

DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

2018



erytech

Sommaire

CHAPITRE 1. PRESENTATION DU GROUPE	4
1.1 PRINCIPALES INFORMATIONS FINANCIERES ET COMPTABLES	4
1.2 PRESENTATION GENERALE	5
1.3 STRATEGIE DU GROUPE	7
1.4 LA PLATEFORME TECHNOLOGIQUE ERYCAPS®	9
1.5 TABLEAU DES PRODUITS EN DEVELOPPEMENT	11
1.6 ERYASPASE, PRODUIT CANDIDAT LE PLUS AVANCE, UNE APPROCHE UNIQUE DU TRAITEMENT EN ONCOLOGIE	11
1.7 AUTRES PROGRAMMES THERAPEUTIQUES POTENTIELS DE LA SOCIETE	20
1.8 PRODUCTION INDUSTRIELLE ET APPROVISIONNEMENT	21
1.9 COMMERCIALISATION	24
1.10 CONTRATS IMPORTANTS	24
1.11 BREVETS, MARQUES ET AUTRES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE	26
1.12 CONCURRENCE	27
1.13 INVESTISSEMENTS	29
1.14 DONNEES DE PERFORMANCE EXTRA-FINANCIERE	29
1.15 REGLEMENTATIONS GOUVERNEMENTALES	38
CHAPITRE 2. FACTEURS DE RISQUES	58
2.1 RISQUES OPERATIONNELS	58
2.2 RISQUES STRATEGIQUES	66
2.3 RISQUES JURIDIQUES ET REGLEMENTAIRES	68
2.4 RISQUES FINANCIERS	76
2.5 ASSURANCE, COUVERTURE ET GESTION DES RISQUES	79
CHAPITRE 3. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	81
3.1 RAPPORT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	81
3.2 OPERATIONS AVEC LES APPARENTES	112
3.3 PARTICIPATION DES SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE	119
3.4 DISPOSITIONS STATUTAIRES RELATIVES A LA GOUVERNANCE DE LA SOCIETE	120
CHAPITRE 4. ACTIONNARIAT	125
4.1 REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE	125
4.2 ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTES AU CONSEIL D'ADMINISTRATION	127
4.3 DROITS DE VOTE DES ACTIONNAIRES	127
4.4 CONTROLE DE LA SOCIETE	130
4.5 DISPOSITIONS STATUTAIRES RELATIVES AUX ACTIONS	131
4.6 CAPITAL	133
CHAPITRE 5. INFORMATIONS FINANCIERES ET COMPTABLES	137
5.1 EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE	137
5.2 TRESORERIE ET CAPITAUX	145
5.3 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE	149
5.4 CONTROLE INTERNE	236
CHAPITRE 6. AUTRES INFORMATIONS	242
6.1 ELEMENTS SOCIETAIRES	242
6.2 PERSONNES RESPONSABLES	244
6.3 COMMISSAIRES AUX COMPTES	245
TABLES DE CONCORDANCES	I
G GLOSSAIRE	A

Document de Référence 2018

incluant le Rapport Financier Annuel

« Notre mission est d'aider les patients à se sentir mieux et à vivre plus longtemps.

Notre ambition est de devenir la société biopharmaceutique leader axée sur les thérapies innovantes grâce à notre plate-forme ERYCAPS pour traiter les formes graves de cancer et autres maladies orphelines.

Notre stratégie est de finaliser le développement de notre principal produit eryaspase dans le cancer du pancréas et dans d'autres tumeurs solides, notamment le cancer du sein triple négatif et étendre

son développement clinique à d'autres indications en oncologie et dans d'autres pays, ainsi que de consolider notre plate-forme ERYCAPS pour développer de nouvelles solutions thérapeutiques innovantes ciblant des formes graves et d'autres maladies orphelines. Notre volonté est également de valoriser notre plateforme à travers la signature d'accord de collaboration en recherche et développement et de profiter des opportunités de commercialisation.

Les piliers de la Société se déclinent autour des valeurs suivantes, qui sont issues d'une réflexion collective menée en 2018 :

- Esprit d'équipe,
- Excellence,
- Agilité,
- Dévouement,
- Courage. »

Gil BEYEN

Président Directeur Général d'ERYTECH Pharma



AUTORITÉ
DES MARCHÉS FINANCIERS
AMF
Référence »)

Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 29 mars 2019, conformément à l'article 212-13 de son règlement général. Il pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Ce document a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires. Des exemplaires du présent document de référence (le « Document de Référence ») sont disponibles sans frais au siège social d'ERYTECH Pharma, Avenue Rockefeller à LYON (69008) ainsi qu'en version électronique sur les sites Internet d'ERYTECH Pharma (www.erytech.com) et de l'AMF (www.amf-france.org).

NOTE

Dans le Document de Référence, les termes « ERYTECH », la « Société » ou « Société-Mère » désignent la société ERYTECH Pharma, société anonyme dont le siège social est situé 60 Avenue Rockefeller, 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. La Société est identifiée sous le numéro LEI (*Legal Entity Identifier*) 969500U8ZZCODU8A9374.

