le 22 décembre 2006 votre Conseil de Surveillance avait autorisé que Yann GODFRIN soit inclus dans un contrat d'intéressement futur. La charge d'intéressement supportée au titre de l'exercice 2014 est de 1 825,92 euros brut.

b. **Contrat de conseil de gestion de titres Carré VIP de la Société Générale Service Securities**

Nature et objet :

Contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit auprès de la Société Générale au profit de Yann GODFRIN autorisé par le Conseil d'administration du 26 mars 2015.

Modalités :

Le coût du contrat VIP pour l'exercice 2015 s'est élevé à 200 €.

M Yann GODFRIN a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 17 janvier 2016.

C - Avec Monsieur Gil BEYEN

Personne concernée :

- Gil BEYEN, Président Directeur Général de la Société.

a - Indemnité de départ :

Nature et objet :

Indemnité de départ, autorisée par le Conseil d'Administration du 24 mai 2013 en cas :

- d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par l'intéressé),

- de révocation (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation).

Monsieur Gil BEYEN pourra prétendre à une indemnité égale à :

- douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçues au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat ou,
- la rémunération fixe annuelle définie par le Conseil d'Administration, en cas de révocation décidée dans les douze mois suivant la nomination de Monsieur Gil BEYEN.

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

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

Modalités :

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

a. **Intéressement :**

Nature et objet : Intéressement

Modalités :

Le 29 novembre 2013, la société a conclu un contrat d'intéressement pour la période du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2016. Le 24 mai 2013 votre Conseil d'administration avait autorisé que Monsieur Gil Beyen soit inclus dans un contrat d'intéressement futur. La charge d'intéressement supportée au titre de l'exercice 2015 est de 1 825,92 euros brut.

b. **Contrat de conseil de gestion de titres Carré VIP de la Société Générale Service Securities**

Nature et objet :

Contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit auprès de la Société Générale au profit de Gil BEYEN autorisé par le Conseil d'administration du 26 mars 2015.

Modalités :

Le coût du contrat VIP pour l'exercice 2015 s'est élevé à 200 €.

D - Avec Monsieur Jérôme BAILLY

Personne concernée :

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

Intéressement

Nature et objet : Intéressement

Modalités :

Le 29 novembre 2013, la société a conclu un contrat d'intéressement pour la période du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2016. Le 11 janvier 2015 votre Conseil d'administration a rappelé que les dirigeants, font parti des bénéficiaires de cet intéressement. La charge d'intéressement supportée au titre de l'exercice 2015 est de 1 825.92 euros brut.

E - Avec l'ensemble des Directeurs Généraux

Personnes concernées :

- Messieurs Gil Beyen, Pierre Olivier GOINEAU, Yann GODFRIN, Jérôme BAILLY.

Nature et objet :

Votre Conseil de Surveillance en date du 24 janvier 2013 et votre Conseil d'Administration en date du 24 mai 2013 ont autorisé la prise en charge par la société de certaines prestations et frais au bénéfice des Directeurs Généraux selon le tableau ci-après, exprimé en euros.

- Modalités

Charge supportée exercice 2015	Gil BEYEN	Jérôme BAILLY	Pierre-Olivier GOINEAU	Yann GODFRIN
Prévoyance professionnelle conventionnelle APGIS (PRC)	4 062,53	1 857,84	141,94	4 022,12
Prévoyance complémentaire (VIVENS)	1 156,44	715,60	35,33	1 156,44
Contrat assurance chômage GSC			-	-
Retraite supplémentaire (AXA)	7 608,00	4 708,19	232,47	7 608,00
<i>Mise à disposition d'un véhicule de fonction et prise en charge de carburant</i>				
-Loyers supportés au cours de l'exercice	6 873,89	2 779,43	115,48	5 541,73
-Montant du carburant pris en charge	2 218,10	1 438,25	454,04	1 794,39
TOTAL	21 918,96	11 499,31	979,26	20 122,68

Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 11 janvier 2015.

M Yann GODFRIN a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 17 janvier 2016.

F - Avec l'ensemble des Directeurs Généraux présents au 31 décembre 2015

Personnes concernées :

- Messieurs Gil Beyen, Yann GODFRIN, Jérôme BAILLY.

Nature et objet :

Autorisation par le Conseil d'administration du 26 mars 2015 d'un abondement PEE et d'un abondement PERCO. Les conditions de l'abondement PEE et de l'abondement PERCO sont les mêmes que celles pratiquées pour l'ensemble des salariés.

Modalités :

	Charge supportée exercice 2015	Gil BEYEN	Jérôme BAILLY	Yann GODFRIN
PEE		720,00	720,00	720,00
PERCO		-	360,00	-
TOTAL		720.00	1 080.00	720.00

Les commissaires aux comptes

Lyon, le 23 février 2016

Pour KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne Pour RSM Rhône Alpes

Sara RIGHENZI DE VILLERS

Gaël DHALLUIN

Associée

Associé

5 INFORMATIONS FINANCIERES ET COMPTABLES

5.1 Principales informations financières et comptables

Les principales informations financières présentées ci-dessous sont extraites des comptes consolidés du Groupe ERYTECH Pharma en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2015 et 31 décembre 2016 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 ».

- **Bilan simplifié**

au 31.12 en K€	2016	2015
ACTIFS NON COURANTS		
dont Immobilisations incorporelles	57	61
dont Immobilisations corporelles	2 245	918
dont Actifs financiers non courants	132	97
dont Impôt différé actif	-	-
TOTAL ACTIFS NON COURANTS	2 434	1 076
ACTIFS COURANTS		
dont Trésorerie et équivalents de trésorerie	37 646	45 634
TOTAL ACTIF	44 967	53 004
CAPITAUX PROPRES		
PASSIFS NON COURANTS	2 982	251
PASSIFS COURANTS	6 347	5 621
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES	44 967	53 004

• Compte de résultat simplifié

au 31.12 en K€	2016	2015
Total des produits d'activité	4 138	2 929
dont Chiffre d'affaires	-	-
Résultat opérationnel	(22 390)	(15 583)
Résultat financier	488	567
Résultat net	(21 913)	(15 013)

• Tableau de flux de trésorerie simplifié

au 31.12 en K€	2016	2015
Flux net de trésorerie généré par l'activité avant variation du BFR	(20 255)	(11 962)
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	2 641	(2 616)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(17 614)	(14 578)
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	(1 786)	(284)
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement	11 393	23 524
dont augmentation de capital en numéraire	9 239	23 544
Effet de la variation des taux de change sur la trésorerie détenue	19	(16)
Variation de la trésorerie nette	(7 988)	8 646

5.2 Examen du résultat et de la situation financière

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, Graspas®, initié dès la création du Groupe a conduit à la délivrance de 13 familles de brevets détenues en nom propre. Le Groupe a également mis en place un procédé industriel breveté capable de produire des lots cliniques de Graspas®, et capable de répondre à la demande lors de la commercialisation du produit.

- La mise en œuvre de programmes d'études cliniques visant dans un premier temps à valider Graspas® sur le plan de la sécurité d'emploi et de la toxicologie grâce à une étude clinique de phase I dans la LAL chez les patients adultes et enfants en rechute dans la LAL. Fort des résultats obtenus, le Groupe a mené une étude clinique de Phase II ayant également démontré la sécurité d'emploi du produit et son efficacité chez les patients de plus de 55 ans dans la LAL. Le Groupe a terminé une étude clinique de phase III à l'issue de laquelle ERYTECH Pharma a déposé en septembre 2015 une demande d'AMM européenne pour Graspas® dans la LAL. Le Groupe prévoit d'obtenir l'AMM d'ici la fin du 3^e trimestre 2017. Le Groupe a également entamé une étude de phase IIb dans la 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 Pharma permettront d'assurer la distribution de Graspas® en Europe et en Israël. Différentes options de distribution aux Etats-Unis et dans le reste du monde sont à l'étude. ERYTECH Pharma a les capacités d'assurer environ les deux premières années de vente de Graspas® en Europe grâce à son unité de production de Lyon.

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€)	31.12.2016	31.12.2015
Crédit d'impôt Recherche	3 347	2 219
Subventions	463	368
Autres produits	327	341
Autres produits de l'activité	4 138	2 929

Les autres produits de l'activité de la Société se sont élevés respectivement à 4 138 K€ et 2 929 K€ au cours des exercices clos au 31 décembre 2016 et au 31 décembre 2015, soit une augmentation de 41,3 %.

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 »*).

Les « Autres produits » correspondent à la somme de coûts internes supportés par le Groupe dans le cadre de l'étude LAM, et refacturés à ce titre à la société Orphan Europe. Les autres

coûts externes liés à cet essai clinique sont refacturés sans marge à Orphan Europe et n'apparaissent pas en produits de l'activité mais sont déduits des charges concernées.

5.2.1.2.1.2 Charges opérationnelles

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.

Dépenses de recherche et développement

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

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

Au 31.12 en k€	2016	2015
Eryaspase / GRASPA	5 636	1 805
TEDAC (erymethionase / eryminase)	3 120	1 523
ERYMMUNE	139	-
ERYZYME	15	-
Total coûts directs de recherche et développement	8 910	3 328
Consommables	2 071	805
Locations et maintenance	645	304
Prestations de services, sous-traitance et honoraires	2 499	1 896
Frais de personnel	5 282	3 977
Dotations	277	250
Autres	35	216
Total coûts indirects de recherche et développement	10 810	7 448
Total coûts de R&D	19 720	10 776

Sur les périodes présentées, le montant total des dépenses de recherche et développement est en forte hausse, passant de 10 776 K€ en 2015 à 19 813 K€ en 2016, soit une augmentation de 84 %. Les efforts de recherche et développement ont essentiellement porté sur les études cliniques finalisées ou en cours sur eryaspase/GRASPA® pour un montant de 5 636 K€ et 1 805 K€ respectivement en 2016 et 2015, sur le programme TEDAC pour un montant de 3 120 K€

et 1 523 K€ respectivement en 2016 et 2015, 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 de R&D entre 2015 et 2016 est due essentiellement à la hausse des prestations externes de 6 934 K€ ainsi qu'à la hausse des frais de personnel de 1 399 K€.

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

Ce tableau permet de constater la hausse significative du poste des études cliniques de 2015 à 2016, en raison de la forte activité clinique comme mentionné précédemment.

Les coûts liés à la propriété intellectuelle ont connu une hausse de 36K€ entre 2015 et 2016.

Frais Généraux

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

Leur montant total s'établit respectivement à 7 736 K€ et 6 808 K€ au titre des exercices clos les 31 décembre 2015 et 2016, soit une baisse de 12 %.

au 31.12 en K€	2016	2015
Frais de structure et généraux	6 808	7 736
<i>dont frais de personnel</i>	<i>2 713</i>	<i>1 627</i>

La Société a constaté une baisse significative de ses coûts de structure et frais généraux, liée notamment à une baisse des prestations, sous-traitance et honoraires liés au développement de sa stratégie aux Etats-Unis, au projet d'introduction en bourse au NASDAQ ainsi qu'aux BSA₂₀₁₄ attribués aux administrateurs au cours de l'exercice 2015 pour une valeur de 1 593 K€.

5.2.1.2.1.3 Formation du résultat net

Produits et charges financières

Le résultat financier net est un bénéfice de 488 K€ au titre de l'année 2016 contre un bénéfice de 567 K€ au titre de l'année 2015. Ce résultat financier est principalement lié (i) au placement sur compte à terme des excédents de trésorerie et (ii) aux gains de change liés à l'achat de prestations de service libellées en dollars.

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

(en K€)	31.12.2016	31.12.2015
Interêts sur crédits-bails	(4)	(5)
Interêts sur avances remboursables		(25)
Autres Charges Financières	(66)	(34)
Total charges financières	(70)	(64)
Interêts courus sur CAT	545	523
Autres produits financiers	13	108
Total produits financiers	558	631
Total Produits (Charges)	488	567

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.

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 15 013 K€ pour l'exercice clos en 2015 et 21 913 K€ pour l'exercice clos en 2016.

La perte par action émise (nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice) s'est élevée respectivement à 2,16 euros pour l'exercice clos en 2015 et de 2,74 euros pour l'exercice clos en 2016.

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 5 099 euros,
- Amortissement excédentaire sur les véhicules de tourisme loués pour 25 373 euros
- Part non déductible sur les jetons de présence versés pour 115 484 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 1 076 K€ le 31 décembre 2015 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€	2016	2015
ACTIFS NON COURANTS		
dont Immobilisations incorporelles	57	61
dont Immobilisations corporelles	2 245	918
dont Actifs financiers non courants	132	97
dont Impôt différé actif	-	-
TOTAL ACTIFS NON COURANTS	2 434	1 076

L'année 2016 a constaté une hausse des immobilisations corporelles principalement liée aux travaux d'aménagement des bureaux de Lyon et Boston.

La Société a initié en 2016 un projet de transformation de son appareil de production dont les coûts ont été capitalisés en immobilisations corporelles.

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

5.2.1.4.1.2 Actif courant

Les actifs courants nets s'élevaient respectivement à 51 929 K€ et 42 533 K€ en 2015 et 2016.

En 2016, le montant des actifs courants nets ont montré une forte baisse du fait d'une augmentation de capital en 2016 moindre qu'en 2015, ainsi que de la baisse de la créance fiscale du CIR remboursé au titre des exercices 2015 et 2014.

au 31.12 en K€	2016	2015
ACTIFS COURANTS		
Stocks	145	166
Clients et comptes rattachés	218	424
Autres actifs courants	4 524	5 705
<i>dont Crédit Impôt Recherche</i>	<i>3 321</i>	<i>3 743</i>
<i>dont créances fiscales et autres</i>	<i>863</i>	<i>1 190</i>
<i>dont Actionnaires - Apports en numéraires (1)</i>		<i>553</i>
<i>dont charges constatées d'avance</i>	<i>339</i>	<i>220</i>
<i>dont autres subventions à recevoir</i>		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	37 646	45 634
TOTAL ACTIFS COURANTS	42 533	51 929

5.2.1.4.2 Passif

5.2.1.4.2.1 Capitaux propres

Les capitaux propres ont été mouvementés principalement par :

- l'augmentation de capital en décembre 2016,
- l'exercice de bons de souscriptions,
- ainsi que par l'affectation du résultat constatant une perte de 15 013 k€.

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. La Société a également souscrit un emprunt bancaire d'un montant de 1,9 million d'euros dont 1,48 million d'euros ont été décaissés au 31 décembre 2016.

au 31.12 en K€	2016	2015
PASSIFS NON COURANTS		
Provisions - Part à plus d'un an	163	100
Passifs financiers - Part à plus d'un an	2 816	151
<i>dont avances remboursables</i>	<i>1 182</i>	<i>63</i>
<i>dont emprunt bancaire</i>	<i>1 480</i>	
<i>dont crédits-bails</i>	<i>154</i>	<i>88</i>
Impôt différé passif	3	
Autres passifs non courants		
TOTAL PASSIFS NON COURANTS	2 982	251

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€	2016	2015
PASSIFS COURANTS		
Provisions - Part à moins d'un an		81
Passifs financiers - Part à moins d'un an	50	557
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 832	3 672
Autres passifs courants	1 465	1 311
<i>dont dettes fiscales et sociales</i>	<i>1 465</i>	<i>1 241</i>
<i>dont produits constatés d'avance</i>		
<i>dont autres dettes</i>		<i>71</i>
TOTAL PASSIFS COURANTS	6 347	5 622

Le total des passifs courants a connu une forte hausse de 2015 à 2016, essentiellement due à la hausse des dettes fournisseurs.

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 2016, le montant de la trésorerie et équivalents détenus par le Groupe s'élevait à 37 646 K€, contre 45 634 K€ au 31 décembre 2015.

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 2016, le Groupe a bénéficié des sources de financement suivantes :

- plusieurs tours de financement par émission d'actions nouvelles de plusieurs catégories : actions ordinaires, actions de préférence catégorie P, U et A pour un produit brut total de 17,7 millions d'euros au 31 décembre 2012,
- l'émission d'obligations convertibles pour un produit brut total de 9 millions d'euros dont 7 millions d'euros au 31 décembre 2012 et 2 millions d'euros au 31 décembre 2011,
- introduction en bourse de la Société pour un produit brut total de 17,7 millions d'euros au 31 décembre 2013,
- une seconde levée de fonds en bourse en 2014 pour un produit brut total de 30 millions d'euros,
- l'octroi d'avances remboursables accordées par BPI France pour un total de 5 711 k€ dont 1 998 k€ encaissés cumulés au 31 décembre 2016,
- l'octroi d'avances non remboursables accordées par BPI France pour un montant total de 2,3 millions d'euros depuis 2005,
- le remboursement de crédit impôt recherche à hauteur totale de 9 318 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.

La situation financière est présentée ci-dessous :

au 31.12 en K€	2016	2015
Trésorerie & équivalent de trésorerie (a)	37 646	45 634
Passif financier courant (b)	50	557
Passif financier non courant (c)	2 816	151
Endettement financier (b+c)	2 866	708
Endettement financier net (b) + (c) - (a)	(34 780)	(44 926)
Situation financière nette	34 780	44 926

- **Financement par le capital**

Au 31 décembre 2016, le Groupe a reçu un total de 100,7 millions d'euros au cours de tours de financement successifs et suite à l'introduction en bourse de la Société.

- **Financement par avances remboursables**

Il a reçu courant 2011, 2012, 2013 et 2016 la somme de 1 998 K€ sur le total de 5 711 K€ devant être versé à la Société sous forme d'avances conditionnées et qui ont fait l'objet de trois contrats d'aides remboursables à l'innovation avec BPI France (anciennement Oséo). Les avances conditionnées relatives à deux des trois contrats ont déjà entièrement remboursées, pour un total de 816 000€, entre 2013 et 2016. Le solde des avances conditionnées au 31/12/2016 ne correspondent plus qu'au troisième contrat, TEDAC, à hauteur de 1 181k€.

Les dépenses correspondantes ont permis un nouveau tirage de fonds en 2016 de 463 K€ de subventions et 1 120 K€ d'avances remboursables. Le Groupe considère être dans le calendrier prévu quand à l'avancement scientifique du projet TEDAC.

- **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 2015 et 2016 s'est élevée respectivement à un flux négatif de 14 578 K€ et un flux négatif de 17 614 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€	2016	2015
Résultat net	(21 913)	(15 013)
Charges (produits) sans incidence sur la trésorerie		
- Dotations (reprises) aux amortissements	425	288
- Dotations (reprises) aux provisions - Part à plus d'un an	31	20
- Charges (produits) au titre des paiements en actions	1 178	2 716
Charges d'intérêt	13	30
Charge d'impôt (exigible et différé)	10	(3)
Flux net de trésorerie généré par l'activité avant variation du BFR	(20 255)	(11 962)
Variation des stocks	21	32
Variation des clients et comptes rattachés	206	(319)
Variation des autres actifs courants	1 181	(3 470)
Variation des dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 160	1 588
Variation des autres passifs courants	154	(528)
Variation des provisions (part à moins d'un an)	(81)	81
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	2 641	(2 616)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(17 614)	(14 578)

Le besoin en fonds de roulement de l'activité a augmenté en 2016 suite à l'accroissement de l'activité du Groupe tant en recherche préclinique que clinique ainsi qu'à l'augmentation des frais de structure et généraux. En 2016, les flux nets de trésorerie affectés à l'activité comprennent le recouvrement des CIR 2014 et 2015 qui ont été encaissés suite à la fin du contrôle fiscal (*se référer à la [note 6.1](#) de la section 5.3 du Document de Référence*).

La consommation de trésorerie liée aux activités d'investissements pour les exercices clos des 31 décembre 2015 et 2016 s'est élevée respectivement à 284 K€ en 2015 et à 1 786 K€ en 2016. Cette augmentation reflète principalement les nouvelles 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€	2016	2015
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		
- Acquisitions d'immobilisations incorporelles	(25)	(49)
- Acquisitions d'immobilisations corporelles	(1 726)	(220)
- Acquisitions d'immobilisations financières	(40)	(15)
- Cessions d'immobilisations financières	5	-
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	(1 786)	(284)

La consommation de trésorerie liée aux activités de financement pour les exercices clos des 31 décembre 2015 et 2016 s'est élevée respectivement à un flux positif de 23 524 K€ en 2015 et un flux positif de 11 340 K€ en 2016.

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

au 31.12 en K€	2016	2015
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		
Augmentation de capital en numéraire	10 030	23 544
Frais d'augmentation de capital en numéraire	(791)	
Emprunts : Souscriptions	2 717	
Emprunts : (Remboursements)	(563)	(85)
Titres auto détenus	-	64
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement	11 393	23 524

Les flux nets liés aux activités de financement sont issus de la levée de fonds en 2015 ainsi qu'à la nouvelle levée de fonds en bourse en 2016.

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 2016 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 2016 ».