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 2018 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 2017, les comptes consolidés, les comptes sociaux ainsi que les rapports des commissaires aux comptes y afférents, figurant au chapitre 5 du Document de Référence 2017 déposé le 24 avril 2018 auprès de l'Autorité des marchés financiers (« AMF ») sous le n° D. 18-0378 ;
- au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2016, les comptes consolidés, les comptes sociaux ainsi que les rapports des commissaires aux comptes y afférents, figurant au chapitre 5 du Document de Référence 2016 déposé le 31 mars 2017 auprès de l'Autorité des marchés financiers (« AMF ») sous le n° D. 17-0283 ; et
- les informations financières clés et l'examen de la situation financière et du résultat de la Société figurant au chapitre 5 du Document de Référence 2017 déposé auprès de l'AMF le 24 avril 2018 sous le n° D. 18-0378.

Les documents de référence 2014, 2015, 2016 et 2017 sont consultables sur les sites Internet d'ERYTECH (www.erytech.com) et de l'AMF (<http://www.amf-france.org/>).

Sauf indication contraire, les informations financières relatives à la Société mentionnées dans le Document de

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

Un glossaire définissant certains termes techniques auxquels il est fait référence dans le Document de Référence figure en annexe G.

AVERTISSEMENT

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

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

Les investisseurs sont invités à prendre attentivement en considération les facteurs de risques décrits au chapitre 2 « Facteurs de risques » du Document de Référence avant de prendre leur décision d'investissement. La réalisation de tout ou partie de ces risques est susceptible d'avoir un effet négatif sur les activités, la situation, les résultats financiers du Groupe ou la réalisation de ses objectifs. Par ailleurs, d'autres risques non encore actuellement identifiés ou considérés comme significatifs par le Groupe pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient perdre tout ou partie de leur investissement.

CHAPITRE 1. PRESENTATION DU GROUPE

1.1 PRINCIPALES INFORMATIONS FINANCIERES ET COMPTABLES

Les informations financières sélectionnées et présentées ci-dessous sont extraites des comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant à la section 5.3.1 « Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 » du Document de Référence. Ces données comptables et opérationnelles doivent être lues en relation avec les informations contenues dans les sections 5.1 « Examen du résultat et de la situation financière », 5.2 « Trésorerie et capitaux » et 5.3.1 « Comptes Consolidés établis en norme IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 ».

Bilan simplifié (en K€)	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
Total actif	44 967	195 261	167 840
Actifs non courants	2 434	3 693	17 933
dont immobilisations incorporelles	57	53	1 613
dont immobilisations corporelles	2 245	3 406	15 274
dont actifs financiers non courants	132	234	1 046
Actifs courants	42 533	191 568	149 907
dont stocks	145	176	1 396
dont clients et comptes rattachés	218	76	30
dont autres actifs courants	4 524	5 791	14 111
dont trésorerie et équivalents de trésorerie	37 646	185 525	134 371
Total passif et capitaux propres	44 967	195 261	167 840
Capitaux propres	35 638	181 419	145 602
Passifs non courants	2 982	2 236	1 590
dont provisions - Part à plus d'un an	163	214	347
dont passifs financiers - Part à plus d'un an	2 816	2 019	1 243
dont impôt différé passif	3	3	0
Passifs courants	6 347	11 606	20 648
dont passifs financiers - Part à moins d'un an	50	824	776
dont dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 832	8 076	16 655
dont autres passifs courants	1 465	2 706	3 217
Compte de résultat simplifié (en K€)	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
Produits des activités courantes	4 138	3 364	4 447
dont chiffre d'affaires	—	—	—
Charges opérationnelles courantes	(26 528)	(34 254)	(48 068)
Résultat opérationnel courant	(22 390)	(30 889)	(43 621)
Résultat financier	488	(2 644)	5 399
Résultat net	(21 913)	(33 530)	(38 224)
Autres éléments du résultat global	1	(33)	(42)
Résultat global	(21 912)	(33 563)	(38 266)

Tableau des flux de trésorerie simplifié (en K€)	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
Flux de trésorerie utilisés par les activités opérationnelles	(17 614)	(24 702)	(39 270)
dont capacité d'autofinancement	(20)	(28)	(38 864)
dont variation du besoin en fonds de roulement	2 641	3 329	(407)
Flux net de trésorerie utilisé par les opérations d'investissement	(1 786)	(1 791)	(15 037)
dont acquisition d'immobilisations corporelles	(1 726)	(1 664)	(14 222)
Flux net de trésorerie généré (utilisé) par les opérations de financement	11 393	177 545	(818)
dont augmentation de capital en numéraire, nette de frais	9 239	177 576	—
Effet de la variation des taux de change sur la trésorerie détenue	19	(3 183)	3 981
Variation de trésorerie	(7 988)	147 869	(51 144)

1.2 PRESENTATION GENERALE

ERYTECH Pharma est une biotech développant des thérapies innovantes dans les formes graves de cancer et maladies orphelines. La Société dispose d'un portefeuille de produits candidats développés sur la base de sa plateforme ERYCAPS® qui utilise une nouvelle technologie afin d'encapsuler des substances thérapeutiques à l'intérieur d'érythrocytes (ou globules rouges). Ces produits visent des patients ayant des besoins médicaux non satisfaits. Le produit candidat le plus avancé de la Société, eryaspase, aussi appelé GRASPA®, cible le métabolisme des cellules cancéreuses en le privant des cellules d'asparagine, un acide aminé nécessaire pour leur survie et critique au maintien du taux de progression des cellules. La Société développe actuellement eryaspase pour le traitement des tumeurs solides graves, en ce compris le cancer du pancréas et le cancer du sein triple négatif (« TNBC »). A la suite des résultats positifs obtenus en Phase IIb de son essai clinique pour le traitement en seconde ligne des patients atteints du cancer métastatique du pancréas et sur la base du retour que la Société a reçu de la part la *Federal Drug Administration* (« FDA ») en octobre 2017 et du Comité des médicaments à usage humain CHMP en février 2018, la Société a lancé une étude clinique pivot de Phase III dans cette indication avec eryaspase. Le recrutement des patients dans cette étude appelée TRYbeCA 1 a débuté en septembre 2018 en Europe. En vue de l'extension de l'étude aux patients aux États-Unis, la société prévoit de soumettre une demande d'IND auprès de la FDA dans le courant du deuxième trimestre 2019. La Société a également lancé une étude de preuve de concept de Phase II dans le cancer du sein triple négatif en Europe, sous le nom de TRYbeCA 2, à la fin de l'année 2018. Les premiers centres ont été ouverts et l'étude est désormais ouverte au recrutement en Espagne et en France.

En parallèle de ses produits candidats basés sur un traitement à la L-asparaginase, la Société estime que sa plateforme Erycaps dispose d'un large éventail d'application et pourrait être utilisée pour encapsuler dans des globules rouges divers agents thérapeutiques pour lesquels une activité thérapeutique à longue circulation ou un ciblage spécifique est souhaité. Erytech développe également erymethionase, produit consistant en l'encapsulation de méthionine- γ -liase (« MGL ») dans les globules rouges afin d'affamer les tumeurs. La Société prévoit de lancer un essai de Phase I en Europe au cours du premier trimestre 2020.

En plus des produits candidats, visant à affamer les tumeurs, Erytech explore d'autres utilisations de sa plateforme technologique ERYCAPS pour développer, respectivement via ses produits candidats ERYMMUNE et ERYZYME, des vaccins contre le cancer et des thérapies de substitution d'enzymes.

Eryaspase, produit candidat

Eryaspase consiste en l'encapsulation de l'enzyme L-asparaginase dans les globules rouges. La L-asparaginase dégrade l'asparagine, un acide aminé naturellement présent dans le sang. Toutes les cellules du corps ont besoin d'asparagine pour la synthèse des protéines et leur développement. Les cellules normales sont capables de produire en interne presque la totalité de l'asparagine nécessaire.

Les cellules tumorales, pour assurer leur progression rapide, sont très largement dépendantes de l'asparagine et manquent souvent des enzymes nécessaires pour en assurer la production en interne. Elles doivent dès lors obtenir ce nutriment dans l'asparagine disponible en circulation. Alors que la L-asparaginase a été utilisée pendant des décennies pour le traitement métabolique du cancer dans la leucémie aigüe lymphoblastique (ou « LAL »), le profil de toxicité sous forme non encapsulée (ou libre) de L-asparaginase actuellement disponibles sur le marché a limité leur utilisation aux seuls patients ayant un bon profil de tolérance, tels que les enfants atteints de la LAL. L'encapsulation de la L-asparaginase, utilisant la technologie de la plateforme propriétaire ERYCAPS, est destinée à prolonger l'activité et réduire les effets secondaires de la L-asparaginase, ce qui permet selon la Société d'élargir le potentiel d'utilisation de la L-asparaginase en dehors de la population de patients pédiatriques atteints de la LAL, notamment pour le traitement des tumeurs solides et liquides graves. A ce jour, Eryaspase a été administrée à plus de 400 patients dans le cadre d'essais cliniques et d'autorisations temporaires d'utilisation. Dans les essais cliniques pour le traitement du cancer du pancréas et de la LAL conduits par la Société, les patients traités avec l'eryaspase en combinaison avec une chimiothérapie ont montré une amélioration des indicateurs d'efficacité en comparaison avec des chimiothérapies classiques ou combinaisons de chimiothérapies avec de la L-asparaginase libre. Le traitement a de manière générale été bien toléré.