La Société a souscrit en 2016 un emprunt d'un montant de 1,9 millions d'euros à un taux de 0,40 % l'an remboursable sur 3 ans.

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 37,6 millions d'euros à fin décembre 2016 couvrant ses besoins sur plus d'un an. En dehors des versements attendus sur 2017 relatifs au remboursement du CIR 2016 qui devrait représenter une ressource additionnelle de 3,3 millions d'euros, la Société n'a pas bénéficié 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 2016, la Société a également effectué des investissements dans les aménagements de bureaux suite à la prise d'un étage supplémentaire en vue d'y implanter le laboratoire « Contrôle Qualité ». La Société a également initié un projet de transformation de son appareil de production qui est en cours de conception à la date du présent document.

au 31.12 en K€	2016	2015
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		
- Acquisitions d'immobilisations incorporelles	(25)	(49)
- Acquisitions d'immobilisations corporelles	(1 726)	(220)
- Acquisitions d'immobilisations financières	(40)	(15)
- Cessions d'immobilisations financières	5	-
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	(1 786)	(284)

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 1 520 342 euros suite aux refacturations sans marge de l'essai clinique GRASPA-AML à Orphan Europe / Groupe Recordati ainsi qu'à la refacturation des management fees à la filiale ERYTECH Pharma Inc, contre 716 639 euros en 2015.

Le total des produits d'exploitation s'élève à 2 102 605 euros contre 1 119 767 euros au titre de l'exercice précédent. Cette augmentation est liée à la reconnaissance des subventions d'exploitation dans le cadre de l'avancement du projet TEDAC, à la facturation des management fees à la filiale pour 834 863 € ainsi qu'à la reprise de provisions.

Les charges d'exploitation de l'exercice se sont élevées à 23 284 400 euros contre 15 735 230 euros au titre de l'exercice précédent, soit une variation de 47,9 %. Cette variation des charges d'exploitation s'explique par une augmentation très significative des achats et charges externes liés aux développements cliniques et précliniques de eryaspase/GRASPA®, ainsi que des charges de personnel.

Le résultat d'exploitation ressort à une perte de 21 181 795 euros contre une perte 14 615 463 euros au titre de l'exercice précédent, soit une variation de +44,9 % .

L'effectif salarié moyen est en hausse à 73 contre 49 au titre de l'exercice précédent, soit une variation de +28 personnes compte tenu du fort développement de la Société.

Le résultat financier est de 542 361 euros contre 594 106 euros au titre de l'exercice précédent, résultant principalement des performances des placements en comptes-à-termes.

Le résultat courant avant impôt de l'exercice ressort en perte à 20 639 434 euros contre une perte de 14 021 357 euros pour l'exercice précédent, soit une variation de +47,2 %.

Compte tenu des éléments ci-dessus,

- du résultat exceptionnel de -115 524 euros contre 4 699 euros au titre de l'exercice précédent,
- du crédit d'impôt sur la recherche de 3 347 142 euros.

Le résultat de l'exercice se solde par une perte de 17 407 816 euros contre une perte 11 797 253 euros au titre de l'exercice précédent, soit une variation de 48 %.

Au 31 décembre 2016, le total du bilan de la Société s'élevait à 48 824 200 euros contre 53 439 644 euros pour l'exercice précédent, soit une variation de -9 %.

5.3 Comptes consolidés établis en norme IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2016

ETATS FINANCIERS CONSOLIDES ANNUELS AU 31 DECEMBRE 2016

ÉTAT DU RÉSULTAT NET CONSOLIDÉ ET ÉTAT DES AUTRES ÉLÉMENTS DU RÉSULTAT GLOBAL

(en K€)	notes	31.12.2016	31.12.2015
Chiffre d'affaires			
Autres produits de l'activité	6.1	4 138	2 929
Produits des activités courantes		4 138	2 929
Frais de recherche et développement	6.2 à 6.4	(19 720)	(10 776)
Frais de structure et généraux		(6 808)	(7 736)
Résultat opérationnel courant		(22 390)	(15 583)
Produits financiers	6.6	558	631
Charges financières	6.6	(70)	(64)
Résultat financier		488	567
Résultat avant impôt		(21 902)	(15 016)
Impôt sur le résultat		(10)	3
RESULTAT NET		(21 913)	(15 013)
Éléments recyclables ultérieurement en résultat			
Activités à l'étranger – réserve de conversion		21	(9)
Éléments non recyclables ultérieurement en résultat			
Réévaluation du passif au titre des régimes à prestations définies		(30)	8
Effet d'impôt		10	(3)
Autres Elements du résultat global		1	(3)
RESULTAT GLOBAL		(21 912)	(15 017)
Résultat de base par action (en €)		(2,74)	(2,16)
Résultat dilué par action (en €)		(2,74)	(2,16)

ÉTAT DE LA SITUATION FINANCIÈRE CONSOLIDÉE

ACTIF (en K€)	notes	31.12.2016	31.12.2015
ACTIFS NON COURANTS		2 434	1 076
Immobilisations incorporelles	7.1	57	61
Immobilisations corporelles	7.2	2 245	918
Actifs financiers non courants	7.3	132	97
Autres actifs non courants			
Impôt différé actif			
ACTIFS COURANTS		42 533	51 929
Stocks	7.4	145	166
Clients et comptes rattachés	7.5	218	424
Autres actifs courants	7.6	4 524	5 705
Trésorerie et équivalents de trésorerie	7.7	37 646	45 634
TOTAL ACTIF		44 967	53 004
<hr/>			
PASSIF ET CAPITAUX PROPRES (en K€)		31.12.2016	31.12.2015
CAPITAUX PROPRES		35 638	47 132
Capital	7.8	873	792
Primes	7.8	105 090	95 931
Réserves	7.8	(48 412)	(34 578)
Résultat net		(21 913)	(15 013)
PASSIFS NON COURANTS		2 982	251
Provisions - Part à plus d'un an	7.9	163	100
Passifs financiers - Part à plus d'un an	7.10	2 816	151
Impôt différé passif		3	
Autres passifs non courants			
PASSIFS COURANTS		6 347	5 621
Provisions - Part à moins d'un an	7.9		81
Passifs financiers - Part à moins d'un an	7.10	50	557
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		4 832	3 672
Autres passifs courants	7.11	1 465	1 311
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES		44 967	53 004

ÉTAT DES VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS

TABLEAUX DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES (en K€)	Capital	Prime d'émission	Réserves	Résultat	Capitaux propres
31/12/2014	688	72 427	(28 431)	(8 860)	35 824
Résultat de la période				(15 013)	(15 013)
Réévaluations du passif (de l'actif) net au titre des régimes à prestations définies			6		6
Variation de la réserve de conversion			(9)		(9)
Résultat global			(3)	(15 013)	(15 017)
Affectation du Résultat N-1			(8 860)	8 860	
Emission d'actions ordinaires	104				104
Augmentation prime d'émission		23 440			23 440
Titres auto-détenus	0	64			64
Paiements fondés sur des actions			2 716		2 716
31/12/2015	792	95 931	(34 578)	(15 013)	47 132
31/12/2015	792	95 931	(34 578)	(15 013)	47 132
Résultat de la période				(21 913)	(21 913)
Réévaluations du passif (de l'actif) net au titre des régimes à prestations définies			(20)		(20)
Variation de la réserve de conversion			21		21
Résultat global			1	(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					
Paiements fondés sur des actions			1 178		1 178
31/12/2016	873	105 090	(48 412)	(21 913)	35 638

TABLEAU DES FLUX DE TRÉSORERIE CONSOLIDÉ

(en K€)	31.12.2016	31.12.2015
Résultat net	(21 913)	(15 013)
Charges (produits) sans incidence sur la trésorerie		
- Dotations (reprises) aux amortissements	425	288
- Dotations (reprises) aux provisions - Part à plus d'un an	31	20
- Charges (produits) au titre des paiements en actions	1 178	2 716
Charges d'intérêt	13	30
Charge d'impôt (exigible et différé)	10	(3)
Flux net de trésorerie généré par l'activité avant variation du BFR	(20 255)	(11 962)
Variation des stocks	21	32
Variation des clients et comptes rattachés	206	(319)
Variation des autres actifs courants	1 181	(3 470)
Variation des dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 160	1 588
Variation des autres passifs courants	154	(528)
Variation des provisions (part à moins d'un an)	(81)	81
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	2 641	(2 616)
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(17 614)	(14 578)
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		
- Acquisitions d'immobilisations incorporelles	(25)	(49)
- Acquisitions d'immobilisations corporelles	(1 726)	(220)
- Acquisitions d'immobilisations financières	(40)	(15)
- Cessions d'immobilisations financières	5	-
Encaissement des subventions		
-	-	-
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	(1 786)	(284)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		
Augmentation de capital en numéraire	10 030	23 544
Frais d'augmentation de capital en numéraire	(791)	
Emission d'emprunts	2 717	
Remboursement d'emprunts	(563)	(85)
Titres auto détenus	-	64
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement	11 393	23 524
Effet de la variation des taux de change sur la trésorerie détenue	19	(16)
Variation de trésorerie	(7 988)	8 646
Trésorerie en début d'exercice	45 634	36 988
Trésorerie en fin d'exercice	37 646	45 634
-	-	-
Variation de la trésorerie nette	(7 988)	8 646
Intérêts versés	72	34
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 2016.

Les comptes ont été arrêtés par le conseil d'administration en date du 1 mars 2017 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, Graspas®, initié dès la création du Groupe a conduit à la délivrance de 13 familles de brevets détenues en nom propre. Le Groupe a également mis en place un procédé industriel breveté capable de produire des lots cliniques de Graspas®, et capable de répondre à la demande lors de la commercialisation du produit.
- La mise en œuvre de programmes d'études cliniques visant dans un premier temps à valider Graspas® sur le plan de la sécurité d'emploi et de la toxicologie grâce à une étude clinique de phase I dans la leucémie 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 Pharma a déposé en septembre 2015 une demande d'autorisation de mise sur le marché européenne pour Graspas® dans la LAL. Le Groupe a également entamé une étude de phase IIb dans la leucémie aigüe myéloïde (LAM) et dans le cancer du pancréas.

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

2 FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE

2.1 Management de la société

Yann Godfrin, co-fondateur de la société et Directeur Général, a donné sa démission de ses fonctions au sein de la société lors du Conseil d'Administration du 10 janvier 2016.

Au cours de l'exercice 2016, un plan d'actionnariat salarié a été attribué de la façon suivante (*voir note 6.3*) :

- Le Conseil d'Administration qui s'est tenu le 3 octobre 2016 a attribué 45 000 BSA aux membres indépendants du Conseil ;
- Le Conseil d'Administration qui s'est tenu le 3 octobre 2016 a attribué 111 261 actions gratuites de performance aux salariés d'ERYTECH ;
- Le Conseil d'Administration qui s'est tenu le 3 octobre 2016 a attribué 44 499 stocks options aux salariés d'ERYTECH Inc.

Erytech a également renforcé son équipe dirigeante, en nommant Jean-Sébastien Cleiftie en qualité de Directeur Business Development. Alexander Scheer a également rejoint la société en remplacement de Yann Godfrin en tant que Directeur scientifique.

Allene M. Diaz a été nommée au conseil d'administration, dans un premier temps en qualité de censeur, avec l'intention de la nommer administrateur au mois de janvier 2017, en vue de sa ratification par la prochaine assemblée générale des actionnaires.

2.2 Levée de fonds en bourse

La Société-Mère ERYTECH PHARMA SA a levé 9,9 M€ en décembre 2016 sur Euronext, portant sur un total de 793 877 actions nouvelles émises dans le cadre d'une augmentation de capital, sous forme de placement privé auprès d'investisseurs institutionnels de premier plan aux Etats-Unis et en Europe, représentant environ 9 % du nombre d'actions en circulation (post émission).

Le prix d'Émission a été fixé à 12,50 euros par action (prime d'émission incluse), conformément aux résolutions n°20 et 21 de l'Assemblée Générale Mixte du 24 juin 2016. Ce prix fait ressortir une décote de 13,55 % par rapport au cours de bourse précédant la fixation du prix.

L'intention du Groupe de s'introduire en bourse au Nasdaq US reste d'actualité.

2.3 Principaux éléments opérationnels

GRASPA® en Europe (ERYASP)

Le recrutement des patients dans l'étude de Phase 2b avec eryaspase (dénommé également ERY-ASP ou GRASPA®) pour le traitement de la leucémie aigüe myéloïde (LAM) a été complété le 29 août 2016, avec un total de 123 patients inclus dans l'étude.

Le recrutement du dernier patient dans son étude de Phase 2 avec eryaspase (dénommé également ERY-ASP ou GRASPA®) pour le traitement du cancer du pancréas a été complété le 26 septembre 2016, avec un total de 141 patients inclus dans l'étude.

La société a décidé de retirer sa demande d'AMM européenne pour GRASPA dans le traitement de patients atteints de Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) car le délai accordé dans la procédure du CHMP n'était pas suffisant pour apporter les données supplémentaires issues de la liste des points en suspens au jour 180.

La société a l'intention de déposer une nouvelle demande d'AMM d'ici la fin du 3^e trimestre 2017.

La société se prépare à lancer l'étude « NOPHO ». Il s'agit d'une étude de Phase 3 dans la LAL initiée par des investigateurs.

ERYMET en Europe

La société poursuit le développement de son second candidat-médicament ERY-MET reposant également sur la technologie ERYCAPS avec comme molécule active la méthioninase.

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.

Dans le cadre de son avancée vers le développement clinique, un Conseil Scientifique s'est réuni à Bruxelles le 3 décembre 2016 pour donner les orientations du protocole médical et des indications thérapeutiques.

ERYASP aux États-Unis

La société a reçu de l'Office Américain des Brevets et des Marques (USPTO) un avis d'acceptation de sa demande de brevet numéro 12/672,094 intitulée « Composition and therapeutic anti-tumour vaccine ».

2.4 Autres informations

La vérification de comptabilité de la part de l'administration fiscale a été clôturée en avril 2016 avec une correction mineure des montants vérifiés (84 933 € soit 2 % des montants vérifiés). Ce montant a été comptabilisé dans les comptes clos au 31 décembre 2016.

L'intention de la société de s'introduire en bourse au Nasdaq US reste d'actualité.

La société a initié le projet de modification de son procédé de fabrication. Le projet a entamé la phase 3 de son développement pour un coût sur l'exercice 2016 de 1 480 000 € dont 830 000 € capitalisés.

3. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Il n'y a pas eu d'évènements significatifs postérieurs à la clôture.

4. BASE DE PREPARATION

Les états financiers ont été établis selon le principe de la continuité d'exploitation. La situation déficitaire historique du Groupe s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche et de développement de plusieurs années.

Le compte de résultat présente le classement des charges et des produits par fonction à l'exception des autres produits et charges opérationnels. L'information comparative est présentée selon une classification identique.

Le Groupe a clôturé ses comptes en date du 31 décembre 2016.

Les comptes consolidés du Groupe pour l'exercice clos au 31 décembre 2016 ont été établis en Euro, qui est la monnaie fonctionnelle de la Société. Tous les montants mentionnés sont libellés en milliers d'Euros, sauf indication contraire.

5. PRINCIPES ET METHODES COMPTABLES

En application du règlement européen 1606/2002 du 19 juillet 2002, les états financiers du Groupe ERYTECH PHARMA sont établis conformément aux normes IFRS (International Financial Reporting Standards) publiées par l'IASB (International Accounting Standards Board) telles qu'adoptées par l'Union Européenne à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration qui sont applicables au 31 décembre 2016.

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 2016

Le groupe a adopté les normes, amendements et interprétations suivants qui sont applicables au 1^{er} janvier 2016 :

- Amendements à IAS 1 (présentation des états financiers) concernant l'application des notions de matérialité et l'application du jugement personnel
- Amendements à IAS 16 (immobilisations corporelles) et IAS 38 (immobilisations incorporelles) portant sur les modes d'amortissement acceptables. L'IASB a ainsi précisé que l'utilisation d'une méthode d'amortissement fondée sur les revenus n'est pas appropriée car ne permet pas de refléter la consommation des avantages économiques liés à un actif incorporel. Cette présomption pouvant être réfutée dans certaines circonstances ;
- Amendements à IFRS 11 « accords conjoints » traitant de l'acquisition d'une participation dans une entreprise commune ;
- Amendements à IAS 19 « avantages au personnel » qui s'applique aux contributions des membres du personnel ou des tiers à des régimes à prestations définies. Certaines contributions pouvant désormais être comptabilisées en déduction du coût des services rendus de la période pendant laquelle le service est rendu ;
- Améliorations annuelles des normes IFRS (2010-2012) applicables au 1er février 2015 : ces amendements concernent principalement, les informations relatives aux parties liées (IAS 24) et plus particulièrement des clarifications portant sur la notion de prestation du personnel « clé » de la Direction, les paiements fondés sur des actions (IFRS 2) et

notamment une clarification de la notion de « conditions d'acquisition », l'information sectorielle (IFRS 8) et l'information à fournir sur des critères de regroupement ainsi que la réconciliation des actifs par secteur avec l'ensemble des actifs de l'entité, la clarification de la notion de juste valeur pour les créances et dettes court terme et la possibilité de compenser des actifs et passifs financiers (IFRS 13 évaluation à la juste valeur) et, la comptabilisation d'une contrepartie conditionnelle lors de regroupements d'entreprise (IFRS 3).

Ces nouveaux textes n'ont pas eu d'incidence significative sur les résultats et la situation financière du Groupe. Les normes et interprétations d'application facultative au 31 décembre 2016 n'ont pas été appliquées par anticipation. 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.

5.2 Normes et interprétations publiées mais non encore entrées en vigueur

Textes non adoptés par l'Union européenne à la date de clôture

L'IASB a publié les normes, amendements de normes et interprétations suivants non encore adoptés par l'Union européenne :

- IFRS 16 – Contrats de location
- IFRS 9 – Instruments financiers
- IFRS 15 – Produits des activités ordinaires provenant de contrats conclus avec des clients
- Amendements à IFRS 10 et IAS 28 – Vente ou apport d'actifs entre un investisseur et une entreprise associée ou une co-entreprise

Textes adoptés par l'Union européenne à la date de clôture mais non entrés en vigueur

Le Groupe n'a pas anticipé l'application de normes et interprétations mentionnées ci-après dont l'application n'est pas obligatoire au 1er janvier 2016 :

- Amendements à IAS 1 – Signification de « normes IFRS effectives »
- Amendements à IAS 19 – Régimes à prestations définies, contributions des membres du personnel
- Amendements à IAS 16 et IAS 38 – Eclaircissements sur les modes d'amortissement acceptables
- Amendements à IFRS 11 – Comptabilisation des acquisitions d'intérêts dans une entreprise commune
- Améliorations annuelles des IFRS (cycles 2010-2012 et 2012-2014)

Ces amendements ne devraient pas avoir d'incidence significative pour le Groupe.

5.3 Présentation

Le compte de résultat consolidé présente le classement des charges et des produits par fonction (frais de recherche et développement, frais de structure et 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 2016.

5.5 Principes de consolidation

La société ERYTECH PHARMA 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.

Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du Groupe ont été éliminés. Les transactions avec la filiale concernent des prestations de management fees (facturation de la société mère vers la société fille) représentant un produit de 835 K€ et une mise à disposition de personnel (facturation de la société fille vers la société mère) représentant une charge de 350 K€.

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).

5.8 Tableau de flux de trésorerie consolidé

Le tableau de flux de trésorerie est établi en utilisant la méthode indirecte et présente de manière distincte les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles, d'investissement et de financement.

Les activités opérationnelles correspondent aux principales activités génératrices de produits de l'entité et toutes les autres activités qui ne remplissent pas les critères d'investissement ou de financement. Le Groupe a choisi de classer dans cette catégorie les subventions reçues. Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles sont calculés en ajustant le résultat net des variations de besoin en fonds de roulement, des éléments sans effets de trésorerie (amortissement, dépréciation), des gains sur cession, des charges calculées.

Les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement correspondent aux flux de trésorerie liés aux acquisitions d'immobilisations, nettes des dettes fournisseurs sur immobilisations, aux cessions d'immobilisations et autres placements.

Les activités de financement sont les opérations qui résultent des changements dans l'importance et la composition du capital apporté et des emprunts de l'entité. Les augmentations de capital, obtention ou remboursement des emprunts sont classés dans cette catégorie. Le Groupe a choisi de classer dans cette catégorie les avances remboursables.

Les augmentations des actifs et passifs sans effet sur la trésorerie sont éliminés. Ainsi, les biens financés par le biais d'un contrat de location financement ne sont pas inclus dans les investissements de la période. La diminution de la dette financière liée aux crédits baux est alors incluse dans les remboursements d'emprunts de la période.