A la suite des résultats positifs de l'étude Phase IIb de son produit candidat phare, eryaspase dans le traitement en seconde ligne du cancer métastatique du pancréas, ERYTECH a lancé en septembre 2018 TRYbeCA1, une étude pivot de Phase III, dans cette indication (*cf. Section 1.6.2.1*). Dans cette étude, qui prévoit l'inclusion d'environ 500 patients dans plus de 120 sites en Europe et aux États-Unis, ERYTECH évalue eryaspase en association avec une chimiothérapie standard (gemcitabine/nab-paclitaxel ou un traitement à base d'irinotécan) comparé à la chimiothérapie standard seule. Le critère d'évaluation principal de l'étude est la survie globale (OS). Une analyse intermédiaire d'efficacité devrait avoir lieu à deux tiers des événements. L'étude a débuté en Europe, le premier patient ayant été recruté en septembre 2018. TRYbeCA1 recrute actuellement activement des patients dans plusieurs pays européens. En vue de l'extension de l'étude aux patients aux États-Unis, la Société prévoit de soumettre une demande d'Investigational New Drug (« IND ») auprès de la FDA au cours du deuxième trimestre 2019.

La Société a également lancé TRYbeCA2 en Europe, une étude de preuve de concept de phase 2 avec eryaspase dans le cancer du sein triple négatif (« CSTN » - *cf. Section 1.6.2.2*). Cette étude TRYbeCA2 évaluera eryaspase en association avec la chimiothérapie gemcitabine/carboplatine, comparé à la chimiothérapie seule, chez environ 64 patientes atteintes d'un CSTN métastatique non traité. Le critère d'évaluation principal est le taux de réponse objectif. Les premiers sites ont été ouverts en décembre 2018, et l'étude est désormais ouverte au recrutement en Espagne et en France.

Autres programmes thérapeutiques potentiels de la Société

Outre l'encapsulation de L-asparaginase dans les globules rouges, la Société est convaincue du potentiel d'application élargi de la plateforme ERYCAPS qui pourrait être utilisée pour un large nombre d'agents thérapeutiques pour lesquels il est nécessaire d'avoir une activité thérapeutique accrue ou un ciblage rapide et spécifique.

- **Métabolisme du cancer.** La Société développe erymethionase, un produit encapsulant de la méthionine- γ -liase dans les érythrocytes, aussi dénommée MGL, et qui cible le métabolisme des acides aminés des cellules cancéreuses et provoque une famine de la tumeur. Sur la base des essais précliniques conduits par la Société, erymethionase pourrait représenter une nouvelle approche de traitement prometteuse contre la diversité des cancers qui dépendent de métabolisme méthionine. La Société souhaite lancer une étude clinique de Phase 1 en Europe au cours du premier trimestre 2020 .
- **Enzymes thérapeutiques (ERYZYME).** En dehors du domaine de l'oncologie, la Société étudie également l'utilisation de la plateforme ERYCAPS pour permettre une activité plus longue de l'enzyme, ce qui pourrait aboutir à des opportunités de partenariats intéressantes pour

le développement d'enzymes thérapeutiques dans le domaine des maladies métaboliques. L'encapsulation des enzymes thérapeutiques pourrait réduire le nombre de réactions allergiques et permettre aux substances thérapeutiques de rester plus longtemps dans le corps en comparaison aux enzymes non-encapsulés.

- **Immunothérapie (ERYMMUNE).** ERYMMUNE est un programme de développement préclinique destiné à utiliser la plateforme ERYCAPS pour l'encapsulation d'antigènes tumoraux ou d'adjuvants dans les globules rouges en tant qu'approche innovante dans l'immunothérapie cancéreuse. Sur la base de ses recherches précliniques, la Société estime que l'encapsulation d'antigènes tumoraux pourrait permettre de cibler des organes clés, tels que la rate, dans le but de provoquer une réponse immunitaire entraînant une activation soutenue du système immunitaire pour lutter contre les cancers. Les études de preuves de concept précliniques d'ERYMMUNE sont en cours.

Informations historiques

La Société a été créée en 2004 sous forme de société par actions simplifiées. Faisant suite à une levée de fonds en 2006 avec notamment un actionnaire historique, Auriga Partners, la Société se transforme en société anonyme à conseil d'administration et s'introduit en bourse sur le marché réglementé d'Euronext Paris le 30 avril 2013 levant ainsi 17,7 millions d'euros. La Société réalisera ensuite plusieurs opérations de levée de fonds (notamment par le biais de placements privés) afin de financer ses projets jusqu'à sa cotation au Nasdaq en novembre 2017 dans le cadre d'une offre globale de 144 millions de dollars.

La Société a lancé son premier essai clinique de Phase I/II en 2005 dans le traitement de la LAL avec eryaspase/GRASPA® puis obtient en 2006 pour son produit candidat la désignation d'*Orphan Drug Designation* (« ODD ») auprès de l'EMA puis en 2010 auprès de la FDA. En 2011, ERYTECH Pharma recrute son premier patient dans une étude de Phase I dans le cancer du pancréas. En 2016, la Société ouvre une filiale aux Etats-Unis à Cambridge et annonce le développement d'un nouveau produit candidat, erymethionase, ainsi que l'utilisation de sa plateforme technologique ERYCAPS en immuno- oncologie et en thérapie par remplacement d'enzymes. En 2017, la Société annonce des résultats positifs de Phase IIb pour l'étude clinique eryaspase/GRASPA® en combinaison avec une chimiothérapie dans le traitement du cancer métastatique du pancréas. En juin 2018, la Société a décidé d'interrompre ses activités de développement clinique dans la LAL et de retirer sa demande d'AMM pour l'Europe dans cette indication. La Société a lancé une étude pivot de Phase III avec eryaspase dans le traitement seconde ligne des patients atteints du cancer métastatique du pancréas, l'étude clinique TRYbeCA1, en Europe au cours du 3^{ème} trimestre 2018 et prévoit de soumettre aux Etats-Unis une demande d'IND auprès de la FDA au cours du deuxième trimestre 2019 . A la fin de l'année 2018, la Société a également lancé une étude clinique de Phase II de preuve de concept dans le cancer métastatique du sein triple négatif, l'étude clinique TRYbeCA2.

1.3 STRATEGIE DU GROUPE

La mission de la Société est d'aider les patients à vivre mieux et plus longtemps. L'objectif de la Société est de devenir un leader des médicaments thérapeutiques basés sur les globules rouges pour traiter des formes graves de cancers et maladies orphelines. Les éléments clés de cette stratégie sont listés ci-après :

Progresser rapidement dans le développement clinique d'eryaspase dans le cancer du pancréas

A la suite des résultats préliminaires positifs de l'étude Phase IIb avec eryaspase dans le traitement en seconde ligne des patients atteints du cancer métastatique du pancréas, la Société a lancé une étude clinique pivot de Phase III, nommée TRYbeCA1, pour le traitement en seconde ligne du cancer métastatique du pancréas en Europe et aux États-Unis. Le recrutement des patients a débuté en septembre 2018 en Europe. En vue de l'extension de l'étude aux patients aux Etats-Unis, la Société prévoit de soumettre une demande d'IND auprès de la FDA au deuxième trimestre 2019. L'étude de

Phase III évaluera eryaspase en combinaison avec une chimiothérapie standard, chez environ 500 patients répartis sur plus de 120 sites en Europe et aux Etats-Unis. Le critère d'évaluation principal est la survie globale.

Afin d'élargir l'indication thérapeutique d'eryaspase au-delà du cancer du pancréas en seconde ligne, la Société envisage de préparer le lancement d'études de preuve de concept de Phase II dans le traitement en première ligne du cancer du pancréas ainsi que dans d'autres indications du cancer du pancréas.

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

La Société s'appuie sur des résultats précliniques et sur des publications scientifiques pour considérer que le métabolisme de l'asparagine des cellules cancéreuses a le potentiel de réduire ou arrêter la progression de différents types de tumeur. La Société prévoit de conduire d'autres études cliniques et demander les autorisations réglementaires nécessaires pour eryaspase pour le traitement d'autres indications sélectionnées de tumeurs solides, au-delà du cancer du pancréas.

En février 2018, la Société a annoncé la sélection du CSTN comme prochaine indication cible pour l'extension du potentiel de traitement d'eryaspase. Au cours du quatrième trimestre 2018, la Société a lancé une étude de preuve de concept de Phase II en Europe, nommée TRYbeCA2, dans l'indication du CSTN pour l'extension du potentiel de traitement d'eryaspase. L'étude est désormais ouverte au recrutement en Espagne et en France.

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

En plus de la L-asparaginase, le principe actif contenu dans eryaspase, la Société a pour objectif de renforcer le large champ d'application de sa plateforme ERYCAPS afin de développer de nouveaux produits candidats utilisant d'autres substances thérapeutiques. Sur la base de ses recherches précliniques, la Société a identifié un autre potentiel produit candidat, la méthionine- γ -lyase (MGL), qui peut être encapsulée dans des globules rouges afin de cibler le métabolisme des acides aminés des cellules cancéreuses et ainsi affamer les tumeurs. La Société prévoit de lancer une étude clinique de Phase I avec erymethionase en Europe au cours du premier trimestre 2020, afin d'évaluer la sécurité d'administration de la MGL. D'autres métabolisme du cancer ciblant les enzymes tels que l'arginine-déiminase sont aussi en cours d'évaluation. En plus des approches visant le métabolisme des tumeurs, la Société envisage aussi d'étendre son portefeuille de produits pour intégrer d'autres approches thérapeutiques comme la vaccination contre le cancer (produit candidat ERYMMUNE) et des traitements de substitution enzymatique (produit candidat ERYZYME). Pour soutenir cette stratégie, la Société a l'intention de poursuivre une politique soutenue de protection, au niveau mondial, de la propriété intellectuelle relative à sa plateforme technologique ERYCAPS et des produits candidats en résultant.