5.9 Recours à des estimations

La préparation des comptes consolidés en conformité avec les IFRS implique que le Groupe procède à un certain nombre d'estimations et retienne certaines hypothèses qui ont une incidence sur les montants portés à l'actif et au passif. Ces estimations peuvent être révisées si les circonstances sur lesquelles elles étaient fondées évoluent. Les résultats réels peuvent de ce fait s'avérer différents des estimations initialement formulées. La principale estimation faite par le Groupe lors de l'établissement des états financiers porte sur les paiements en actions (note 6.3).

5.10 Immobilisations incorporelles

Immobilisations incorporelles générées en interne – Frais de Recherche et développement

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

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

- Faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement ;
- Intention d'achever le projet, de l'utiliser ou de le vendre ;
- Capacité à utiliser l'immobilisation incorporelle ;
- Démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif ;

- Disponibilité de ressources (techniques, financières et autres) appropriées pour achever le projet ;
- Capacité à évaluer de façon fiable les dépenses attribuables au projet de développement en cours.

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

Selon la norme IAS 38 « Immobilisations incorporelles », les frais de développement doivent être comptabilisés en immobilisations incorporelles lorsque des conditions précises, liées à la faisabilité technique et aux perspectives de commercialisation et de rentabilité, sont remplies. Compte tenu de la forte incertitude attachée aux projets de développement conduits par le Groupe, ces conditions ne sont satisfaites que lorsque les procédures réglementaires nécessaires à la commercialisation des produits ont été finalisées. L'essentiel des dépenses étant engagé avant cette étape, les frais de développement sont comptabilisés dans les charges de l'exercice au cours duquel ils sont encourus.

Autres immobilisations incorporelles

Les autres immobilisations incorporelles sont comptabilisées à leur coût diminué du cumul des amortissements et des éventuelles pertes de valeur. L'amortissement est calculé sur une base linéaire en fonction de la durée d'utilisation de l'immobilisation. La durée d'utilisation, et le mode d'amortissement sont revus à chaque clôture. Toute modification significative de l'utilisation prévue de l'immobilisation est comptabilisée de manière prospective.

Les autres immobilisations incorporelles, sont principalement constituées de logiciels informatiques et sont amorties sur une base linéaire de 1 à 5 ans.

Une dépréciation est constatée lorsque la valeur comptable de l'immobilisation est supérieure à sa valeur recouvrable (voir Note 7.1).

5.11 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont inscrites au bilan à leur coût d'acquisition composé de leur prix d'achat et de tous les coûts directement attribuables engagés pour mettre l'actif en place et en état de fonctionner selon l'utilisation prévue par la direction.

Ces immobilisations sont amorties selon le mode linéaire en fonction de leur durée d'utilisation.

Les principales durées d'utilisation retenues sont les suivantes :

- Matériel industriel : 1 à 5 ans ;
- Installations et agencements : 3 à 10 ans ;
- Matériel de bureau : 3 ans ;
- Mobilier : 3 à 5 ans.

La durée d'utilisation des immobilisations corporelles, les éventuelles valeurs résiduelles et le mode d'amortissement sont revus à chaque clôture et, donnent lieu, en cas de modification significative, à une révision prospective des plans d'amortissement.

Conformément aux normes IFRS, les différents composants d'une même immobilisation corporelle qui ont une durée d'utilisation différente ou qui procureront à l'entreprise des avantages économiques selon un rythme différent, sont comptabilisés séparément.

5.12 Tests de Dépréciation

Selon la norme IAS 36 « Dépréciation d'actifs », une perte de valeur doit être comptabilisée lorsque la valeur nette comptable est inférieure à la valeur recouvrable. La valeur recouvrable d'un actif étant la valeur la plus élevée entre la juste valeur diminuée des coûts de sortie et la valeur d'utilité.

La juste valeur diminuée des coûts de sortie est le montant qui peut être obtenu de la vente d'un actif lors d'une transaction dans des conditions de concurrence normale entre des parties bien informées et consentantes, diminuée des coûts de sortie.

La valeur d'utilité est la valeur actualisée des flux de trésorerie futurs estimés attendus de l'utilisation continue d'un actif. La valeur d'utilité est déterminée à partir des flux de trésorerie estimés sur la base des budgets et plans puis actualisés en retenant des taux du marché à long terme après impôt qui reflètent les estimations du marché de la valeur temps de l'argent et les risques spécifiques des actifs.

Immobilisations corporelles et incorporelles amortissables

Lorsque des événements ou des situations nouvelles indiquent que la valeur comptable de certains actifs corporels ou incorporels est susceptible de ne pas être recouvrable, cette valeur est comparée à sa valeur recouvrable, approchée à partir de la valeur d'utilité ou de sa juste valeur moins les coûts de sortie. Si la valeur recouvrable est inférieure à la valeur nette comptable de ces actifs, cette dernière est ramenée à sa valeur recouvrable par comptabilisation d'une perte de valeur d'actif en « Dotations aux dépréciations ». La nouvelle valeur de l'actif est alors amortie prospectivement sur la nouvelle durée de vie résiduelle de l'actif.

5.13 Autres actifs financiers non courants

L'évaluation et la comptabilisation des instruments financiers sont définies par la norme IAS 39 « Instruments financiers : comptabilisation et évaluation ». La société ne détient aucun instrument dérivé pour couvrir le risque de change.

Prêts et créances

Ils représentent les actifs financiers, émis ou acquis par le Groupe qui sont la contrepartie d'une remise directe d'argent, de biens ou de services à un débiteur. Ils sont évalués au coût amorti en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif. Les prêts et créances à long terme non rémunérés ou rémunérés à un taux inférieur à celui du marché sont, lorsque les sommes sont significatives, actualisés. Les dépréciations éventuelles sont enregistrées en résultat.

Actifs financiers à la juste valeur par le biais du compte de résultat

Un actif financier est classé en tant qu'actif financier à la juste valeur par le biais du compte de résultat s'il est classé comme détenu à des fins de transactions ou désigné comme tel lors de sa comptabilisation initiale. Ils sont évalués à la juste valeur, et toute variation en résultant, qui

prend en compte les produits des intérêts et des dividendes, est comptabilisée en résultat net. Le Groupe peut ainsi désigner à la juste valeur dès l'origine des placements de trésorerie.

Actifs disponibles à la vente

Les actifs disponibles à la vente sont des actifs que la société a l'intention de conserver pour une période non déterminée et qui peuvent être vendus pour répondre à des besoins de liquidité ou des changements de taux d'intérêts. A chaque date d'arrêté comptable, ils sont évalués à leur juste valeur et les variations de juste valeur sont comptabilisées en capitaux propres.

Toute baisse de valeur significative ou durable donne lieu à la comptabilisation d'une dépréciation en résultat.

Juste valeur des instruments financiers

Les évaluations à la juste valeur sont détaillées selon la hiérarchie de juste valeur suivante en conformité avec la norme IFRS 7 :

- Niveau 1 : l'instrument est coté sur un marché actif,
- Niveau 2 : l'évaluation fait appel à des techniques de valorisation s'appuyant sur des données observables, directement (prix) ou indirectement (dérivé de prix),
- Niveau 3 : au moins une composante significative de la juste valeur s'appuie sur des données non observables.

5.14 Clients et comptes rattachés

Les créances clients sont valorisées à leur valeur nominale qui est équivalente à leur juste valeur compte tenu de leur échéance court terme. Le cas échéant, ces créances sont dépréciées, pour les ramener à leur valeur nette de réalisation estimée.

5.15 Stocks

Conformément à la norme IAS 2 «Stocks», les stocks sont comptabilisés à leur coût ou à leur valeur nette de réalisation, si celle-ci est inférieure. Dans ce dernier cas, la perte de valeur est enregistrée en résultat opérationnel courant. Les stocks sont évalués selon la méthode FIFO (First in First out).

5.16 Trésorerie et équivalents de trésorerie

Le poste « Trésorerie et équivalents de trésorerie » du bilan regroupe les titres très liquides dont l'échéance initiale est égale ou inférieure à trois mois, assimilés à des liquidités. Ces placements sont facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ils sont classés à l'actif en équivalents de trésorerie et évalués à la juste valeur par le biais du compte de résultat (résultat financier).

5.17 Provisions et passifs éventuels

Une provision est comptabilisée lorsque le Groupe a une obligation actuelle juridique ou implicite résultant d'un 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 2016 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 constitue 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 options d'achat et de souscription d'actions sont accordées aux dirigeants et à certains salariés du Groupe.

Conformément à la norme IFRS 2 « Paiement fondé sur des actions », les options sont évaluées à la date d'octroi.

Le Groupe utilise pour les valoriser le modèle mathématique Black & Scholes. Ce dernier permet de tenir compte des caractéristiques du plan (prix d'exercice, période d'exercice), des données du marché lors de l'attribution (taux sans risque, volatilité, dividendes attendus) et d'une hypothèse comportementale des bénéficiaires. Les évolutions de valeur postérieures à la date d'octroi sont sans incidence sur cette évaluation initiale.

La valeur des options est notamment fonction de leur durée de vie attendue. Cette valeur est enregistrée en charges de personnel linéairement entre la date d'octroi et la date de maturité (période d'acquisition des droits) avec une contrepartie directe en capitaux propres.

5.22 Autres produits de l'activité

Subventions

ERYTECH Pharma bénéficie de financements publics, provenant d'organismes locaux, d'état ou communautaires, permettant de couvrir tout ou partie de la recherche et développement sur des projets ou thématiques spécifiques. Ces aides peuvent revêtir la forme de subventions ou d'avances remboursables.

Les autres produits de l'activité comportent des produits relatifs aux subventions. Les subventions sont comptabilisées initialement à leur juste valeur en produits différés lorsqu'il existe une assurance raisonnable qu'elles seront reçues et le Groupe se conformera aux conditions qui leur sont attachées.

Elles sont ensuite comptabilisées en produits, en fonction de l'avancement des dépenses engagées à la date de clôture conformément à IAS 20. De ce fait, des subventions à recevoir peuvent être enregistrées dans les comptes si le contrat d'attribution est signé mais que les subventions n'ont pas encore été reçues.

Avances conditionnées

Les avances conditionnées ne sont remboursables qu'en cas de succès de projets de recherche et développement qu'elles financent. Elles sont comptabilisées en dettes à long terme selon la norme IAS 20. Les versements et remboursements d'avances conditionnées sont présentés dans la rubrique flux de trésorerie liés aux activités de financement dans le tableau de flux de trésorerie consolidé.

Crédit d'impôt recherche

Certaines dépenses de recherche et développement donnent droit en France à un crédit d'impôt recherche reconnu à l'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 2016 correspond au CIR de l'exercice 2016.

Partenariat avec Orphan Europe

Dans le cadre de son accord de partenariat avec Orphan Europe sur le développement de la LAM, le Groupe refacture sans marge certains coûts cliniques engagés et facturés au Groupe par des prestataires externes.

En application de la norme IAS 18, le Groupe estime que dans le cadre de ce partenariat, il agit en tant qu'agent en ce qui concerne les coûts externes refacturés puisque :

- Le Groupe n'a pas la responsabilité principale pour la fourniture du bien ou du service, la majorité des services étant fournie par des tiers, dont le plus important, le CRO (la société qui gère les essais cliniques) facture directement Orphan Europe. Le Groupe n'est directement facturé que pour les prestations annexes.
- Le Groupe ne supporte pas le risque d'inventaire,
- Le Groupe n'a aucune capacité à déterminer les prix, l'ensemble des coûts externes étant facturés à l'euro près, sans marge.
- Le Groupe supporte un risque de crédit considéré comme non significatif.

En conséquence, la refacturation de ces coûts externes à Orphan Europe est présentée en diminution des charges correspondantes supportées par le Groupe. Au titre de l'année 2016, le montant des coûts externes refacturés dans le cadre de ce partenariat s'élève à 358 021 euros.

Dans le cadre de ce même accord, le Groupe refacture également certains coûts cliniques internes, tels que les frais de personnel liés à la gestion des essais cliniques, ou de personnel de production des lots nécessaires à l'essai clinique LAM. Ces coûts internes refacturés sont reconnus par le Groupe comme des autres produits des activités ordinaires. Ils s'élèvent à 237 903 euros au titre de l'exercice 2016.

5.23 Résultat financier

Les produits financiers :

- les produits d'intérêts de la trésorerie et des équivalents de trésorerie ;
- les gains de change.

Les autres charges sont constituées :

- des autres frais payés aux banques sur les opérations financières ;
- des pertes de change ;
- des incidences sur le résultat des valeurs mobilières de placement ;
- les charges d'intérêts sur la dette financière (coût de l'endettement financier brut intégrant les frais financiers, les frais d'émission sur les dettes financières) constituée des emprunts et des autres dettes financières (notamment découverts et dettes sur contrat de location financement).

5.24 Imposition

Imposition exigible

Compte tenu du niveau de pertes fiscales reportables, aucune charge d'impôt exigible n'est due.

Imposition différée

Des impôts différés sont calculés pour toutes les différences temporelles entre la valeur comptable d'un actif ou d'un passif et sa valeur fiscale sauf exceptions prévues par la norme IAS 12.

Les changements des taux d'imposition sont inscrits dans le résultat de l'exercice au cours duquel le changement de taux est décidé.

Les actifs d'impôts différés résultant des différences temporelles ou de reports des déficits fiscaux sont limités aux passifs d'impôts différés de même échéance, sauf si leur imputation sur les bénéfices fiscaux futurs est probable.

Les impôts différés sont calculés en fonction des derniers taux d'impôt adoptés à la date de clôture de chaque exercice.

Les actifs et passifs d'impôts différés ne sont pas actualisés et sont classés au bilan en actifs et passifs non courants.

La Société-Mère est assujettie en France à la Contribution Economique Territoriale (CET) qui regroupe la cotisation foncière des entreprises (CFE) et la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises (CVAE) :

- la cotisation foncière des entreprises, dont le montant est fonction des valeurs locatives foncières et qui peut, le cas échéant, faire l'objet d'un plafonnement à un pourcentage de la valeur ajoutée est comptabilisée en charges opérationnelles ;
- la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises répond selon l'analyse du Groupe à la définition d'un impôt sur le résultat telle qu'énoncée par IAS 12.2 (« impôts dus sur la base des bénéfices imposables »). Pour entrer dans le champ d'IAS 12, un impôt doit être calculé sur la base d'un montant net de produits et de charges et que ce montant net peut être différent du résultat net comptable. Le Groupe a jugé que la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises remplissait les caractéristiques mentionnées dans cette conclusion, dans la mesure où la valeur ajoutée constitue le niveau intermédiaire de résultat qui sert systématiquement de base, selon les règles fiscales françaises, à la détermination du montant dû au titre de la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises.

Conformément aux dispositions d'IAS 12, la qualification de la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises en tant qu'impôt sur le résultat conduit à comptabiliser des impôts différés relatifs aux différences temporelles existant à la date de clôture, par contrepartie d'une charge nette au compte de résultat de l'exercice. Le cas échéant, cette charge d'impôt différé est présentée sur la ligne « impôts ». Pour l'instant, la Société-Mère ne paie pas de CVAE.

5.25 Résultat par actions

Le Groupe présente un résultat par action de base et un résultat par action dilué.

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net du Groupe par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice.

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le résultat par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation majoré de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives. Les actions ordinaires potentielles dilutives comprennent notamment les bons de souscription d'actions.

Le résultat dilué est identique au résultat de base lorsque le résultat de l'exercice présente une perte (les actions potentielles ne sont pas prises en compte car leurs effets seraient anti-dilutifs).

5.26 Information sectorielle

Conformément à IFRS 8 « Secteurs opérationnels », l'information par secteur opérationnel est dérivée de l'organisation interne des activités du Groupe ; elle reflète la vue du management et est établie sur la base du reporting interne utilisé par le Principal Décideur Opérationnel (le Président - Directeur Général) pour mettre en œuvre l'allocation des ressources et évaluer la performance.

La société conduit ses activités exclusivement en recherche et développement dans les domaines du traitement des leucémies aiguës et d'autres maladies orphelines, dont aucun n'est actuellement commercialisé. Ses activités sont localisées pour l'essentiel en France. La société a donc décidé de ne retenir qu'un secteur opérationnel pour l'établissement et la présentation de ses comptes.

5.27 Engagements hors bilan

Le Groupe a défini et mis en place un suivi de ses engagements hors bilan de manière à en connaître la nature et l'objet. Ce suivi vise les informations relatives aux engagements donnés suivants :

- sûretés personnelles (avals, cautions et garantie),
- sûretés réelles (hypothèques, nantissements, gages),
- locations simples, obligations d'achats et d'investissements,
- autres engagements,
- les contrats signés avec les CRO (contract research organization) et les hopitaux dans le cadre des études cliniques.

6. NOTES RELATIVES AU COMPTE DE RESULTAT NET CONSOLIDE

6.1 Autres produits de l'activité

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

(en K€)	31.12.2016	31.12.2015
Crédit d'impôt Recherche	3 347	2 219
Subventions	463	368
Autres produits	327	341
Autres produits de l'activité	4 138	2 929

Les autres produits ont principalement été générés par le Crédit Impôt Recherche, les subventions liées à des programmes de recherche préclinique en partenariat avec BPI France.

Les « Autres produits » s'élevant à 327 K€ en 2016 représentent la somme de coûts internes supportés par le Groupe dans le cadre de l'étude LAM, et refacturés à ce titre à la société Orphan Europe pour 238 K€. Les autres coûts externes liés à cet essai clinique sont refacturés sans marge à Orphan Europe et n'apparaissent pas en produits de l'activité mais déduits des charges concernées.

L'augmentation du Crédit Impôt Recherche et des subventions au 31 décembre 2016 par rapport au 31 décembre 2015 est due à l'accroissement de l'activité de recherche et développement entre les deux périodes.

La société a perçu une subvention au titre du projet TEDAC le 13 décembre 2016, de 463 K€.

6.2 Détail des charges par fonction

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

31/12/2015 en K€	Frais de recherche et développement	dont Autres Frais de Recherche et développement	dont Etudes cliniques	dont Propriété intellectuelle	Frais de structure et généraux	Total général
Consommables	1 040	244	796	-	36	1 076
Locations et maintenance	462	204	259	-	304	767
Prestations, sous-traitance et honoraires	4 475	1 539	2 570	366	3 022	7 497
Charges de personnel	3 977	1 506	2 384	87	1 627	5 603
Autres	572	56	513	3	2 627	3 200
Dotations nettes amortissements et provisions	250	26	224	-	120	369
Total général	10 776	3 575	6 745	456	7 736	18 512

L'augmentation des frais de recherche et développement de 8 944 K€ est due principalement à :

- La hausse des prestations externes de 6 934 K€ principalement liées au développement du projet TEDAC ainsi qu'aux coûts liés au dépôt de dossier d'AMM ;
- La hausse des frais de personnel de 1 305 K€ (cf note 6.3).

La baisse des frais de structure et généraux de 928 K€ s'explique principalement par :

- Les BSA₂₀₁₄ attribués aux administrateurs sur l'exercice pour une valeur de 1 593 K€ en 2015.

6.3 Frais de personnel

Les frais de personnel se ventilent comme suit :

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

31/12/2015 en K€	Frais de recherche et développement	dont Autres Frais de Recherche et développement	dont Etudes cliniques	dont Propriété intellectuelle	Frais de structure et généraux	Total général
Salaires et traitements	2 235	953	1 238	43	896	3 131
Charges sociales	920	427	468	25	429	1 348
Sous-total frais de personnel	3 154	1 380	1 706	69	1 325	4 480
Hors effet des rémunérations basées sur des actions						
JV des rémunérations basées sur des actions	822	126	678	19	301	1 124
Total Frais de personnel	3 977	1 506	2 384	87	1 627	5 603

La hausse des frais de personnel de 2 392 K€ est principalement dûe à l'augmentation de la masse salariale de la filiale ERYTECH Inc de l'ordre de 1 194 K€ suite à l'accroissement de l'effectif sur le site de Boston ainsi que l'augmentation de la masse salariale d'ERYTECH Pharma S.A (effectif moyen de 73 salariés en 2016 et 49 en 2015) de 1 198 K€.

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 (« AGAP ») 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). 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	19 500	3 000
Nombre de bons exercés	195	-
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	212 150	

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 2016 pour un montant de 498 K€ et réparties en coûts de personnel R&D pour 417 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 à conditions de performance (appelés ci-après AGAP) 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.

Les caractéristiques du plan sont les suivantes :

Types de titres	AGAP ₂₀₁₆	SO ₂₀₁₆	BSA ₂₀₁₆
Nombre d'actions autorisées à être émises	350 000		
Nombre d'actions / stock options / bons attribués	111 261	44 499	45 000
Date du Conseil d'Administration	03-oct-16	03-oct-16	03-oct-16
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	111 261	44 499	45 000

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 AGAP), de Black & Scholes (pour les SO) et de Cox-Ross-Rubinstein (pour les BSA).

Attribution de 111 261 AGAP (actions gratuites à conditions de performance) du 3 octobre 2016

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des AGAP₂₀₁₆ 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 %.

La juste valeur a été évaluée à 974 K€. Une charge a été comptabilisée à ce titre en charges de personnel au 31 décembre 2016 et affectée en coûts de personnel R&D pour 61 K€ et en coûts de personnel administratif pour 90 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 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 202 K€. Une charge a été comptabilisée à ce titre en charges de personnel au 31 décembre 2016 et affectées en coûts de personnel R&D pour 22 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 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 en au 31 décembre 2016 et affectée en frais de structure et généraux.

6.5 Dotation nette aux amortissements et provisions

en K€	31.12.2016	31.12.2015
Frais de recherche et développement	25	26
Etudes Cliniques	252	224
Coûts de propriété intellectuelle	-	-
Frais de structure et généraux	148	120
Total dotation nette aux amortissements et aux provisions	425	369

6.6 Résultat financier

(en K€)	31.12.2016	31.12.2015
Interêts sur crédits-bails	(4)	(5)
Interêts sur avances remboursables		(25)
Autres Charges Financières	(66)	(34)
Total charges financières	(70)	(64)
Intérêts courus sur CAT	545	523
Autres produits financiers	13	108
Total produits financiers	558	631
Total Produits (Charges)	488	567

Les produits financiers correspondent principalement aux intérêts courus sur les comptes à terme. Les autres charges financières correspondent aux pertes de change comptabilisées sur les transactions courantes.

6.7 Impôts sur le résultat

Preuve d'impôt

en K€	31.12.2016	31.12.2015
Résultat avant impôt	(21 902)	(15 016)
Produit d'impôt théorique	7 541	5 170
Déficit de l'exercice non activé	(8 303)	(5 001)
Non imposition CICE	24	18
Crédits d'impôts	1 144	764
Impact du retraitement IFRS 2	(398)	(935)
Différence de taux d'imposition	(51)	(7)
Autres différences	33	(6)
(Charge) / Produit d'impôt effective	(10)	3

Par prudence, les déficits reportables ont été activés uniquement à hauteur des impôts différés passifs.

Le montant des déficits fiscaux reportables s'élève au 31 décembre 2016 à 80 M€.

7 NOTES RELATIVES A L'ETAT DE LA SITUATION FINANCIERE CONSOLIDEE

7.1 Immobilisations incorporelles

en K€	31.12.2015	Acquisitions/ Dotations aux amort.	Cessions	31.12.2016
Autres immobilisations incorporelles				
Brut	184	25	-	209
Amortissement et dépréciation	(122)	(29)	-	(152)
Valeur nette comptable	61	(4)		57

7.2 Immobilisations corporelles

en K€	31.12.2015	Acquisitions / dotation aux amort.	Cessions / Transferts	31.12.2016
Biens financés par crédit bail				
Matériel de laboratoire				
Brut	974			974
Amortissement et dépréciation	(831)	(51)		(882)
Valeur nette comptable	143			92
Matériel de bureau et informatique				
Brut	-	118		118
Amortissement et dépréciation	-	(7)		(7)
Valeur nette comptable	-			111
Biens non financés par crédit bail				
Installations techniques, matériel et outillage				
Brut	727	123		850
Amortissement et dépréciation	(426)	(98)		(523)
Valeur nette comptable	301			327
Installations générales et aménagements divers				
Brut	1 079	387		1 466
Amortissement et dépréciation	(733)	(175)		(909)
Valeur nette comptable	345			558
Matériel de bureau et informatique				
Brut	134	279		413
Amortissement et dépréciation	(51)	(67)		(118)
Valeur nette comptable	83			295
Immobilisations en cours	44	862	(44)	862
TOTAL GENERAL				
Brut	2 958	1 770	(44)	4 684
Amortissement et dépréciation	(2 041)	(398)	-	(2 439)
Valeur nette comptable	918	1 372	(44)	2 245

7.3 Actifs financiers non courants

en K€	31.12.2016	31.12.2015
Dépôts et cautionnements	132	97
Total autres actifs financiers non courants	132	97

7.4 Stocks

en K€	31.12.2016	31.12.2015
Stocks production	71	79
Stocks laboratoire	74	87
Total stocks	145	166

7.5 Comptes clients et comptes rattachés

(en K€)	31.12.2016	31.12.2015
Créances	218	424
Créances et comptes rattachés	218	424

Les créances clients correspondent principalement aux créances détenues sur Orphan Europe au titre de la refacturation de l'étude clinique AML 2012-10 ainsi que la refacturation de la nouvelle étude NOPHO pour 108 K€.

7.6 Autres actifs courants

en K€	31.12.2016	31.12.2015
Crédit d'impôt recherche	3 321	3 743
Créances fiscales (TVA...) et autres créances	863	1 190
Actionnaires - Apports en numéraire	-	553
Charges constatées d'avance	339	220
Autres subventions à recevoir	-	-
Autres actifs courants	4 524	5 705

Les CIR 2014 et 2015 qui ont fait l'objet d'une vérification de la part de l'administration fiscale, ont été encaissés au cours de l'exercice 2016. Le montant du CIR dans les comptes clos au 31 décembre 2016 correspond à celui demandé au titre de l'exercice 2016.

Les charges constatées d'avance correspondent au loyer du premier trimestre 2017.

7.7 Trésorerie et équivalents de trésorerie

en K€	31.12.2016	31.12.2015
Trésorerie et équivalents de trésorerie	37 646	45 634
Découverts bancaires	-	-
Trésorerie nette	37 646	45 634

La trésorerie est composée des éléments suivants :

- 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.
- Au 31.12.2015 :
 - 20 181 K€ de comptes courants,
 - 25 453 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.

La Société ERYTECH Pharma a également conservé dans son portefeuille de titres les 2 500 actions en auto-détention. Ces actions seront destinées à une annulation future.

7.8 Capitaux propres

Au 31 décembre 2015, le capital de la Société-Mère se décomposait de 7 924 611 actions, entièrement libérées, d'un montant nominal de 0,1 euro.

Suite à une nouvelle levée de fonds sur le marché Euronext en décembre 2016 ainsi que suite à l'exercice de bons de souscriptions, le capital a été porté à 8 732 648 actions d'un nominal de 0,1 euro.

	Nombre d'actions
Nombre d'actions au 31 décembre 2015	7 924 611
Exercice de bons de souscriptions	14 160
Emission des actions nouvelles sur Euronext	793 877
Nombre d'actions au 31 décembre 2016	8 732 648

Les frais d'émissions des nouveaux titres sur le marché réglementé, d'un montant de 94 K€, ont été imputés sur la Prime d'Emission.

Il s'agit principalement des commissions bancaires et des honoraires d'avocats.

Résultat de base par action et résultat dilué par action

en K€	31.12.2016	31.12.2015
Résultat net	(21 913)	(15 013)
Nombre d'actions pondéré de la période	7 983 642	6 957 654
Résultat de base par action	(2,74)	(2,16)
Résultat dilué par action	(2,74)	(2,16)

Au 31 décembre 2016, les 626 000 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€	31.12.2016	31.12.2015
Provisions IDR	163	100
Provisions pour litiges	-	81
Provisions	163	181

Le régime applicable chez ERYTECH Pharma est défini par la convention collective de l'industrie pharmaceutique.

Le Groupe comptabilise les écarts actuariels en autres éléments du résultat global. Les engagements de retraite ne sont pas couverts par des actifs de régime. La part de la provision dont l'échéance est inférieure à un an est non significative.

Les hypothèses de calcul pour l'évaluation de la provision concernant les salariés sont les suivantes :

	31.12.2016	31.12.2015
Taux d'actualisation	1,36%	2,03%
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 société a réglé le litige avec BPI France portant sur la subvention GR-SIL pour 81 K€ ainsi que les avances remboursables pour 23 K€. Le remboursement a été effectué en janvier 2016 pour 104 K€.

La ventilation des provisions est la suivante :

en K€	OUVERTURE	Autres *	Dotations	Reprises non utilisées	Reprises utilisées	CLOTURE
Période du 01.01 au 31.12.2016						
Provision IDR	100	30	33			163
Provision pour litiges	81		-		81	-
Solde net à la clôture	181	30	33	-	81	163
Période du 01.01 au 31.12.2015						
Provision IDR	89	(8)	20			100
Provision pour litiges	-		81			81
Solde net à la clôture	89	(8)	101	-	-	181

* Les « Autres mouvements » correspondent aux écarts actuariels comptabilisés.

7.10 Endettement

Endettement par nature

en K€	31.12.2016	31.12.2015
Dettes financières liées aux crédits bails	204	144
Avances conditionnées	1 182	563
Emprunts	1 480	-
Dettes financières	2 865	708

Endettement par maturité

en K€	31.12.2016		
	Montants dus		TOTAL
	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

en K€	31.12.2015		
	Montants dus		TOTAL
	A moins d'un an	A plus d'un an	
Emprunts			-
Avances conditionnées	501	63	563
Dettes financières liées aux crédits bails	56	88	144
Obligations convertibles			-
Découverts bancaires			
Total emprunts	557	151	708

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 ».

Cette aide est distribuée en 3 phases :

- 294 000€ après la signature de l'accord (versés en 2008)
- 294 000 € sur appels de fonds (versés en 2010)
- solde à l'achèvement des travaux après constat de fin de programme par BPI FRANCE (versés en 2011)

Le remboursement de cette avance conditionnée s'effectuera selon un échéancier défini qui a pris fin le 30/06/2016.

Le Groupe s'est engagé à rembourser la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :

- 100 000 € au plus tard au 30 juin 2013
- 150 000 € au plus tard au 30 juin 2014
- 225 000 € au plus tard au 30 juin 2015
- 260 000 € au plus tard au 30 juin 2016

Au 31 décembre 2016, 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 ».

Cette aide prévoyait une distribution en 4 phases :

- 40 500 € après la signature de l'accord (versés en 2009)
- 40 500 € sur appels de fonds (versés en 2010)
- 27 000 € sur appels de fonds
- Solde à l'achèvement des travaux après constat de fin de programme par BPI FRANCE

Le Groupe aura reçu 81 000 € de la part d'BPI FRANCE/FEDER sur ce programme. Dans la mesure où les travaux correspondant à l'aide FEDER sont aujourd'hui terminés, le Groupe ne percevra pas les deux derniers versements de 27 K€.

Le remboursement de cette avance conditionnée s'effectuera selon un échéancier défini qui a pris fin le 30 juin 2016.

Le Groupe s'est engagé à rembourser la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :

- 7 500 € au plus tard au 30 septembre 2013
- 7 500 € au plus tard au 31 décembre 2013

- 7 500 € au plus tard au 31 mars 2014
- 7 500 € au plus tard au 30 juin 2014
- 9 250 € au plus tard au 30 septembre 2014
- 9 250 € au plus tard au 31 décembre 2014
- 9 250 € au plus tard au 31 mars 2015
- 9 250 € au plus tard au 30 juin 2015
- 14 000 € au plus tard au 30 septembre 2015

La société a remboursé le solde de l'avance en janvier 2016, soit 23 K€. Elle a également remboursé la subvention correspondante pour 81 K€ pour mettre fin au litige avec BPI France.

• **BPI FRANCE / TEDAC :**

La troisième aide, accordée par BPI FRANCE dans le cadre du projet TEDAC est d'un montant total de 4 895 052 €. Cette aide est distribuée à l'achèvement d'étapes clefs successives :

- 62 607 € après la signature de l'accord (versés en 2012)
- le reste par appels de fonds en fonction des étapes clefs.

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'affaire 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€	31.12.2016	31.12.2015
Autres passifs courants		
Dettes fiscales et sociales	1 465	1 241
Produits constatés d'avance	-	-
Autres dettes	-	71
Autres passifs courants	1 465	1 311

7.12 Parties liées

Gil Beyen est directeur général de la société ; Jérôme Bailly est le Pharmacien Responsable de la société et directeur général délégué. Les autres parties liées sont les membres du Conseil d'Administration.

La rémunération des directeurs et des autres membres de la direction générale au cours de l'exercice est détaillée comme suivant :

en K€	31.12.2016	31.12.2015
Rémunération brute totale	702	1 144
Paievements fondés sur des actions	226	1 994
Total	928	3 138

Le Groupe n'a pas d'autres parties liées.

7.13 Instruments financiers inscrits au bilan et effet sur le résultat

31/12/2016 en K€		Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dette au coût amorti	Juste valeur
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
31/12/2015 en K€		Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dette au coût amorti	Juste valeur
Actifs financiers non courants	(1)	97		97		97
Clients et comptes rattachés	(1)	424		424		424
Autres actifs courants	(1)	5 705		5 705		5 705
Trésorerie et équivalents de trésorerie	(2)	45 634	45 634			45 634
						-
Total actifs financiers		51 860	45 634	6 226	-	51 860
Passifs financiers, part à plus d'un an	(1)	151			151	151
Passifs financiers, part à moins d'un an	(1)	557			557	557
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	(1)	3 672			3 672	3 672
						-
Total passifs financiers		4 380	-	-	4 380	4 380

(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 23 % 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 6 242 K\$ lors de l'exercice comptable 2016.

Cependant, la parité EUR / USD a beaucoup décliné en fin de période pour atteindre 1,0541 \$ pour 1 € au 31 décembre 2016.

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

Risque de liquidité

Le Groupe est structurellement déficitaire depuis sa création. Les flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles du Groupe ont été respectivement de -22 millions d'euros au 31 décembre 2016 et -15 millions d'euros au 31 décembre 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 en mai 2013 ainsi que les opérations renouvelées en 2014, 2015 et 2016 permettent au Groupe d'assurer sa continuité d'exploitation sur plusieurs années.

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

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

en K€	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	(218)	(95)	(123)
Obligations convertibles				
Découverts bancaires				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 832	(4 832)	(4 832)	
Total	7 697	(7 712)	(4 927)	(2 785)

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

Risque de taux

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

Le Groupe a ouvert un emprunt auprès de la Société Générale pour un montant de 1,9 M€ dont 1,48 M€ versés en 2016 ; 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 ne sont 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 2016. 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 442 K€ et correspondent essentiellement à la location des bâtiments. Les échéances de ces charges sont les suivantes :

Inférieures à 1 an : 295 K€

Comprises entre 1 an et 5 ans : 147 K€

Supérieures à 5 ans : 0 K€

10 HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Sur l'exercice 2016, les honoraires du commissaire aux comptes s'élèvent à :

- dans le cadre de sa mission légale : 165 K€ hors débours,
- dans le cadre d'attestation : 3 K€
- dans le cadre du projet IPO Nasdaq : 232 K€

5.4 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2016

ERYTECH Pharma S.A.

Siège social : 60 Avenue Rockefeller – Bâtiment Adénine – 69008 LYON

Capital social : €.873.265

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés Exercice clos le 31 décembre 2016

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2016 sur :

- le contrôle des comptes consolidés de la société Erytech Pharma S.A., tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- la vérification spécifique prévue par la loi.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

5.4.1 Opinion sur les comptes consolidés

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes consolidés. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

5.4.2 Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L.823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants.

Autres produits de l'activité

Les notes 5.22 et 6.1 «Autres produits de l'activité» de l'annexe des comptes consolidés exposent notamment les règles et méthodes comptables relatives à la comptabilisation des subventions.

Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre groupe, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables visées ci-dessus et des informations fournies dans l'annexe des comptes consolidés et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes consolidés, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

5.4.3 Vérification spécifique

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations données dans le rapport sur la gestion du groupe.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Lyon, le 28 mars 2017

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.

Sara Righenzi de Villers
Associée

Lyon, le 28 mars 2017

RSM Rhône-Alpes

Gaël Dhalluin
Associé

5.5 Comptes sociaux établis (normes françaises) pour l'exercice clos le 31 décembre 2016

Bilan Actif

Période du 01/01/16 au 31 décembre 2016

ERYTECH PHARMA

RUBRIQUES	BRUT	Amortissements	Net (N) 31/12/2016	Net (N-1) 31/12/2015
CAPITAL SOUSCRIT NON APPELE				
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
Frais d'établissement				
Frais de développement				
Concession, brevets et droits similaires	208 996	151 740	57 255	61 155
Fonds commercial				
Autres immobilisations incorporelles				
Avances et acomptes sur immobilisations incorporelles				
TOTAL immobilisations incorporelles :	208 996	151 740	57 255	61 155
IMMOBILISATIONS CORPORELLE				
Terrain				
Constructions				
Installations techniques, materiel et outillage industriel	850 353	523 443	326 910	301 300
Autres immobilisations corporelles	1 570 802	959 873	610 929	428 728
Immobilisations en cours	861 966		861 966	14 962
Avances et acomptes				29 326
TOTAL immobilisations corporelles :	3 283 120	1 483 316	1 799 805	774 316
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	162 591		162 591	167 781
TOTAL immobilisations financières :	162 591		162 591	167 781
ACTIF IMMOBILISE	3 654 708	1 635 056	2 019 652	1 003 253
STOCKS ET EN-COURS				
Matières premières et approvisionnements	144 901		144 901	165 889
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 :	144 901		144 901	165 889
CREANCES				
Avances, acomptes versés sur commandes				
Créances clients et comptes rattachés	1 094 296		1 094 296	457 936
Autres créances	7 724 749		7 724 749	5 546 634
Capital souscrit et appelé, non versé				552 739
TOTAL créances :	8 819 045		8 819 045	6 557 309
DISPONIBILITES ET DIVERS				
Valeurs mobilières de placement				
Disponibilités	37 527 092		37 527 092	45 493 612
Charges constatées d'avance	313 509		313 509	219 581
TOTAL disponibilités et divers :	37 840 602		37 840 602	45 713 193
ACTIF CIRCULANT	46 804 548		46 804 548	52 436 391
Frais d'émission d'emprunts à étaler				
Primes remboursement des obligations				
Ecart de conversion actif				
TOTAL GENERAL	50 459 256	1 635 056	48 824 200	53 439 644

Bilan Passif

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/16 au 31 décembre 2016

RUBRIQUES	Net (N) 31/12/2016	Net (N-1) 31/12/2015
SITUATION NETTE		
Capital social ou individuel dont versé 873 265	873 265	792 461
Primes d'émission, de fusion, d'apport, ...	103 974 323	94 815 820
Ecarts de réévaluation dont écart d'équivalence		
Réserve légale		
Réserves statutaires ou contractuelles		
Réserves réglementées		
Autres réserves		
Report à nouveau	(47 855 465)	(36 058 170)
Résultat de l'exercice	(17 407 816)	(11 797 253)
TOTAL situation nette :	39 584 307	47 752 858
SUBVENTIONS D'INVESTISSEMENT		
PROVISIONS REGLEMENTEES		
CAPITAUX PROPRES	39 584 307	47 752 858
Produits des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées	1 181 535	570 857
AUTRES FONDS PROPRES	1 181 535	570 857
Provisions pour risques		81 000
Provisions pour charges		
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES		81 000
DETTES FINANCIERES		
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	1 480 000	16 181
Emprunts et dettes financières divers		
TOTAL dettes financières :	1 480 000	16 181
AVANCES ET ACOMPTES RECUS SUR COMMANDES EN COURS		
DETTES DIVERSES		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	5 170 012	3 773 307
Dettes fiscales et sociales	1 134 834	1 178 408
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Autres dettes	133 220	67 033
TOTAL dettes diverses :	6 438 066	5 018 748
PRODUITS CONSTATES D'AVANCE		
DETTES	7 918 066	5 034 929
Ecart de conversion passif	140 292	
TOTAL GENERAL	48 824 200	53 439 644

Compte de Résultat (Première Partie)

Période du 01/01/16 au 31 décembre 2016

ERYTECH PHARMA

RUBRIQUES	France	Export	Net (N) 31/12/2016	Net (N-1) 31/12/2015
Ventes de marchandises				
Production vendues de biens				
Production vendues de services	685 479	834 862	1 520 342	716 639
Chiffres d'affaires nets	685 479	834 862	1 520 342	716 639
Production stockée				
Production immobilisée				
Subvention d'exploitation			463 054	368 436
Reprises sur amortissements et provisions, transfert de charges			119 193	34 687
Autres produits			16	6
PRODUITS D'EXPLOITATION			2 102 605	1 119 767
CHARGES EXTERNES				
Achats de marchandises (et droits de douanes)				
Variation de stock de marchandises				
Achats de matières premières et autres approvisionnements			2 032 420	1 017 411
Variation de stock [matières premières et approvisionnements]			20 988	32 467
Autres achats et charges externes			15 270 354	9 910 097
TOTAL charges externes :			17 323 763	10 959 991
IMPÔTS, TAXES ET VERSEMENTS ASSIMILES			171 794	110 986
CHARGES DE PERSONNEL				
Salaires et traitements			3 418 304	2 707 422
Charges sociales			1 770 607	1 464 009
TOTAL charges de personnel :			5 188 911	4 171 431
DOTATIONS D'EXPLOITATION				
Dotations aux amortissements sur immobilisations			302 993	210 120
Dotations aux provisions sur immobilisations				
Dotations aux provisions sur actif circulant				
Dotations aux provisions pour risques et charges				81 000
TOTAL dotations d'exploitation :			302 993	291 120
AUTRES CHARGES D'EXPLOITATION			296 939	201 702
CHARGES D'EXPLOITATION			23 284 400	15 735 230
RESULTAT D'EXPLOITATION			(21 181 795)	(14 615 463)

Compte de Résultat (Deuxième Partie)

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/16 au 31 décembre 206

RUBRIQUES	31/12/2016	31/12/2015
RESULTAT D'EXPLOITATION	(21 181 795)	(14 615 463)
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	585 826	531 585
Reprise sur provisions et transferts charges		
Différences positives de change	12 996	94 184
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement		988
	598 822	626 758
CHARGES FINANCIERES		
Dotations financières aux amortissements et provisions		
Intérêts et charges assimilés	607	27
Différences négatives de change	55 854	32 625
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		
	56 461	32 652
RESULTAT FINANCIER	542 361	594 106
RESULTAT COURANT AVANT IMPÔTS	(20 639 434)	(14 021 357)
PRODUITS EXCEPTIONNELS		
Produits exceptionnels sur opérations de gestion		5 262
Produits exceptionnels sur opérations en capital		
Reprises sur provisions et transferts de charges		
		5 262
CHARGES EXCEPTIONNELLES		
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	115 172	211
Charges exceptionnelles sur opérations en capital		
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	352	352
	115 524	563
RESULTAT EXCEPTIONNEL	(115 524)	4 699
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise		
Impôts sur les bénéfices	(3 347 142)	(2 219 406)
TOTAL DES PRODUITS	2 701 427	1 751 786
TOTAL DES CHARGES	20 109 242	13 549 039
BENEFICE OU PERTE	(17 407 816)	(11 797 253)

Annexe au bilan avant répartition de l'exercice, se caractérisant par :

- total du bilan en € : 48 824 200 €
- chiffre d'affaires en € : 1 520 342 €
- résultat net comptable en € : (17 407 816 €)

L'exercice a une durée de 12 mois, couvrant la période du 01/01/2016 au 31/12/2016.