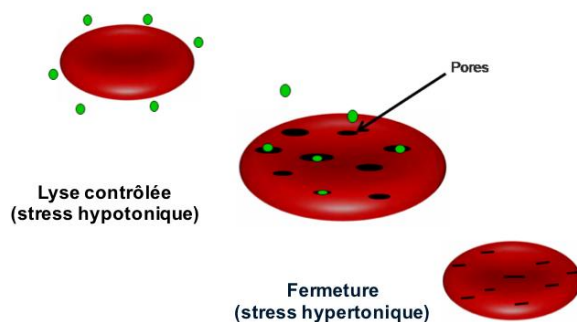
Examiner les opportunités d'accords de collaboration et d'octroi de licence afin de valoriser notre plateforme technologique ERYCAPS®

La Société cherche à maximiser la valeur de sa plateforme technologique propriétaire grâce à la combinaison d'un développement en interne et de la mise en place de partenariats dans la recherche et développement et de distribution. Dans certains cas, la Société pourra décider de continuer les activités de recherche et de développement et de commercialisation par le renforcement de ses capacités en interne, et dans les cas où cela sera plus opportun, elle évaluera et poursuivra des accords de collaboration avec des tiers pour le développement et la commercialisation de ses produits candidats pour des indications et territoires spécifiques. La Société pourrait également explorer d'autres options de commercialisation de ses produits candidats, notamment le co-développement des licences, la concession de sous-licence à des tiers ou la création de filiales dédiées. Parallèlement au développement de ses produits candidats en vue de leur approbation par les autorités réglementaires aux Etats-Unis et en Europe, la Société évaluera plusieurs options pour la stratégie de commercialisation de chaque produit candidat. Ces options incluent la mise en place d'une force de

vente en interne, d'unités de distribution ou bien encore la conclusion de partenariat avec des tiers pour la distribution et la commercialisation des produits approuvés.

1.4 LA PLATEFORME TECHNOLOGIQUE ERYCAPS®

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.



A ce stade, les molécules thérapeutiques peuvent entrer dans les globules rouges. Dès que le niveau de concentration de molécules souhaité est atteint à l'intérieur des globules rouges, ces derniers sont plongés dans une solution hypertonique afin de restaurer leur isotonicité. Cette procédure entraîne l'eau en dehors de la cellule ainsi que la fermeture des pores, rendant ainsi la membrane imperméable aux macromolécules. Seule une perméabilité aux très petits éléments (de moins de 1 kDalton) est maintenue. La molécule est alors définitivement encapsulée.

Figure 1. Principe du procédé d'encapsulation

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 mesure 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.

Ce processus industriel présente des avantages concurrentiels majeurs :

- **une durée d'activité prolongée** : les globules rouges sont des vecteurs biocompatibles qui ont une durée de demi-vie dans le corps d'environ un mois, durée qui n'apparaît pas être significativement affectée par le procédé d'encapsulation. Cette durée de vie, associée à la protection de la membrane cellulaire permet aux substances thérapeutiques encapsulées de se maintenir plus longtemps dans le corps, augmentant ainsi la durée de l'activité thérapeutique et de l'efficacité potentielle en cas d'administration à faible dosage et avec moins d'injections. Dans le cas de la L-asparaginase, il a été démontré que l'encapsulation permet de rallonger la demi-vie de la L-asparaginase sous forme libre d'une période allant de un jour à deux à trois semaines ;
- **une diminution des effets secondaires** : la membrane du globule rouge protège le corps contre la toxicité des substances encapsulées, ce qui réduit les risques d'effets secondaires dus à l'administration du médicament ;
- **une reproductibilité élevée et rapide à échelle commerciale** : le procédé d'encapsulation est automatisé et conçu pour produire des lots de poches avec des érythrocytes chargés d'une manière constante, rapide et fiable. Les unités de production certifiées cGMP, le procédé de

livraison d'eryaspase aux patients prennent environ 24 heures à partir du début de la production à la livraison du produit candidat à l'hôpital. La Société a produit plus de 1 800 poches d'eryaspase à ce jour pour le besoin de nos essais cliniques. Les unités de productions actuelles sont suffisantes pour assurer la fourniture de nos essais cliniques actuels, à venir ainsi que les premiers jalons commerciaux.

- ***une stabilité et facilité d'administration*** : Le produit a désormais une durée de conservation de cinq jours au réfrigérateur et six heures à température ambiante. Cela permet au personnel hospitalier de procéder aux transfusions sanguines nécessaires au meilleur moment et de garder le contrôle de la procédure d'administration du traitement ;
- ***son application élargie*** : ERYTECH estime qu'une variété d'autres molécules thérapeutiques pourrait être encapsulée dans des globules rouges et entraîner ainsi une affaiblissement des tumeurs, à la fois pour les cancers du sang et les tumeurs solides, ce qui permettrait de développer l'immunothérapie cancéreuse et les thérapies d'enzymes de remplacement.

La technologie d'encapsulation d'ERYTECH, plateforme technologique ERYCAPS®, est par ailleurs protégée internationalement par 16 familles de brevets (dont une sous licence voir la section 1.11.1 du Document de Référence) portant sur nos procédés d'encapsulation, nos produits candidats nos méthodes d'utilisation ou de traitement et les tests de diagnostic liés. Notre brevet principal couvre eryaspase aux Etats-Unis jusqu'à fin 2029, avec une potentielle extension jusqu'à fin 2034 et en Europe jusqu'en 2025, avec une extension potentielle jusqu'en 2030. La famille de brevet sous licence est une licence exclusive auprès de l'Université Radboud (combinaison synergétique d'agents de déplétion des acides aminées).