Les notes et les tableaux présentés ci-après, font partie intégrante des comptes annuels.

1 FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE

Yann Godfrin, co-fondateur de la société et Directeur Général, a donné sa démission de ses fonctions au sein de la société lors du Conseil d'Administration du 10 janvier 2016.

Au cours de l'exercice 2016, un plan d'actionnariat salarié a été attribué de la façon suivante (voir note « Paiements fondés sur des actions ») :

- Le Conseil d'Administration qui s'est tenu le 3 octobre 2016 a attribué 45 000 BSA aux membres indépendants du Conseil ;
- Le Conseil d'Administration qui s'est tenu le 3 octobre 2016 a attribué 111 261 actions gratuites de performance aux salariés d'ERYTECH ;
- Le Conseil d'Administration qui s'est tenu le 3 octobre 2016 a attribué 44 499 stocks options aux salariés d'ERYTECH Inc.

Erytech a également renforcé son équipe dirigeante, en nommant Jean-Sébastien Cleiftie en qualité de Directeur Business Development. Alexander Scheer a également rejoint la société en remplacement de Yann Godfrin en tant que Directeur scientifique.

Allene M. Diaz a été nommée au conseil d'administration, dans un premier temps en qualité de censeur, avec l'intention de la nommer administrateur au mois de janvier 2017, en vue de sa ratification par la prochaine assemblée générale des actionnaires.

La Société-Mère ERYTECH PHARMA SA a levé 9,9 M€ en décembre 2016 sur Euronext, portant sur un total de 793 877 actions nouvelles émises dans le cadre d'une augmentation de capital, sous forme de placement privé auprès d'investisseurs institutionnels de premier plan aux Etats-Unis et en Europe, représentant environ 9 % du nombre d'actions en circulation (post émission).

Le prix d'Émission a été fixé à 12,50 euros par action (prime d'émission incluse), conformément aux résolutions n°20 et 21 de l'Assemblée Générale Mixte du 24 juin 2016. Ce

prix fait ressortir une décote de 13,55 % par rapport au cours de bourse précédant la fixation du prix.

- Le recrutement des patients dans l'étude de Phase 2b avec eryaspase (dénommé également ERY-ASP ou GRASPA®) pour le traitement de la leucémie aigüe myéloïde (LAM) a été complété le 29 août 2016, avec un total de 123 patients inclus dans l'étude.

Le recrutement du dernier patient dans son étude de Phase 2 avec eryaspase (dénommé également ERY-ASP ou GRASPA®) pour le traitement du cancer du pancréas a été complété le 26 septembre 2016, avec un total de 141 patients recrutés dans l'étude.

La société a décidé de retirer sa demande d'Autorisation d'AMM européenne pour GRASPA dans le traitement de patients atteints de Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) car le délai accordé dans la procédure du CHMP n'était pas suffisant pour apporter les données supplémentaires issues de la liste des points en suspens au jour 180.

La société a l'intention de déposer une nouvelle demande d'AMM d'ici la fin du 3^e trimestre 2017.

La société se prépare à lancer l'étude « NOPHO ». Il s'agit d'une étude de Phase 3 dans la LAL initiée par des investigateurs.

La société poursuit le développement de son second candidat-médicament ERY-MET reposant également sur la technologie ERYCAPS avec comme molécule active la méthioninase.

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.

Dans le cadre de son avancée vers le développement clinique, un Conseil Scientifique s'est réuni à Bruxelles le 3 décembre 2016 pour donner les orientations du protocole médical et des indications thérapeutiques.

La société a reçu de l'Office Américain des Brevets et des Marques (USPTO) un avis d'acceptation de sa demande de brevet numéro 12/672,094 intitulée « Composition and therapeutic anti-tumour vaccine ».

La vérification de comptabilité de la part de l'administration fiscale a été clôturée en avril 2016 avec une correction mineure des montants vérifiés (84 933 € soit 2 % des montants vérifiés). Ce montant a été comptabilisé dans les comptes clos au 31 décembre 2016.

L'intention de la société de s'introduire en bourse au Nasdaq US reste d'actualité.

La société a initié le projet de modification de son procédé de fabrication. Le projet a entamé la phase 3 de son développement pour un coût sur l'exercice 2016 de 1 480 000 € dont 830 000 € capitalisés.

2 ÉVÉNEMENTS SIGNIFICATIFS POSTÉRIEURS A LA CLOTURE

Il n'y a pas eu d'événements significatifs postérieurs à la clôture.

3 CONTINUITÉ D'EXPLOITATION

La situation déficitaire historique de la société s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche et de développement de plusieurs années. Les conventions générales comptables ont été appliquées dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base :

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices,

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

4 PRINCIPE ET METHODES COMPTABLES

4.1 Principe et conventions générales

Les comptes de l'exercice ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables en vigueur en France dans le respect du principe de prudence et d'indépendance des exercices et en présumant la continuité d'exploitation.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du Code de commerce, du décret comptable du 29 novembre 1983, ainsi que des Règlements du CRC n° 2000-06, n° 2004-06, n° 2002-10 et du règlement de l'ANC n° 2014-03 du 5 juin 2014 relatif au Plan comptable général.

4.2 Permanence des méthodes

Aucun changement de réglementation comptable ou de méthode comptable n'est intervenu au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

4.3 Autres principes comptables

Les principales autres méthodes utilisées sont les suivantes :

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'entrée ou à leur coût de revient.

Les frais de R&D sont comptabilisés selon la méthode suivante en phase de recherche :

- Aucune immobilisation incorporelle résultant de la recherche ne peut être comptabilisée,
- Les dépenses de recherche (ou la phase de recherche d'un projet interne) doivent être comptabilisées en charges lorsqu'elles sont encourues,
- L'immobilisation incorporelle est comptabilisée si, et seulement si, l'entreprise peut démontrer :
 - la faisabilité technique,
 - l'intention et la capacité d'achever l'immobilisation ou de la vendre,
 - la façon dont l'immobilisation incorporelle génèrera des avantages économiques futurs probables,
 - la disponibilité de ressources pour achever le développement, utiliser ou vendre l'immobilisation incorporelle,
 - la capacité à évaluer de façon fiable les dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle ou au cours de son développement.

Les frais de développement doivent être comptabilisés en immobilisations incorporelles lorsque des conditions précises, liées à la faisabilité technique et aux perspectives de commercialisation et de rentabilité, sont remplies. Compte tenu de la forte incertitude attachée aux projets de développement conduits par la société, ces conditions ne sont satisfaites que lorsque les procédures réglementaires nécessaires à la commercialisation des produits ont été finalisées. L'essentiel des dépenses étant engagé avant cette étape, les frais de développement sont comptabilisés dans les charges de l'exercice au cours duquel ils sont encourus

Le solde du poste Frais de recherche et développement est nul au bilan. En effet, tous les critères de comptabilisation en immobilisation n'ont pas été réunis, les dépenses correspondantes ont donc été maintenues en charges sur l'exercice. La méthode retenue sera l'activation des frais de développement en cas d'obtention de l'AMM (autorisation de mise sur le marché).

IMMOBILISATIONS CORPORELLES

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires, hors frais d'acquisition des immobilisations) ou à leur coût de production.

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire ou dégressif en fonction de la durée de vie prévue :

- | | |
|-------------------------------------|------------|
| – Concessions, logiciels, brevets | 1 à 10 ans |
| – Installations techniques | 3 à 10 ans |
| – Matériel et outillages industriel | 1 à 5 ans |
| – Matériel de bureau et mobiliers | 3 à 5 ans |

PARTICIPATION, AUTRES TITRES IMMOBILISES, VALEURS MOBILIERES DE PLACEMENT

La valeur brute est constituée par le coût d'achat hors frais accessoires. Lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur brute, une provision pour dépréciation est constituée du montant de la différence.

STOCKS

Les stocks sont évalués suivant la méthode FIFO.

La valeur brute des marchandises et approvisionnements comprend le prix d'achat et les frais accessoires.

Les produits fabriqués sont valorisés au coût de production comprenant les consommations et les charges directes et indirectes de production, les amortissements des biens concourant à la production. Le coût de la sous-activité est exclu de la valeur des stocks.

Une provision pour dépréciation des stocks égale à la différence entre la valeur brute déterminée suivant les modalités indiquées ci-dessus et le cours du jour ou la valeur de réalisation déduction faite des frais proportionnels de vente, est effectuée lorsque cette valeur brute est supérieure à l'autre terme énoncé.

CREANCES

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale. Une provision pour dépréciation est pratiquée lorsque la valeur d'inventaire est inférieure à la valeur comptable.

RECONNAISSANCE DES PRODUITS DE SUBVENTION

Le produit de subvention est comptabilisé dès qu'elle est octroyée.

Selon le principe de rattachement des charges aux produits, il est tenu compte du rythme des dépenses correspondantes et, le cas échéant, il est constaté une partie de la subvention en « Produits constatés d'avance » lorsque la convention d'octroi de la subvention prévoit explicitement les dépenses à effectuer de manière obligatoire. A contrario, un produit à recevoir est constaté lorsque les dépenses engagées permettent de constater une quote-part de subvention à recevoir.

La société constate donc un produit constaté d'avance correspondant à la fraction de la subvention reçue correspondante aux dépenses non réalisées. Au 31 décembre 2016, 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.

Le reste des coûts engagés pour mener jusqu'à la fin l'essai clinique fait l'objet d'un suivi en hors bilan.

PROVISIONS

Une provision pour risques et charges est constatée dès qu'un élément du patrimoine a une valeur économique négative pour l'entité, qui se traduit par une obligation à l'égard d'un tiers dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci.

TRANSACTIONS AVEC LES PARTIES LIEES QUI N'ONT PAS ETE CONCLUES AUX CONDITIONS NORMALES DE MARCHE

Au cours de l'exercice, des options sur actions ont été attribuées gratuitement aux dirigeants ainsi qu'aux membres du conseil d'administration sous forme de Bons de Souscription d'Actions (« BSA ») ou de Bons Créateurs d'Entreprise (« BSPCE »). Cette information est détaillée dans la note « Bons de souscription ».

Une convention inter-compagnie a été signée par la société avec sa filiale américaine ERYTECH Pharma Inc. Celle-ci prévoit la refacturation des charges supportées par ERYTECH Pharma S.A. au titre des dépenses engagées par ERYTECH Pharma Inc et payées par ERYTECH Pharma S.A. Un mark-up (marge) de 10 % est appliqué via un avenant à la convention inter-compagnie.

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 2016 de 1,36 %
- Taux de charges patronales retenus : 50 % (non cadres) et 54 % (cadres et dirigeants).

CREDIT D'IMPOT POUR LA COMPETITIVITE ET L'EMPLOI (CICE)

Le crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi (CICE) est un avantage fiscal qui concerne les entreprises employant des salariés et équivaut à une baisse de leurs charges sociales.

Le CICE doit être imputé sur l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'année au cours de laquelle les rémunérations prises en compte pour le calcul du CICE ont été versées.

Suivant les recommandations de l'ANC, la Société comptabilise le CICE au crédit d'un sous-compte dédié du compte 64 « Charges de personnel ».

5 COMPLEMENT D'INFORMATION RELATIF AU BILAN

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Le montant des frais de recherche comptabilisés en charge sur l'exercice et non activés s'élèvent à 16 313 453 €.

IMMOBILISATIONS FINANCIERES

Les 2500 actions propres étant en voie d'annulation, aucune dépréciation n'a été constatée au 31 décembre 2016.

Les autres immobilisations financières sont constituées de dépôts & cautionnements à hauteur de 91 866 €.

La société détient en titres de participation 100 % du capital de la filiale ERYTECH Pharma Inc. soit 1 USD valorisé à 0,95 €.

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	470 188	100,00	0,95	0,95	3 533 241	0,00	351 501	-3 229 981	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

Période du 01/01/16 au 31/12/16

ERYTECH PHARMA

RUBRIQUES	Valeur brute début d'exercice	Augmentations par réévaluation	Acquisitions apports, création, virements
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES			
Frais d'établissement et de développement			
Autres immobilisations incorporelles	183 554		25 441
TOTAL immobilisations incorporelles :	183 554		25 441
IMMOBILISATIONS CORPORELLES			
Terrains			
Constructions sur sol propre			
Constructions sur sol d'autrui			
Constructions installations générales			
Installations techniques et outillage industriel	727 039		123 314
Installations générales, agencements et divers	1 078 839		132 807
Matériel de transport			
Matériel de bureau, informatique et mobilier	134 340		227 202
Emballages récupérables et divers			
Immobilisations corporelles en cours	14 962		861 966
Avances et acomptes	29 326		6 719
TOTAL immobilisations corporelles :	1 984 506		1 352 008
IMMOBILISATIONS FINANCIERES			
Participations évaluées par mises en équivalence			
Autres participations	1		
Autres titres immobilisés			
Prêts et autres immobilisations financières	167 781		283
TOTAL immobilisations financières :	167 782		283

TOTAL GENERAL	2 335 842		1 377 732
----------------------	------------------	--	------------------

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			208 996	
TOTAL immobilisations incorporelles :			208 996	
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Constructions installations générales				
Installations techniques et outillage industriel			850 353	
Installations générales, agencements et divers		1 500	1 210 146	
Matériel de transport				
Matériel de bureau, informatique et mobilier		886	360 656	
Emballages récupérables et divers				
Immobilisations corporelles en cours	14 962		861 966	
Avances et acomptes		36 045		
TOTAL immobilisations corporelles :		38 431	3 283 120	
IMMOBILISATIONS FINANCIERES				
Participations évaluées par mises en				
Autres participations			1	
Autres titres immobilisés				
Prêts et autres immobilisations financières		5 473	162 591	
TOTAL immobilisations financières :		5 473	162 592	
TOTAL GENERAL		43 904	3 654 708	

Amortissements

Période du 01/01/16

au 31/12/16

ERYTECH 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	122 399	29 341		151 740
TOTAL immobilisations incorporelles :	122 399	29 341		151 740
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Constructions installations générales				
Installations techn. et outillage industriel	425 739	97 704		523 443
Inst. générales, agencements et divers	733 406	120 162		853 568
Matériel de transport				
Mat. de bureau, informatique et mobil.	51 044	56 139	878	106 305
Emballages récupérables et divers				
TOTAL immobilisations corporelles :	1 210 190	274 005	878	1 483 316
TOTAL GENERAL	1 332 589	303 346		1 635 056

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	29 341		
TOTAL immobilisations incorporelles :	29 341		
IMMOBILISATIONS CORPORELLES			
Terrains			
Constructions sur sol propre			
Constructions sur sol d'autrui			
Constructions installations générales			
Installations techn. et outillage industriel	97 704		
Inst. générales, agencements et divers	120 162		
Matériel de transport			
Mat. de bureau, informatique et mobil.	56 139		
Emballages récupérables et divers			
TOTAL immobilisations corporelles :	274 005		
Frais d'acquisition de titres de participations			
TOTAL GENERAL	303 346		

Variation Détaillée des Stocks et des En-Cours

Période du 01/01/16 au 31/12/16

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	70 895	79 010		8 115
Autres approvisionnements	74 006	86 879		12 773
TOTAL I	144 901	165 889		20 988

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 01/01/16 au 31/12/16

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	1		1
Prêts			
Autres immobilisations financières	162 591		162 591
TOTAL de l'actif immobilisé :	162 592		162 592
DE L'ACTIF CIRCULANT			
Clients douteux ou litigieux			
Autres créances clients	1 094 296	1 094 296	
Créance représent. de titres prêtés ou remis en garantie			
Personnel et comptes rattachés	92	92	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux			
État - Impôts sur les bénéfices	3 321 259	3 321 259	
État - Taxe sur la valeur ajoutée	794 278	794 278	
État - Autres impôts, taxes et versements assimilés	69 193	69 193	
État - Divers			
Groupe et associés	3 392 949	3 392 949	
Débiteurs divers	6 686	6 686	
TOTAL de l'actif circulant :	8 678 753	8 678 753	
CHARGES CONSTATÉES D'AVANCE	313 509	313 509	

TOTAL GÉNÉRAL	9 154 854	8 992 263	162 592
----------------------	------------------	------------------	----------------

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	1 480 000		1 480 000	
Emprunts et dettes financières divers				
Fournisseurs et comptes rattachés	5 170 012	5 170 012		
Personnel et comptes rattachés	491 617	491 617		
Sécurité sociale et autres organismes	521 388	521 388		
Impôts sur les bénéfices				
Taxe sur la valeur ajoutée	30 650	30 650		
Obligations cautionnées				
Autres impôts, taxes et assimilés	91 180	91 180		
Dettes sur immo. et comptes rattachés				
Groupe et associés				
Autres dettes	133 220	133 220		
Dettes représentat. de titres empruntés				
Produits constatés d'avance				

TOTAL GÉNÉRAL	7 918 066	6 438 066	1 480 000
----------------------	------------------	------------------	------------------

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.

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 :

- 2016 : 3 347 142 €
- 2015 : 2 219 406 €
- 2014 : 1 523 688 €

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 2016 s'élève à 69 333 € 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 37 527 092 €, dont 27 000 000 € placés en Comptes A Terme (CAT), souscrits :

- pour 27 000 000 € auprès de la Banque Populaire, échéance 18 mois, mobilisable à vue,

La trésorerie se répartie donc selon les catégories suivantes :

Comptes courants	9 685 102 €
Comptes A Terme	27 000 000 €
Intérêts courus	841 990 €
Total	37 527 092 €

Charges et Produits Constatés d'Avance

Période du 01/01/16

au 31/12/16

ERYTECH PHARMA

RUBRIQUES	Charges	Produits
Charges ou produits d'exploitation	313 509	
Charges ou produits financiers		
Charges ou produits exceptionnels		
	313 509	

Les charges constatées d'avances concernent prioritairement les contrats de maintenance ainsi que les contrats de locations mobilières et immobilières.

Produits à Recevoir

ERYTECH PHARMA

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	69 193
Divers, produits à recevoir	
Autres créances	6 686
Valeurs Mobilières de Placement	
Disponibilités	
TOTAL	75 879

Composition du Capital Social

Période du 01/01/16 au 31/12/16

ERYTECH PHARMA

CATEGORIES DE TITRES	Nombre	Valeur nominale
1 - Actions ou parts sociales composant le capital soc. au début de l'exercice	7 924 611	0,1
2 - Actions ou parts sociales émises pendant l'exercice	808 037	0,1
3 - Actions ou parts sociales remboursées pendant l'exercice		
4 - Actions ou parts sociales composant le capital social en fin d'exercice	8 732 648	0,1

La Société a procédé à l'admission en bourse sur EURONEXT de 793 870 nouveaux titres en décembre 2016.