La Société maintient une unité de production à Lyon en France certifiée cGMP qui est suffisante pour approvisionner ses besoins dans le cadre de ses essais cliniques et le début de la phase commerciale. La Société conserve également une unité de production plus petite à Philadelphia, Pennsylvanie, sur le site de l'American Red Cross, qui est actuellement utilisé pour les essais cliniques en cours. En 2018, la Société a conclu un contrat de bail commercial portant sur des locaux à Princeton, New Jersey aux Etats-Unis pour y implanter une nouvelle unité de production et étendre ses capacités en complément du site de Philadelphie. La nouvelle unité de production devrait être opérationnelle au cours du deuxième trimestre 2019.

1.5 TABLEAU DES PRODUITS EN DEVELOPPEMENT

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

Mode d'action	Candidat médicament / Programme	Substance	Indication	Disco.	Préclinique	Phase I	Phase II	Phase III / Pivot	Soumission AMM
Métabolisme du cancer, affaiblissement des tumeurs	eryaspase	Asparaginase	Cancer du Pancréas 2L TRYbeCA1						Essai Clinique de Phase III, recrutement de patients en Europe; Soumission IND aux Etats-Unis au 2 ^e trimestre 2019
			CSTN 1L TRYbeCA2						Essai clinique de Phase IIb lancé en Europe; centres en Espagne et France ouverts au recrutement au 1 ^{er} trimestre 2019
			LAL 2L					IST	Investigator Sponsored Trial (IST) en cours dans les pays nordiques d'Europe
			Autres (Oncologie)						Réflexions sur l'extension à d'autres indications dans le cancer du pancréas et d'autres tumeurs solides
	ery-methionase	Méthionine-γ-lyase	Tumeurs solides					Etudes préclinique de toxicité terminées; préparation du lancement d'un essai clinique de Phase I pour un lancement prévu au premier trimestre 2020	
Immunothérapie	ERYMMUNE	Antigènes tumoraux ou adjuvants	Tumeurs solides					Etudes pré-cliniques de preuve de concept en cours	
Enzymes thérapeutiques	ERYZYME	Enzymes thérapeutiques	Maladies métaboliques					Etudes pré-cliniques de preuve de concept en cours	

1.6 ERYASPASE, PRODUIT CANDIDAT LE PLUS AVANCE, UNE APPROCHE UNIQUE DU TRAITEMENT EN ONCOLOGIE

Eryaspase, le premier produit candidat de la Société développé grâce à la plateforme technologique ERYCAPS consiste en l'encapsulation de l'enzyme L-asparaginase dans des érythrocytes (ou globules rouges). La L-asparaginase dégrade l'asparagine, un amino-acide naturellement présent, dans l'acide L-aspartique et l'ammoniac. L'asparagine est produite par les cellules du corps en bonne santé afin d'être utilisée dans la synthèse des protéines. Les cellules cancéreuses ont également besoin d'asparagine pour grandir et proliférer, encore plus que des cellules ordinaires. Cependant, la plupart des cellules cancéreuses ne peuvent produire assez d'asparagine et dépendent donc de l'asparagine circulante pour survivre. L'injection de L-asparaginase, soit par voie intraveineuse ou intramusculaire, peut diminuer le niveau d'asparagine présent dans le corps, privant ainsi les cellules cancéreuses d'un nutriment essentiel et entraînant leur sous-nutrition et à terme leur mort. L'utilisation de L-asparaginase est bien établie dans le traitement des patients atteints de la LAL et en particulier chez les enfants. Cependant, d'importants effets secondaires tels que des allergies, des problèmes de coagulation et une toxicité pancréatique et hépatique peuvent limiter le bon déroulement du traitement, particulièrement chez l'adulte, limitant ainsi le potentiel d'utilisation de L-asparaginase non encapsulée au-delà de la LAL. La Société pense que l'encapsulation de la L-asparaginase dans les globules rouges a le potentiel d'élargir la population de patients atteints de cancer qui peuvent être traités avec de la L-asparaginase, en particulier les patients souffrant de cancers graves dans les tumeurs solides.