L'exercice de BSA₂₀₁₂ et de BSPCE₂₀₁₄ a créé 14 160 nouveaux titres sur l'exercice.

**Tableau de variation des capitaux propres
(en milliers d'euros, normes françaises)**

	Nombre d'actions	Capital Social	Prime d'émission	Réserves & à-nouveau	Résultat de l'exercice	Provisions réglementées	Total Capitaux Propres
Solde au 31 dec 2015	7 924 611	792	94 816	(36 058)	(11 797)	- €	47 753
Affectation du résultat 2015				(11 797)	11 797		
Capitalisation des intérêts d'OC							
Conversion des OC							
Admission de nouveaux titres	793 877	79	9 844				
Imputation des frais liés aux titres			(791)				
Conversion de BSA & BSPCE	14 160	1	106				
Résultat de l'exercice 2016					(17 408)		
Solde au 31 dec 2016	8 732 648	873	103 974	(47 855)	(17 408)	- €	39 584

AVANCES CONDITIONNEES

Les avances conditionnées d'un total de 1 181 535 € se répartissent au 31/12/2016 de la façon suivante :

- **BPI FRANCE / PANCREAS**

La première aide, accordée par BPI FRANCE, d'un montant total de 735 000 €, concerne le programme ayant pour objet le « développement d'un nouveau traitement contre le cancer du pancréas par l'administration de globules rouges allogéniques incorporant la L-Asparaginase ».

Cette aide est distribuée en 3 phases :

- 294 000€ après la signature de l'accord (versés en 2008)
- 294 000 € sur appels de fonds (versés en 2010)
- solde à l'achèvement des travaux après constat de fin de programme par BPI FRANCE (versés en 2011)

Le remboursement de cette avance conditionnée s'effectuera selon un échéancier défini qui a pris fin le 30/06/2016.

ERYTECH Pharma S.A. s'est engagée à rembourser la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :

- 100 000 € au plus tard au 30 juin 2013
- 150 000 € au plus tard au 30 juin 2014
- 225 000 € au plus tard au 30 juin 2015
- 260 000 € au plus tard au 30 juin 2016

Au 31 décembre 2016, 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 ».

Cette aide prévoyait une distribution en 4 phases :

- 40 500 € après la signature de l'accord (versés en 2009)
- 40 500 € sur appels de fonds (versés en 2010)
- 27 000 € sur appels de fonds
- solde à l'achèvement des travaux après constat de fin de programme par BPI FRANCE

ERYTECH Pharma S.A. aura reçu 81 000 € de la part d'BPI FRANCE/FEDER sur ce programme. Dans la mesure où les travaux correspondant à l'aide FEDER sont aujourd'hui terminés, ERYTECH Pharma S.A. ne percevra pas les deux derniers versements de 27 K€.

Le remboursement de cette avance conditionnée s'effectuera selon un échéancier défini qui a pris fin le 30 juin 2016.

ERYTECH Pharma S.A. s'est engagée à rembourser la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :

- 7 500 € au plus tard au 30 septembre 2013
- 7 500 € au plus tard au 31 décembre 2013
- 7 500 € au plus tard au 31 mars 2014
- 7 500 € au plus tard au 30 juin 2014
- 9 250 € au plus tard au 30 septembre 2014
- 9 250 € au plus tard au 31 décembre 2014
- 9 250 € au plus tard au 31 mars 2015
- 9 250 € au plus tard au 30 juin 2015
- 14 000 € au plus tard au 30 septembre 2015

ERYTECH Pharma S.A. a remboursé le solde de l'avance en janvier 2016, soit 23 K€. Elle a également remboursé la subvention correspondante pour 81 K€ pour mettre fin au litige avec BPI France.

• **BPI FRANCE / TEDAC :**

La troisième aide, accordée par BPI FRANCE dans le cadre du projet TEDAC est d'un montant total de 4 895 052 €. Cette aide est distribuée à l'achèvement d'étapes clefs successives :

- 62 607 € après la signature de l'accord (versés en 2012)
- le reste par appels de fonds en fonction des étapes clefs.

ERYTECH Pharma S.A. s'engage à rembourser à BPI FRANCE dans un premier temps :

- c) la somme de 5 281 000 € dès l'atteinte d'un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal ou supérieur à 10 millions d'euros, selon l'échéancier suivant :
- 500 000 € au plus tard au 30 juin de la première année d'obtention de ce chiffre d'affaires cumulé,
 - 750 000 € au plus tard au 30 juin de la deuxième année
 - 1 500 000 € au plus tard au 30 juin de la troisième année
 - 2 531 000 € au plus tard au 30 juin de la quatrième année.
- d) et le cas échéant une annuité égale à 50 % du produit généré par la cession des titres de propriété intellectuelle issus du projet, dans la limite d'un remboursement total de 5.3 M€.

Dans un deuxième temps, dès lors que le chiffre d'affaire cumulé atteint 60 000 000 €, ERYTECH Pharma S.A. s'engage à verser à BPI FRANCE la somme de 2,5 % du chiffre d'affaires généré par l'exploitation des produits issus du projet, dans la limite d'un remboursement total de 15 M€ sur 15 ans.

Provisions Inscrites au Bilan

RUBRIQUES	Montant début exercice	Période du 01/01/16 au		Montant fin exercice
		Augmentations dotations	Diminutions reprises	
Provisions pour litiges				
Prov. pour garant. données aux clients				
Prov. pour pertes sur marchés à terme				
Provisions pour amendes et pénalités				
Provisions pour pertes de change				
Prov. pour pensions et obligat. simil.				
Provisions pour impôts				
Prov. pour renouvellement des immo.				
Provisions pour gros entretien et grandes révisions				
Provisions pour charges sociales et fiscales sur congés à payer				
Autres prov. pour risques et charges	81 000		81 000	
PROV. POUR RISQUES ET CHARGES	81 000		81 000	

La société a réglé le litige avec BPI France portant sur la subvention GR-SIL pour 81 K€ ainsi que les avances remboursables pour 23 K€. Le remboursement a été effectué en janvier 2016 pour 104 K€.

Charges à Payer

ERYTECH PHARMA

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	1 637 383
Dettes fiscales et sociales	841 721
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	
Disponibilités, charges à payer	
Autres dettes	133 220
TOTAL	2 612 324

6 COMPLEMENT D'INFORMATION RELATIF AU RESULTAT

Chiffre d'Affaires

Pour rappel la société a conclu en 2012 un accord de distribution exclusive de son produit dans l'indication de la leucémie lymphoblastique aigue 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 Leucémie Aigüe Lymphoblastique, à hauteur de 5 M€.

A ce titre la société continue de refacturer sans marge et sur une base mensuelle les coûts relatifs à l'essai qui s'élèvent à 685 479 € au titre de 2016.

La refacturation est comptabilisée dans les produits divers. Le chiffre d'affaires export d'un montant de 834 862 € correspond à la refacturation des managements fees à la filiale.

Subvention d'exploitation

La société a perçu une subvention au titre du projet TEDAC le 13 décembre 2016 pour 463 K€.

Rémunération des dirigeants

La rémunération brute globale versée aux mandataires sociaux dirigeants s'élève à 702 367 €.

Les titres ouvrant droit à une part du capital à terme détenus sont présentés dans le tableau détaillé « Bons de souscription ».

Résultat exceptionnel

Le résultat exceptionnel d'un montant de (115 524) € correspond à la pénalité comptabilisée et payée à l'administration fiscale dans le cadre de la vérification de comptabilité qui s'est conclue en 2016.

INCIDENCE DE LA FISCALITE DIFFEREE

	Montant
Résultat de l'exercice	(17 407 816 €)
Impôt sur les bénéfices	(3 347 142 €)
Résultat avant impôt	(20 754 958 €)
Résultat hors évaluations fiscales dérogatoires avant impôt	(20 754 958 €)
Résultat Fiscal de l'exercice	(20 605 065 €)
Déficits restant à reporter au titre de l'exercice précédent	59 675 574 €
Total des déficits restant à reporter	80 280 639 €

IMPOT SUR LES BENEFICES**VENTILATION DE L'IMPOT ENTRE RESULTAT COURANT ET RESULTAT EXEPTIONNEL**

	Montant	Résultat courant	Résultat exceptionnel
Résultat de l'exercice	(17 407 816 €)	(17 292 292 €)	(115 524 €)
Impôt sur les bénéfices	(3 347 142 €)	(3 347 142 €)	
Résultat avant impôt	(20 754 958 €)	(20 639 434 €)	(115 524 €)

Le montant d'impôt sur les bénéfices correspond au CIR. Sa base de constitution correspond à des coûts de recherches exclus du résultat exceptionnel.

7 AUTRES INFORMATIONS

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 1,36 %, le total de l'engagement au titre des indemnités de fin de carrière évalué au 31/12/2016 s'élève à 163 055 euros.

	31.12.2016	31.12.2015
Taux d'actualisation	1,36 %	2,03 %
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 :

- Mr Gil BEYEN. Cet engagement prévoit qu'en cas de départ de Mr BEYEN de la société, c'est-à-dire en cas :
 - d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par Mr BEYEN) ou
 - de révocation (sauf pour faute grave ou lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de Cassation)

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.

Dans le cadre de sa démission, il est précisé que M. Yann GODFRIN n'a bénéficié d'aucune indemnité.

Honoraires des commissaires aux comptes

Sur l'exercice 2016, les honoraires du commissaire aux comptes payés sur l'exercice s'élèvent à :

- - dans le cadre de sa mission légale : 165 K€ hors débours,
- - dans le cadre d'attestation : 3 K€
- - dans le cadre du projet IPO Nasdaq : 232 K€.

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 (« AGAP ») 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	195	0
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	212 150	

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 »

Attribution de 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 AGAP) 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.

Les caractéristiques du plan sont les suivantes :

Types de titres	AGAP ₂₀₁₆	SO ₂₀₁₆	BSA ₂₀₁₆
Nombre d'actions autorisées à être émises	350 000		
Nombre d'actions / stock options / bons attribués	111 261	44 499	45 000
Date du Conseil d'Administration	03-oct-16	03-oct-16	03-oct-16
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	111 261	44 499	45 000

Crédit-Bail

ERYTECH PHARMA

RUBRIQUES	Terrains	Constructions	Installations matériel outillage	Autres	Total
Valeur d'origine				1 092 076	1 092 076
Amortissements :					
- cumuls exercices antérieurs				830 598	830 598
- dotations de l'exercice				58 445	58 445
TOTAL				203 034	203 034
REDEVANCES PAYÉES :					
- cumuls exercices antérieurs				924 020	924 020
- dotations de l'exercice				62 444	62 444
TOTAL				986 464	986 464
REDEV. RESTANT À PAYER :					
- à un an au plus				94 738	94 738
- à plus d'un an et cinq ans au plus				122 908	122 908
- à plus de cinq ans					
TOTAL				217 646	217 646
VALEUR RÉSIDUELLE					
- à un an au plus				115 551	115 551
- à plus d'un an et cinq ans au plus				3 009	3 009
- à plus de cinq ans					
TOTAL				118 560	118 560
Mont. pris en charge dans l'exercice					
Rappel : Redevance de crédit bail					62 075

Ce tableau recense les crédits-bail finançant du matériel pour la R&D et la Production. L'échéance la plus lointaine est à décembre 2018.

EFFECTIFS	Personnel salarié	Personnel mis à disposition de l'entreprise
Cadres	46	2
Agents de maîtrise et techniciens		
Employés	31	
Ouvriers		
TOTAL	77	2

La société a connu sur l'exercice 28 embauches.

Engagements Financiers

ERYTECH PHARMA

ENGAGEMENTS DONNÉS	Montant
Effets escomptés non échus	
Avals et cautions	163 055
Engagements en matière de pensions, retraites et indemnités	
Autres engagements donnés :	
TOTAL	163 055

ENGAGEMENTS RECUS	Montant
Avals et cautions et garanties Autres engagements reçus :	183 182
TOTAL	183 182

L'engagement de Recordati sur l'étude GRASPA-AML s'élève contractuellement à 5 293 000 €, et est valorisé pour 183 182 € à fin 2016 ; l'écart correspond à la refacturation 2013, 2014, 2015 et 2016.

Risque de marché

ERYTECH Pharma 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 23 % 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 6 242 K\$ lors de l'exercice comptable 2016.

Cependant, la parité EUR / USD a beaucoup décliné en fin de période pour atteindre 1,0541 \$ pour 1 € au 31 décembre 2016.

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

5.6 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis pour l'exercice clos le 31 décembre 2016

ERYTECH Pharma S.A.

Siège social : 60 Avenue Rockefeller – Bâtiment Adénine – 69008 LYON

Capital social : €.873.265

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2016

Madame, Messieurs les Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2016, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société Erytech Pharma S.A., tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

5.6.1 Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

5.6.2 Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L.823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants.

La note 4.3 «Reconnaissance des produits de subvention» de l'annexe expose les règles et méthodes comptables relatives à la comptabilisation des subventions.

Dans le cadre de notre appréciation sur les règles et principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables visées ci-dessus et des informations fournies dans l'annexe des comptes et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

5.6.3 Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L.225-102-1 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Lyon, le 28 mars 2017

Lyon, le 28 mars 2017

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.

RSM Rhône-Alpes

Sara Righenzi de Villers
Associée

Gaël Dhalluin
Associé

5.7 Autres informations financières et comptables

5.7.1 Date des dernières informations financières

31 décembre 2016

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 2016.

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 du 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)

	31/12/2016	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013	31/12/2012
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Nbre des actions ordinaires existantes	8 732 648	7 924 611	6 882 761	5 558 952 **	315 355
Nbre des actions à dividendes prioritaires existantes	8 732 648	7 924 611	6 882 761	5 558 952 **	315 355
Nbre maximal d'actions futures à créer					
- par conversion d'obligations			-	-	135 833 *
- par exercice de droit de souscription	14 160	455 330	452 180	22 736	244 855
OPERATIONS ET RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	1 520 342	716 639	791 853	483 964	
Résultat avant impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(20 754 958)	(13 725 539)	(8 755 887)	(7 592 464)	(2 149 309)
Impôts sur les bénéfices	(3 347 142)	(2 219 406)	(1 523 688)	(1 366 656)	(812 570)
Participation des salariés au titre de l'exercice					
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(17 407 816)	(11 797 253)	(7 283 237)	(6 478 994)	(2 011 394)
Résultat distribué					
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôts, participation des salariés mais avant dotations aux amortissements et provisions	(1,99)	(1,45)	(1,05)	(1,12)	(4,23)
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(1,99)	(1,49)	(1,06)	(1,17)	(6,38)
Dividende distribué à chaque action					
PERSONNEL					
Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice	77	49	38	36	38
Montant de la masse salariale de l'exercice	3 487 637	2 707 422	2 402 291	2 504 423	1 718 300
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice	1 701 273	1 211 628	1 168 792	1 164 033	827 736

*selon l'hypothèse d'une levée de fonds de 18 millions d'euros avec une valorisation de 73,62 euros par action

** division par 10 du nominal de l'action en 2013

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 -17 407 816 euros au compte « report à nouveau ».

Compte tenu de cette affectation, les capitaux propres de la Société s'élèveront à 39 584 307 euros.

5.7.8 Dépenses somptuaires et charges non déductibles fiscalement

Les comptes de l'exercice 2016 prennent en charge une somme de 30 473 euros, correspondant à des dépenses non déductibles fiscalement.

5.7.9 Information sur les délais de paiement

La décomposition, à la clôture des deux derniers exercices, du solde des dettes à l'égard des fournisseurs, par date d'échéance :

Exercice 2016 :

ECHU	TOTAL
Inférieur à 1 mois	-
Entre 1 et 3 mois	1 453 973
Entre 3 et 6 mois	306 392
Supérieur à 6 mois	114 256
TOTAL =	1 874 621
A ECHOIR	TOTAL
Inférieur à 1 mois	1 658 009
Entre 1 et 3 mois	-
Entre 3 et 6 mois	-
Supérieur à 6 mois	-
TOTAL =	1 658 009

Soit un total pour le poste de dettes fournisseurs de 3 532 629 euros

Exercice 2015 :

ECHU	TOTAL
Inférieur à 1 mois	58 903
Entre 1 et 3 mois	4 063
Entre 3 et 6 mois	- 41 170
Supérieur à 6 mois	- 10 320
TOTAL =	11 476 euros
A ECHOIR	TOTAL
Inférieur à 1 mois	1 992 689
Entre 1 et 3 mois	710 874
Entre 3 et 6 mois	646
Supérieur à 6 mois	560 065
TOTAL =	3 264 274 euros

Soit un total pour le poste de dettes fournisseurs de 3 275 750 euros.

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 réalisés ou supportés, en tant que promoteur, exclusivement par la Société.

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

Son capital est de 1\$.

Les agrégats financiers clés de la filiale de la Société au 31 décembre 2016 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 « Comptes sociaux » du Document de Référence.

Par ailleurs, les flux financiers intra-Groupe sont présentés à la [section 4.5.1](#) « 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 (article 17 à 24 des statuts)

CONSEIL D'ADMINISTRATION

I. Nomination/ Révocation des administrateurs

La Société est administrée par un Conseil d'administration composé de trois membres au moins et de dix-huit membres au plus, sous réserve de la dérogation prévue par la loi en cas de fusion.

Le Conseil d'administration est composé en recherchant une représentation équilibrée des femmes et des hommes.

En cours de vie sociale, les administrateurs sont nommés, renouvelés ou révoqués par l'Assemblée Générale Ordinaire. Ils sont toujours rééligibles.

La durée des fonctions des administrateurs est de trois (3) ans ; elles prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

Nul ne peut être nommé administrateur si, ayant dépassé l'âge de soixante-quinze ans, sa nomination a pour effet de porter à plus du tiers des membres du Conseil le nombre d'administrateurs ayant dépassé cet âge. Lorsque cette limite est dépassée, l'administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire d'office.

Les administrateurs peuvent être actionnaires ou non de la Société.

Un salarié de la Société ne peut être nommé administrateur que si son contrat de travail correspond à un emploi effectif. Le nombre des administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

II. Administrateur personne morale

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était administrateur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente. Le représentant permanent d'une personne morale administrateur est soumis aux conditions d'âge qui concernent les administrateurs personnes physiques.

Le mandat du représentant permanent désigné par la personne morale nommée administrateur lui est donné pour la durée du mandat de cette dernière.

Si la personne morale révoque le mandat de son représentant permanent, elle est tenue de notifier sans délai à la Société, par lettre recommandée, cette révocation ainsi que l'identité de son nouveau représentant permanent. Il en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

La désignation du représentant permanent ainsi que la cessation de son mandat sont soumises aux mêmes formalités de publicité que s'il était administrateur en son nom propre.

III. Vacance, décès, démission

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le Conseil d'administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Lorsque le nombre des administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restant doivent convoquer immédiatement l'Assemblée Générale Ordinaire en vue de compléter l'effectif du conseil.

Les nominations provisoires effectuées par le conseil sont soumises à ratification de la plus prochaine Assemblée Générale Ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le conseil n'en demeurent pas moins valables.

En cas d'absence à plus de quatre réunions consécutives d'un administrateur aux réunions du Conseil d'administration, ce dernier sera considéré démissionnaire d'office.

ORGANISATION DU CONSEIL

Le Conseil d'administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Il détermine sa rémunération.

Nul ne peut être nommé Président s'il est âgé de plus de soixante-quinze ans. Si le Président en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le Président est nommé pour une durée qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur. Il est rééligible. Le Conseil d'administration peut le révoquer à tout moment.

Le Conseil peut également nommer, parmi ses membres personnes physiques, un vice-président, lequel préside les réunions du Conseil en l'absence du Président.

Le Conseil peut désigner, dans la limite maximum de deux, un ou plusieurs censeur(s), personne(s) physique(s), administrateur(s) ou non, âgées de 65 ans au plus au jour de sa (leur) nomination.

Les censeurs sont nommés pour une durée de deux ans.

Les fonctions de censeurs sont gratuites. Les Censeurs sont convoqués à toutes les séances du Conseil d'administration et prennent part aux délibérations avec voix consultative. Les Censeurs exercent, auprès du Conseil d'administration une mission générale de conseil et de surveillance.

DELIBERATIONS DU CONSEIL

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur la convocation de son Président ou du Directeur Général. Lorsque le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, un tiers au moins des administrateurs, peuvent demander au Président, qui est lié par cette demande, de convoquer le Conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé.

Les convocations sont faites par tous moyens et même verbalement.

La réunion a lieu soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation.

Le Conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins des administrateurs sont présents.

Les décisions sont prises à la majorité des membres présents ou représentés.

En cas de partage, la voix du Président de séance est prépondérante.

Conformément aux dispositions du règlement intérieur établi par le Conseil d'administration, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du Conseil par des moyens de visioconférence ou d'autres moyens de télécommunication permettant l'identification des participants et garantissant leur participation effective, conformément à la réglementation en vigueur.

Cette disposition n'est pas applicable pour l'arrêté des comptes annuels, des comptes consolidés et l'établissement du rapport de gestion et du rapport sur la gestion du groupe.

POUVOIRS DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués par la loi aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même par les actes du Conseil d'administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Chaque administrateur peut se faire communiquer tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Le Conseil d'administration peut décider la création de comité d'études chargés d'étudier les questions que le Conseil d'administration ou son Président lui soumet.

DIRECTION GENERALE

1 - Modalités d'exercice

La direction générale est assumée sous sa responsabilité, par une personne physique nommée par le Conseil d'administration et portant le titre de Directeur Général. Cette personne physique peut être le Président du Conseil d'administration.

Le Conseil d'administration choisit entre ces deux modalités d'exercice de la direction générale.

La délibération du Conseil relative au choix de la modalité d'exercice de la direction générale est prise à la majorité des administrateurs présents ou représentés. Les actionnaires et les tiers sont informés de ce choix dans les conditions prévues par la réglementation en vigueur.

2 - Direction générale

Le Directeur Général est une personne physique choisie parmi les administrateurs ou non.

La durée des fonctions du Directeur Général est déterminée par le Conseil au moment de sa nomination. Cependant, si le Directeur Général est administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur.

Nul ne peut être nommé Directeur Général s'il est âgé de plus de soixante-dix ans. Lorsque le Directeur Général atteint la limite d'âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'administration. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts, sauf lorsque le Directeur Général assume les fonctions de Président du Conseil d'administration.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Il exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'administration.

Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le Conseil d'administration peut limiter les pouvoirs du Directeur Général mais ces limitations sont inopposables aux tiers.

3 - Directeurs Généraux délégués

Sur proposition du Directeur Général, que cette fonction soit assumée par le Président du Conseil d'administration ou par une autre personne, le Conseil d'administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur Général, avec le titre de Directeur Général Délégué.

Le Conseil d'administration peut choisir les directeurs généraux délégués parmi les administrateurs ou non et ne peut pas en nommer plus de cinq (5).

La limite d'âge est fixée à soixante-dix (70) ans. Lorsqu'un Directeur Général Délégué atteint la limite d'âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Les directeurs généraux délégués sont révocables à tout moment par le Conseil d'administration, sur proposition du Directeur Général. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts.

Lorsque le Directeur Général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, les directeurs généraux délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination du nouveau Directeur Général.

En accord avec le Directeur Général, le Conseil d'administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux directeurs généraux délégués. Les directeurs généraux délégués disposent à l'égard des tiers des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

REMUNERATION DES ADMINISTRATEURS

1 - L'Assemblée Générale peut allouer aux administrateurs en rémunération de leur activité, à titre de jetons de présence, une somme fixe annuelle, dont le montant est porté aux charges d'exploitation et reste maintenu jusqu'à décision contraire. Sa répartition entre les administrateurs est déterminée par le Conseil d'administration.

2 - Le Conseil d'administration détermine la rémunération du Président du Conseil d'administration, du Directeur Général et des directeurs généraux délégués. Ces rémunérations peuvent être fixes et/ou proportionnelles.

CUMUL DES MANDATS

La limitation du cumul des mandats d'administrateur et de directeur général s'applique dans les conditions et sous réserve des dérogations prévues par la loi.

CONVENTIONS REGLEMENTEES

Toute convention réglementée intervenant directement ou par personne interposée entre la Société et l'un de ses administrateurs, son directeur général, l'un de ses directeurs généraux délégués, l'un de ses actionnaires disposant d'une fraction des droits de vote supérieure à 10 % ou, s'il s'agit d'une société actionnaire, la société la contrôlant au sens de l'article L233-3 du Code de commerce, doit être soumise à l'autorisation préalable du Conseil d'administration.

Il en est de même des conventions auxquelles une des personnes visées à l'alinéa précédent est indirectement intéressée, ainsi que les conventions intervenant entre la Société et une entreprise, si le directeur général, l'un des directeurs généraux délégués ou l'un des administrateurs de la Société est propriétaire, associé indéfiniment responsable, gérant, administrateur, membre du conseil de surveillance, ou de façon générale, dirigeant de cette entreprise.

L'autorisation préalable du Conseil d'administration est motivée en justifiant de l'intérêt de la convention pour la Société, notamment en précisant les conditions financières qui y sont attachées.

Les conventions conclues et autorisées au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution a été poursuivie au cours du dernier exercice sont examinées chaque année par le Conseil d'administration et communiquées aux Commissaires aux comptes dans les conditions prévues par la loi.

Les dispositions des alinéas qui précèdent ne sont applicables ni aux conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, ni aux conventions conclues entre deux sociétés dont l'une détient, directement ou indirectement, la totalité du capital de l'autre, le cas échéant déduction faite du nombre minimum d'actions requis pour satisfaire aux exigences de l'article 1832 du Code civil ou des articles L225-1 et L226-1 du Code de commerce.

Le rapport prévu à l'article L225-102 du Code de commerce mentionne, sauf lorsqu'elles sont des conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, les conventions intervenues directement ou par personne interposée, entre, d'une part et selon le cas, le directeur général, l'un des directeurs généraux délégués, l'un des administrateurs, ou l'un des actionnaires disposant d'une fraction des droits de vote supérieure à 10 % de la Société

et, d'autre part, une autre société dont la Société possède, directement ou indirectement, plus de la moitié du capital. »

6.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés aux actions (article 9 à 16 des statuts)

FRANCHISSEMENTS DE SEUILS

Tout actionnaire qui viendrait à détenir ou à cesser de détenir, directement ou indirectement, seul ou de concert, un nombre d'actions, ou de titres assimilés, représentant une fraction du capital ou des droits de vote prévue par la Loi doit en informer la Société dans les conditions prévues par la Loi et les règlements.

Le ou les actionnaires qui n'auront pas respecté ces dispositions seront privés des droits de vote attachés aux actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée. La privation du droit de vote s'appliquera pour toute assemblée d'actionnaires se tenant jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la déclaration.

AUGMENTATION DU CAPITAL SOCIAL

Le capital social est augmenté par tous moyens et selon toutes modalités prévues par la Loi.

L'Assemblée Générale Extraordinaire, sur le rapport du Conseil d'administration, est seule compétente pour décider l'augmentation du capital. Elle peut déléguer sa compétence ou ses pouvoirs au Conseil d'administration.

Les actionnaires ont proportionnellement au montant de leurs actions, un droit de préférence à la souscription des actions de numéraire émises pour réaliser une augmentation de capital, droit auquel ils peuvent renoncer à titre individuel. L'Assemblée Générale Extraordinaire peut décider de supprimer ce droit préférentiel de souscription dans les conditions légales.

Le droit à l'attribution d'actions nouvelles aux actionnaires, à la suite de l'incorporation au capital de réserves, bénéfiques ou primes d'émission, appartient au nu-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-propriétaire 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-propriétaire 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 2016, le capital social, entièrement libéré, s'élève à 873 264,80 euros, divisé en 8.732.648 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 24 juin 2016 a modifié comme suit l'autorisation donnée au Conseil d'administration par l'Assemblée Générale Mixte du 23 juin 2015 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 :

- Cinq pourcent (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 cinq pourcent (5 %) correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de la présente autorisation) ;
- Cinq pourcent (5 %) du montant du capital social existant au jour de la présente Assemblée Générale s'il s'agit d'actions acquises par la Société en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport.

Objectifs des rachats d'actions :

- d'attribuer des actions aux salariés ou aux mandataires sociaux de la Société et des sociétés françaises ou étrangères ou groupements qui lui seraient liés dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi, notamment dans le cadre de la participation des salariés aux fruits de l'expansion de l'entreprise, de plans d'actionnariat salarié ou de plans d'épargne entreprise, du régime des options d'achat d'actions, ou par voie d'attributions gratuites d'actions ou d'actions de performance dans le cadre des articles L. 225-197-1 et suivants du Code de commerce ;
- de conserver les actions en vue de les remettre en paiement ou en échange, notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe, dans le respect de la pratique de marché admise par l'AMF et dans les limites prévues par l'article L.225-209 du Code de commerce ;
- d'assurer la liquidité du marché de l'action par l'intermédiaire d'un ou plusieurs prestataires de services d'investissement agissant de manière indépendante, dans le cadre d'un contrat de liquidité, conforme à une charte de déontologie admise par l'AMF, étant précisé que le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10 % correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de la présente autorisation ;
- de réduire le capital d'ERYTECH en application de la dix-septième résolution de la présente assemblée générale, sous réserve de son adoption ;
- de remettre des actions à l'occasion de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès par tous moyens immédiatement ou à terme à des actions ; et
- plus généralement, de 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, ERYTECH informerait ses actionnaires par voie de communiqué.

Prix d'achat maximum : quatre-vingt-dix (90) euros (hors frais d'acquisition), étant précisé qu'en cas d'opération sur le capital, notamment par incorporation de réserves et attribution d'actions gratuites, ou de division ou de regroupement des actions, ou encore de modification du montant nominal des actions, ce prix serait ajusté en conséquence.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016, aucun programme de rachat d'achats 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 2016, de 2 500 actions en auto-détention (0,03 % du capital social).

6.3.4 Autres titres donnant accès au capital

L'ensemble des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en circulation à la date du 31 décembre 2016, est décrit dans le [tableau n° 8](#) de la section 4.4.2 du Document de Référence.

6.3.5 Capital autorisé non émis

L'Assemblée Générale des actionnaires en date du 24 juin 2016 a délégué au Conseil d'administration de la Société, la compétence à l'effet d'émettre des titres dans les proportions et pour les montants résumés dans le tableau ci-dessous.

Date de l'Assemblée Générale	Nature de l'autorisation	Montant maximum nominal de l'augmentation de capital ou de l'émission de valeurs mobilières représentatives de titres de créances pouvant résulter de l'émission	Plafond cumulé	Durée	Utilisation	Montant maximal nominal restant
24/06/2016	Délégation de compétence au Conseil d'administration à l'effet d'émettre des actions ordinaires de la Société et des valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (résolution n°18)	1 000 000 € 80 000 000 € (titres de créances)	1 000 000 €	26 mois 24/08/2018	Néant	920 612,30€, par imputation du montant utilisé en vertu de la 20 ^{ème} résolution 80 000 000 € (titres de créances)
24/06/2016	Délégation de compétence au Conseil d'administration à l'effet d'émettre des actions ordinaires de la Société et des valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires dans le cadre d'une offre au public (résolution n°19)	500 000 € 80 000 000 € (titres de créances)		26 mois 24/08/2018	Néant	420 612,30€, par imputation du montant utilisé en vertu de la 20 ^{ème} résolution 80 000 000 € (titres de créances)
24/06/2016	Délégation de compétence au Conseil d'administration à l'effet d'émettre des actions ordinaires de la Société et des valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre immédiatement ou à terme par la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires dans le cadre d'offres visées au II de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier (résolution n°20)	500 000 € (s'imputant au plafond fixé par la 19 ^{ème} résolution) 20 % du capital social par an au moment de l'émission 80 000 000 € (titres de créances)		26 mois 24/08/2018	07/12/2016 à hauteur de 79 387,7€	420 612,30€

Date de l'Assemblée Générale	Nature de l'autorisation	Montant maximum nominal de l'augmentation de capital ou de l'émission de valeurs mobilières représentatives de titres de créances pouvant résulter de l'émission	Plafond cumulé	Durée	Utilisation	Montant maximal nominal restant
24/06/2016	Autorisation au Conseil d'administration, en cas d'émission, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, d'actions ordinaires de la société ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre par la société, de fixer le prix d'émission selon les modalités fixées par l'Assemblée Générale dans la limite de 10 % du capital par an (résolution n°21)	87 326,48 € (10 % du capital social par période de 12 mois au moment de l'émission)		26 mois 24/08/2018	07/12/2016 à hauteur de 79 387,7€	7 938,80€
24/06/2016	Autorisation au Conseil d'administration à l'effet, en cas d'augmentation de capital avec maintien ou suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, d'augmenter le nombre de titres à émettre (résolution n°22)	15 % de l'émission initiale en application des 18 ^{ème} , 19 ^{ème} , 20 ^{ème} et 21 ^{ème} résolutions		26 mois 24/08/2018 18 mois en cas d'émission initiale en application de la 23 ^{ème} résolution	N/A	N/A
24/06/2016	Délégation de compétence au Conseil d'administration, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, d'augmenter le capital au profit (i) des personnes physiques ou morales (en ce compris des sociétés industrielles ou commerciales), ou des fonds d'investissement de droit français ou étranger, investissant habituellement dans le secteur pharmaceutique, biotechnologique, ou technologique ou à (ii) des prestataires de services d'investissements français ou étranger, ou tout établissement étranger ayant un statut équivalent, susceptibles de réaliser une telle opération et, dans ce cadre, de souscrire aux titres émis (résolution n°23)	500 000 euros (s'imputant au plafond fixé par la 19 ^{ème} résolution) 80 000 000 € (titres de créances)		18 mois 24/12/2017	Néant	420 612,30€ (par imputation du montant utilisé en vertu de la 20 ^{ème} résolution) 80 000 000 € (titres de créances)

Date de l'Assemblée Générale	Nature de l'autorisation	Montant maximum nominal de l'augmentation de capital ou de l'émission de valeurs mobilières représentatives de titres de créances pouvant résulter de l'émission	Plafond cumulé	Durée	Utilisation	Montant maximal nominal restant
24/06/2016	Délégation de compétence au Conseil d'administration à l'effet d'émettre des actions ordinaires de la Société et des 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 des actionnaires (résolution n°24)	500 000 euros (s'imputant au plafond fixé par la 19 ^{ème} résolution) 80 000 000 € (titres de créances)		26 mois 24/08/2018	Néant	420 612,30€ (par imputation du montant utilisé en vertu de la 20 ^{ème} résolution) 80 000 000 € (titres de créances)
24/06/2016	Autorisation au Conseil d'administration à l'effet d'émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, des actions ordinaires ou des 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°25)	79 373,31 € (10 % du capital s'imputant au plafond fixé par la 20 ^{ème} résolution) 80 000 000 € (titres de créances)		26 mois 24/08/2018	Néant	0€ (par imputation du montant utilisé en vertu de la 20 ^{ème} résolution) 80 000 000 € (titres de créances)
24/06/2016	Délégation de compétence au Conseil d'administration à l'effet d'augmenter le capital de la Société par incorporation de réserves, bénéfices ou primes (résolution n°26)	1 000 000 €		26 mois 24/08/2018	Néant	1 000 000 €
24/06/2016	Autorisation au Conseil d'administration 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 options et les bons (250 000 actions gratuites 350 000 actions au total)	350 000 actions	38 mois 24/08/2019	03/10/2016 11 126,1 € (111 261 actions)	13 873,90 € 14 874 € au total (138 739 actions 148 740 actions au total)

Date de l'Assemblée Générale	Nature de l'autorisation	Montant maximum nominal de l'augmentation de capital ou de l'émission de valeurs mobilières représentatives de titres de créances pouvant résulter de l'émission	Plafond cumulé	Durée	Utilisation	Montant maximal nominal restant
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 Pharma, 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 24/08/2019	03/10/2016 4 499,9 € (44 999 actions)	14 874€ 14 874 € au total (205 001 actions 148 740 actions au total)
24/06/2016	Autorisation au Conseil d'administration à l'effet d'émettre des bons de souscription d'actions autonomes avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit des mandataires sociaux et salariés de la Société ou de sociétés du groupe Erytech Pharma (résolution n°30)	6 000 € 35 000 € avec les actions gratuites et les bons (60 000 actions 350 000 actions au total)		18 mois 24/12/2017	03/10/2016 4 500 € (45 000 actions)	1 500 € 14 874 € au total (15 000 actions 148 740 actions au total)

Utilisation de ces délégations :

- Nouveau plan d'actionnariat 2016 du 3 octobre 2016

En vertu des délégations de compétence consenties par l'Assemblée Générale Mixte du 24 juin 2016 dans ses 28^{ème}, 29^{ème} et 30^{ème} résolutions, le Conseil d'administration du 3 octobre 2016 a attribué :

- 111 261 actions gratuites de performance aux salariés d'ERYTECH ;
- 44 499 stocks options aux salariés d'ERYTECH Inc ; et
- 45 000 BSA aux membres indépendants du Conseil.

- Augmentation de capital résultant du placement privé du 7 décembre 2016

L'Assemblée Générale Mixte du 24 juin 2016 a, dans sa 20^{ème} résolution, délégué au Conseil d'administration sa compétence à l'effet de procéder, en une ou plusieurs fois, à l'émission d'actions ordinaires de la Société dans le cadre d'offres dites de placement privé au profit d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs, visés au II de l'article L.411-2 du Code monétaire et financier et dont la souscription pourra être opérée soit en espèces, soit par compensation de créances pour un montant nominal représentant au maximum 20 % du capital social existant au moment de l'émission de la Société.

L'Assemblée Générale du 24 juin 2016 a, dans sa 21^{ème} résolution, délégué au Conseil d'administration, sa compétence à l'effet de fixer le prix d'émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre, selon les modalités fixées par cette Assemblée Générale, dans la limite de 10 % du capital par an.

Le Conseil d'administration a fait usage de ces délégations de compétence lors de sa réunion du 6 décembre 2016 en décidant le principe d'une augmentation de capital sur le fondement de la 20^{ème} et, le cas échéant, de la 21^{ème} résolution de l'Assemblée Générale, avec suppression du droit préférentiel de souscription et par voie de placement privé par émission d'un nombre d'action selon certaines conditions et a décidé de procéder à une augmentation de capital en numéraire avec suppression du droit préférentiel de souscription pour un montant nominal de 79 387,70 euros par émission de 793 877 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euro de valeur nominale à un prix fixé à 12,50 euros par action (soit 0,10 euro de valeur nominale et 12,40 euros de prime d'émission) soit une augmentation de capital de 79 387,70 euros et, prime d'émission incluse, de 9 923 462,5 euros.

Le Conseil d'Administration a constaté la réalisation définitive de cette augmentation en date du 7 décembre 2016 et a par conséquent modifié les statuts de la Société.

Le Conseil d'administration a constaté l'utilisation de ces délégations par le Président Directeur Général le 8 janvier 2017 et a par conséquent modifié les statuts de la Société.

6.3.6 Capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'options d'achat ou de vente ou d'autres engagements au profit des actionnaires de la Société ou consenties par ces derniers portant sur des actions de la Société.

6.3.7 Évolution du capital social

Le tableau ci-dessous indique l'évolution du capital social de la Société au cours des trois derniers exercices, étant précisé qu'au cours de l'exercice 2016 la Société a procédé :

- Le 10 janvier 2016 à une augmentation de capital issue de l'exercice de bons pour un montant de 7 508 euros par émission de 75 080 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euro de valeur nominale ;
- le 6 décembre 2016, à une augmentation de capital issue de l'exercice des bons au 6 décembre 2016 pour un montant nominal de 1 416 euros par émission de 14 160 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euro de valeur nominale ;
- le 7 décembre 2016, à une augmentation de capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et par voie de placement privé, de 79 387,10 euros par émission de 793 877 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euro de valeur nominale.

	ACTIONNAIRES	31/12/2014			31/12/2015			31/12/2016		
		ACTIONS	% du capital	% des droits de vote total ¹	ACTIONS	% du capital	% des droits de vote total ¹	ACTIONS	% du capital	% des droits de vote total ¹
NOMINATIF	MANAGEMENT	599 230	8,71 %	13,94 %	225 670	2,85 %	3,80%	3 130	0,04%	0,04%
	<i>Gil BEYEN</i>	34 000	0,49 %	0,41 %	0	0,00 %	0,00 %	0	0,00 %	0,00 %
	<i>Pierre-Olivier GOINEAU</i>	263 490	3,83 %	6,36 %	<i>Ne fait plus partie du management²</i>			<i>Ne fait plus partie du management²</i>		
	<i>Yann GODFRIN</i>	292 990	4,26 %	7,07 %	218 070	2,75 %	3,72 %	<i>Ne fait plus partie du management²</i>		
	<i>Jérôme BAILLY</i>	3 500	0,05 %	0,04 %	2 040	0,03 %	0,02 %	280	0,00 %	0,00 %
	<i>Autres management</i>	5 250	0,08 %	0,06 %	5 560	0,07 %	0,06 %	2 850	0,03 %	0,04 %
	INVESTISSEURS FINANCIERS/PE FUNDS	1 069 742	15,54%	22,70%	1 069 742	13,50%	22,23%	1 018 212	11,66%	19,54%
	<i>AMORCAGE RHONE ALPES</i>	0	0,00 %	0,00 %	0	0,00 %	0,00 %	0	0,00 %	0,00 %
	<i>IDINVEST Partners</i>	51 530	0,75 %	1,24 %	51 530	0,65 %	1,06 %	0	0,00 %	0,00 %
	<i>AURIGA Partners⁴</i>	1 018 212	14,79%	21,46%	1 018 212	12,85%	20,98%	1 018 212	11,66%	19,54%
RECORDATI ORPHAN DRUGS	431 034	6,26 %	5,20 %	431 034	5,44%	8,88%	431 034	4,94%	8,27%	
MEMBRES DU CA	10 500	0,15 %	0,13 %	12 500	0,16 %	0,13 %	10 300	0,12 %	0,13%	
AUTRES ACTIONNAIRES	61 263	0,89 %	1,21 %	163 534	2,06 %	3,11%	301 634	3,45%	5,14%	
	SOUS-TOTAL NOMINATIF	2 171 769	31,55%	43,17%	1 902 480	24,01%	37,96%	1 764 310	20,20%	33,13%
PORTEUR	<i>Actions auto-détenues</i>	4 500	0,07 %	0,00 %	2 500	0,03 %	0,00 %	2 500	0,03 %	0,00 %
	<i>Baker Bros³</i>	674 027	9,79 %	8,13 %	674 027	8,51%	6,94%	842 795	9,65%	8,09%
	<i>JP Morgan³</i>	0	0,00 %	0,00 %	375 000	4,73 %	3,86 %	608 061	6,96 %	5,84 %
	<i>Autres</i>	4 032 465	58,59%	48,70%	5 345 604	62,72%	51,24%	5 514 982	63,15%	52,95%
		SOUS-TOTAL PORTEUR	4 710 992	68,45%	56,83%	6 022 131	75,99%	62,04%	6 968 338	79,80%
	TOTAL	6 882 761	100,00%	100,00%	7 924 611	100,00%	100,00%	8 732 648	100,00%	100,00%

¹ cf. [Section 6.4.3](#) du Document de référence sur les droits de vote.

² Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU et Monsieur Yann GODFRIN ayant quitté la Société respectivement le 11 janvier 2015 et le 17 janvier 2016, leurs participations ont été intégrées dans la ligne « Autres actionnaires ».

³ Sur la base des dernières déclarations de franchissement de seuils et des informations disponibles

⁴ Sur la base des dernières déclaration 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 13,14 % et à 20,78 % de droits de vote.

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'action s/ titres émis	Valeur nominale	Prime d'émission par action	Nombre d'actions après opération	Prix par action (prime d'émission incluse)	Capital post opération
05/05/2014	Augmentation de capital	BSA ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₂	762,00 €	7 620	0,10 €	7,262 €	5 566 572	7,362 €	556 657,20 €
04/12/2014	Augmentation de capital	BSA ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₂	9 170 €	91 700	0,10 €	7,262 €	5 658 272	7,362 €	565 827,20 €
04/12/2014	Augmentation de capital	Emission d'actions nouvelles	122 448,90 €	1 224 489	0,10 €	24,40 €	6 882 761	24,50 €	688 276,1 €
23/06/15	Augmentation de capital	BSA ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₂	653 €s	6 530	0,10 €	7,262 €	6 889 291	7,362 €	688 929,10 €
02/12/15	Augmentation de capital	BSA ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₄	1 375 €	13 750	0,10 €	7,262 € BSPCE ₂₀₁₂ 12,15 € BSPCE ₂₀₁₄	6 903 041	7,362 € BSPCE ₂₀₁₂ 12,25 € BSPCE ₂₀₁₄	690 304,10 €
02/12/15	Augmentation de capital	BSPCE ₂₀₁₂	649€	6 490	0,10 €	7,262 €	6 909 531	7,362 €	690 953,10 €
03/12/15	Augmentation de capital	Emission d'actions nouvelles	94 000 €	940 000	0,10	26,90 €	7 849 531	27 €	784 953,10 €
10/01/16 ⁽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 €

⁽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.

6.3.8 Évolution du titre

Depuis la première cotation des actions de la Société sur la marché réglementé de NYSE Euronext à Paris le 7 mai 2013 et jusqu'au 31 décembre 2016 un nombre de 28 592 139 titres a été échangé.

Le titre, qui cotait 11,60 euros lors de la première cotation des actions de la Société cotait 13,74 euros au 31 décembre 2016.

Le cours le plus bas enregistré au cours de l'année 2016 s'est situé à 11,50 euros le 29 novembre 2016 et le cours le plus haut à 28,18 euros le 19 avril 2016.

La capitalisation boursière au 31/12/2016 ressortait à 119 986 584 euros. Depuis le 31 décembre 2016 et jusqu'au 31 janvier 2017 un nombre de 875 078 titres ont été échangés.

Le titre cotait 12,66 euros au 31 janvier 2017.

La capitalisation boursière au 31 janvier 2017 ressortait à 110 555 324 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 à la [Section 6.3.7](#) du Document de Référence.

L'actionnariat de la Société au 31 décembre 2016 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	11,66 %	19,54 %	1 018 212
	RECORDATI ORPHAN DRUGS	4,94 %	8,27 %	431 034
	Autres actionnaires au nominatif dont la détention du capital est inférieure à 5 %	3,61%	5,31%	315 064
PORTEUR	Détention par la Société issu du programme de rachat ²	0,03 %	0,00 %	2 500
	Baker Bros	9,65 %	8,09 %	842 795
	JP Morgan	6,96 %	5,84 %	608 061
	AUTRES TITRES AU PORTEUR	63,15 %	52,95 %	5 514 982
TOTAL		100,00 %	100,00 %	8 732 648

¹ Les droits de vote prennent en compte les droits de vote double tel que décrits à la [section 6.4.3](#)

² cf. [Section 6.3.3](#) du Document de Référence.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016, la Société a reçu les franchissements de seuil suivants :

- Le 12 février 2016, la société JP Morgan Asset Management a franchi le seuil de 5 % du capital à la hausse. A cette date, la société JP Morgan Asset Management détenait 471 320 actions représentant 5,95 % du capital et 4,86 % des droits de vote.
- Le 14 décembre 2016, la société JP Morgan Asset Management a franchi le seuil de 5 % des droits de vote à la hausse. A cette date, la société JP Morgan Asset Management détenait 608 061 actions représentant 6,96 % du capital et 5,84 % des droits de vote.

Depuis le 31 décembre 2016, la Société a reçu une déclaration de franchissement de seuil de 5% des droits de vote à la baisse le 31 mars 2017 de la société JP Morgan Asset Management. A cette date, la société JP Morgan Asset Management détenait 497 226 actions représentant 5,69% du capital et 4,78% des droits de vote.

6.4.2 Actionnaires significatifs non représentés au Conseil d'administration

A la date du Document de Référence, quatre actionnaires significatifs et inscrits au nominatif à savoir Auriga Venture III, Baker Bros, JP Morgan Asset Management et Recordati Orphan Drugs ne sont pas représentés au Conseil d'administration.

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.

Pacte d'actionnaires

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

Concerts

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

Accords susceptibles d'entraîner un changement de contrôle

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

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 données dans le présent document, ainsi qu’à la lecture d’ensemble du document de référence. »

Le 31 mars 2017

M. Gil Beyen

Président Directeur Général

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Gil Beyen', is written over a light blue grid background.

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 : 01/01/2016 - 31/12/2016

en euros	KPMG Rhône-Alpes Auvergne				RSM Rhône-Alpes			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2016	2015	2016	2015	2016	2015	2016	2015
Audit								
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
•Emetteur	305 000	336 067	96%	93%	72 000	59 375	86%	80%
•Filiales intégrées globalement								
Autres diligences et prestations directement liées à la mission de commissaires aux comptes								
•Emetteur	11 500	25 000	4%	7%	11 600	15 000	14%	20%
•Filiale intégrées globalement								
<i>Sous-total</i>	316 500	361 067	100%	100%	83 600	74 375	100%	100%
Autres prestations et services								
<input type="checkbox"/> Juridique, fiscal et social	None							
<input type="checkbox"/> Autres								
	0	0	0%	0%	0	0	0%	0%
TOTAL	316 500	361 067	100%	100 %	83 600	74 375	100%	100%

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

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

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

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 n° 809/2004/CE		Document de référence
1	Personnes responsables	Section 6.5, page 335
2	Contrôleurs légaux des comptes	Section 6.6, page 336
3	Informations financières sélectionnées	Section 5.1, page 219
4	Facteurs de risques	Chap. 2, page 97
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 309
	5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de la Société	Section 6.1.2, page 309
	5.1.3 Date de constitution et durée de vie de la Société	Section 6.1.3, page 309
	5.1.4 Siège social, forme juridique et législation, objet social et exercice social	Sections 6.1.4 et 6.1.5, page 309
	5.1.5 Événements importants dans le développement des activités de la Société	Section 1.1.2, page 13
5.2	Investissements	Section 5.2.3, page 231
6	Aperçu des activités	
6.1	Principales activités	Sections 1.2 et 1.3, page 18 et 1.5, page 44
6.2	Principaux marchés	Section 1.4, page 30
6.3	Événements exceptionnels	Section 2.3.2, page 117
6.4	Dépendance à l'égard des brevets, licences, contrats, principaux clients et procédés de fabrication	Sections 1.7, page 80 et 2.2.9, page 114
6.5	Position concurrentielle	Section 1.2.2, page 20
7	Organigramme	
7.1	Description du Groupe	Section 6.1.6, page 309
7.2	Liste des filiales et relations avec les sociétés apparentées	N. A.
8	Propriétés immobilières, usines et équipements	
8.1	Immobilisations corporelles importantes	Section 5.2, note :7.2, page 220
8.2	Questions environnementales	Section 3.3, page 147
9	Examen de la situation financière et du résultat	
9.1	Situation financière	Section 5.2.1, page 220
9.2	Résultat d'exploitation	
10	Trésorerie et capitaux	
10.1	Informations sur les capitaux	Section 5.2.2.1, page 227
10.2	Flux de trésorerie	Section 5.2.2.2, page 227
10.3	Informations sur les conditions d'emprunt et la structure de financement	Section 5.2.2.1 page 226
10.4	Restriction à l'utilisation des capitaux	Section 5.2.2.4 page 229
10.5	Sources de financement attendues	Section 5.2.2.5 page 230

11	Recherche et développement, brevets et licences	Section 1.7, page 80
12	Informations sur les tendances	Section 5.7, page 306
13	Prévisions ou estimations du bénéfice	N. A.
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 4.1.1.1, page 155
14.2	Absence de conflits d'intérêts potentiels	Section 4.1.1.2, page 157
15	Rémunération et avantages	
15.1	Rémunération des membres des organes d'administration, de direction et de surveillance	Sections 4.4.1 et 4.4.2, page 180
15.2	Attributions de stock-options et d'actions de performance	Sections 3.2.3.2 et 4.4.2, page 183
15.3	Régime de retraite supplémentaire à prestations définies, dite « de fidélité »	Sections 4.4.1 et 4.4.2, page 180
15.4	Indemnités de départ	Section 4.4.2, page 183
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 4.1.1.1.1, page 155
16.2	Informations sur les contrats de service liant les membres des organes d'administration et de direction : absence de contrat de service	Section 4.1.2.2, page 161
16.3	Informations sur le Comité d'audit et le Comité des mandataires sociaux et des rémunérations	Section 4.2, §§ A.9.1, page 165, et A.9.2, page 165
16.4	Conformité de la Société au régime de gouvernement d'entreprise en vigueur dans son pays d'origine	Section 4.1.2.3, page 162
17	Salariés	
17.1	Nombre de salariés, répartition par site et par type d'activité	Sections 3.2.1, page 134, et 3.2.3.1, page 142
17.2	Participations et stock-options	Section 3.2.3.3, page 143
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 332
18.2	Droits de vote différents	Section 6.4.3, page 333
18.3	Absence de contrôle extérieur de la Société	Section 6.4.4, page 334
18.4	Accord entraînant un changement de contrôle et pactes d'actionnaires	Section 6.4.4, page 334
19	Opérations avec des apparentés	Section 4.5, page 193
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 221
20.2	Information financière pro forma	N. A.
20.3	États financiers	Section 5.3, page 233
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 272, et 5.6, page 289 Section 5.3, note 10, p. 217

		Section 6.6.3, p. 336
	20.4.2 Périmètre des informations vérifiées	Section 5.4, page 272
	20.4.3 Informations financières non vérifiées	N. A.
20.5	Date des dernières informations financières	Section 5.7.1, page 306
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 307
20.8	Procédures judiciaires et arbitrages	Section 2.3.3, page 117
20.9	Changement significatif de la situation financière ou commerciale	Section 5.7.2, page 306
21	Informations complémentaires	
21.1	Capital social	
	21.1.1 Capital souscrit, évolution du capital et action	Section 6.3.1, page 322 Section 6.3.8, page 332
	21.1.2 Actions non représentatives du capital	N. A.
	21.1.3 Actions détenues par la Société	Section 6.3.3, page 322
	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 6.3.4, page 323
	21.1.5 Conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attachée au capital souscrit, mais non libéré, ou toute entreprise visant à augmenter le capital	Section 6.3.5, page 324
	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 6.3.7, page 329
	21.1.8 Autorisations financières proposées à l'Assemblée Générale	Section 6.3.5, page 324
21.2	Acte constitutif et statuts	
	21.2.1 Objet social	Section 6.2.1, page 310
	21.2.2 Dispositions concernant les membres des organes d'administration, de direction et de surveillance	Section 6.2.2, page 311
	21.2.3 Droits, privilèges et restrictions assorties aux différentes catégories d'actions	Section 6.2.3, page 316
	21.2.4 Modification des droits des actionnaires	Section 6.2.4, page 319
	21.2.5 Assemblées Générales	Section 6.2.5, page 319
	21.2.6 Dispositions relatives à un changement de contrôle de la Société	Section 6.2.6, page 322
	21.2.7 Dispositions relatives aux seuils de participation	Section 6.2.7, page 322
	21.2.8 Conditions régissant les modifications du capital	Section 6.2.8, page 322
22	Contrats importants	Section 1.8, page 92
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 337
25	Informations sur les participations	Section 4.1.3, page 162

Rapport financier annuel**Document de Référence**

1. Attestation de la personne responsable	Voir section 6.5.2, page 335
2. Comptes annuels sociaux aux normes françaises	Voir section 5.5, page 274
3. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels sociaux aux normes françaises	Voir section 5.6, page 304
4. Comptes annuels consolidés aux normes IFRS	Voir section 5.3, page 233
5. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels consolidés aux normes IFRS	Voir section 5.4, page 272
6. Rapport de gestion	Voir index ci-dessous
7. Rapport du Président sur le contrôle interne	Voir section 4.2, page 165
8. Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du Président	Voir section 4.3, page 178
9. Communiqué relatif aux honoraires des commissaires aux comptes	Voir section 6.6.3, page 336

Rapport de gestion annuel**Document de Référence****1. Informations sur l'activité de la société**

<ul style="list-style-type: none"> • 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 18 ; 1.3, page 27 ; 1.5, page 44
<ul style="list-style-type: none"> • 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 220
<ul style="list-style-type: none"> • Evolution prévisible de la société et/ou du groupe 	Voir section 5.7.3, page 306
<ul style="list-style-type: none"> • Indicateurs clés de nature financière et non financière de la société et du groupe 	Voir section 5.2, page 220
<ul style="list-style-type: none"> • Evénements post-clôture de la société et du groupe 	Voir section 5.3, page 233
<ul style="list-style-type: none"> • 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 2.5, page 122
<ul style="list-style-type: none"> • Principaux risques et incertitudes de la société et du groupe 	Voir chapitre 2, page 97
<ul style="list-style-type: none"> • Informations sur la R&D de la société et du groupe 	Voir section 1.7, page 80

2. Informations juridiques, financières et fiscales de la société

<ul style="list-style-type: none"> • Choix fait de l'une des deux modalités d'exercice de la direction générale en cas de modification 	Voir section 4.1.1, page 155
<ul style="list-style-type: none"> • Répartition et évolution de l'actionnariat 	Voir section 6.4.1, page 332
<ul style="list-style-type: none"> • Nom des sociétés contrôlées participant à un autocontrôle de la société et part du capital qu'elles détiennent 	
<ul style="list-style-type: none"> • Prises de participation significatives de l'exercice dans des sociétés ayant leur siège social sur le territoire français 	N/A
<ul style="list-style-type: none"> • Avis de détention de plus de 10 % du capital d'une autre société par actions ; aliénation de participations croisées 	N/A
<ul style="list-style-type: none"> • Acquisition et cession par la société de ses propres actions (rachat d'actions) 	Voir section 6.3.3, page 322
<ul style="list-style-type: none"> • État de la participation des salariés au capital social 	Voir section 3.2.3.2, page 147

- Exposé des éléments susceptibles d’avoir une influence en cas d’offre publique Voir section 4.1.3, page 162
- Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordées par l’Assemblée Générale en matière d’augmentations de capital Voir section 6.3.5, page 324
- 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 307
- Montant des dépenses et charges non déductibles fiscalement Voir section 5.7.8, page 307
- Délai de paiement et décomposition du solde des dettes fournisseurs et clients par date d’échéance Voir section 5.7.9, page 307
- Injonctions ou sanctions pécuniaires pour des pratiques anticoncurrentielles N/A
- Conventions conclues entre un mandataire ou un actionnaire détenant plus de 10 % des droits de vote et une filiale (hors conventions courantes) Voir section 4.5, page 193

3. Informations portant sur les mandataires sociaux

- Liste de l’ensemble des mandats et fonctions exercés dans toute société par chacun des mandataires durant l’exercice Voir section 4.1.1, page 155
 - Rémunérations et avantages de toute nature versés durant l’exercice à chaque mandataire social par la société, les sociétés qu’elle contrôle et la société qui la contrôle Voir section 4.4.2, page 183
 - Engagements liés à la prise, à la cessation ou au changement de fonctions Voir section 4.4.1.2, page 180
 - En cas d’attribution de stock-options, mention de l’information selon laquelle le Conseil d’Administration a pris la décision : N/A
 - 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 Voir section 4.4.5, page 192
 - En cas d’attribution d’actions gratuites, mention de l’information selon laquelle le Conseil d’Administration a pris la décision : Voir section 4.4.1c, page 181
 - 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)
-

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 Voir chapitre 3, page 133
 - Information sur les activités dangereuses Voir section 2.1.14, page 108
-

Information RSE

Document de Référence

1. Emploi

- Effectif total et répartition des salariés par sexe, par âge et par zone géographique Voir sections 3.2.2.1, page 135 et 3.2.3.1, page 142
 - Embauches et licenciements
 - Rémunérations et évolution
 - Absentéisme
-

2. Organisation du travail

- Organisation du temps de travail Voir section 3.2.2.2, page 135
-

3. Relations sociales

- Organisation du dialogue social, procédures d'information et de consultation du personnel et de négociation avec celui-ci Voir section 3.2.2.3, page 141
 - Bilan des accords collectifs
-

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 3.2.2.4, page 141
 - Accidents du travail (fréquence et gravité) et maladies professionnelles
-

5. Formation

- Politiques mises en œuvre en matière de formation Voir section 3.2.2.5, page 141
 - 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 3.2.2.6, page 141
 - Politique de lutte contre les discriminations
-

8. Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'Organisation internationale du travail relatives

Voir section 3.2.2.7, page 141

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 3.3.1, page 148
- 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 section 3.3.2.1, page 148
- 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 3.3, page 147
- 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 3.3.3, page 150
- Adaptation aux conséquences du changement climatique

11. Protection de la biodiversité

- Mesures prises pour préserver ou développer la biodiversité Voir section 3.3, page 147

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 3.4.1, page 151
- 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 3.4.2, page 152
- 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 Voir section 3.4.3, page 153

relations avec les fournisseurs et les sous-traitants de leur responsabilité sociale et environnementale

- Loyauté des pratiques : actions engagées pour prévenir la corruption ; mesures prises en faveur de la santé et de la sécurité des consommateurs

Voir sections 3.4.4, page 153 et 3.4.5, page 153

13. Autres actions engagées en faveur des droits de l'Homme

Voir section 3.4.6, page 154

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 n'a plus d' 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 2016

FINEXFI
Siège social : 96 Boulevard Maréchal Vivier Merle – 69003 LYON Tel : +33 (0)4 78 89 00 11.
Société à Responsabilité Limitée
S.A.R.L. au capital de 40.000 €, 537 551 434 RCS Lyon



ERYTECH Pharma SA Exercice clos le 31 décembre 2016

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 2016 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.



ERYTECH Pharma SA Exercice clos le 31 décembre 2016

Avis motivé sur la sincérité des informations RSE

Nature et étendue des travaux

Nos travaux ont été effectués entre le 7 février et le 28 février 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 cinq 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'échantillonnages, 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 travaux 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.

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.



ERYTECH Pharma SA Exercice clos le 31 décembre 2016

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 2 mars 2017



FINEXFI
Isabelle Lhoste
Associée