Eryaspase est administré par voie intraveineuse. Une fois administré, les globules rouges contenant de la L-asparaginase circulent dans le sang et suppriment l'asparagine, principalement par un mécanisme de transport actif l'asparagine dans les globules rouges. Les transporteurs actifs d'asparagine sont présents dans la membrane des globules rouges. Il en résulte que les globules rouges contiennent deux à trois fois plus d'asparagine dans le globule que dans le plasma l'entourant. Lorsque la L-asparaginase est encapsulée dans le globule rouge, elle entraîne une diminution de la concentration d'asparagine ce qui active le mécanisme naturel des globules rouges qui aspirent dans le globule rouge l'asparagine circulant dans le plasma sanguin. L'asparagine est également rapidement dégradée à l'intérieur du globule rouge. Lorsque cette action est suffisamment longue, l'activité de pompage et de dégradation entraîne une déplétion systémique du niveau d'asparagine dans le réseau sanguin sans relâcher la L-asparaginase dans le sang. La membrane du globule rouge protège également la L-asparaginase encapsulée des globules blancs présents dans le sang du patient et qui pourraient significativement amoindrir ou neutraliser l'activité enzymatique ou entraîner des réactions allergiques. Par conséquent, l'enzyme peut rester actif et potentiellement efficace dans les globules rouges pour une durée plus longue, tout en diminuant en même temps la toxicité et les effets secondaires qui y sont liés. Les recherches de la Société indiquent que le processus d'encapsulation n'altère pas significativement la durée de vie d'un globule rouge.

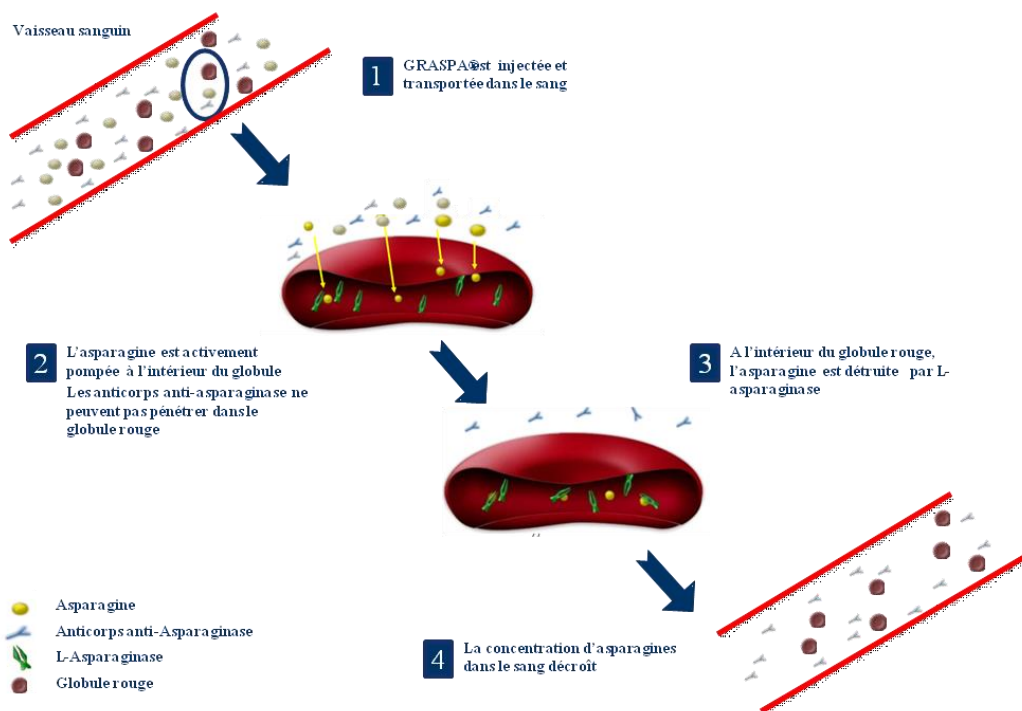


Figure 2. Eryaspase – Mode d'action

Eryaspase/GRASPA® a obtenu le statut de médicament orphelin dans le cancer du pancréas délivré en Europe par l'EMA et aux États-Unis par la FDA. ERYTECH pourrait à ce titre tirer avantage de subventions de recherche, de crédits d'impôt, d'une procédure de mise sur le marché avec des délais plus courts et des coûts réduits, et bénéficier d'une exclusivité de commercialisation postérieure à l'obtention de l'AMM sur le produit pendant 7 et 10 ans, respectivement aux États-Unis et en Europe.

1.6.1 DEVELOPPEMENT CLINIQUE D'ERYASPASE (GRASPA)

Depuis 2006, ERYTECH a complété huit essais cliniques, dont deux dans le cancer du pancréas, cinq dans la LAL et un dans la LAM, pour établir l'efficacité et la sécurité d'emploi de eryaspase/GRASPA® chez plus de 400 patients. Par ailleurs ERYTECH conduit actuellement trois autres essais cliniques dans le cancer du pancréas, dans le CSTN et dans la LAL.

DÉTAIL DES ÉTUDES CLINIQUES COMPLÉTÉES ET EN COURS AVEC ERYASPASE

Complétées

Stade clinique	Référence	# de Patients	Age	Indication	Critères d'évaluation principaux	Dose	Zone	Design
Cancer du Pancréas								
IIb	GRASPANC 2013-03	141	18+	Seconde ligne	Efficacité (PFS ou Survie globale) d'eryaspase chez les patients avec une expression faible d'ASNS	100 U/kg	UE	Randomisée, Ouverte, Bras contrôle
I	GRASPANC 2008-02	12	18+	Seconde ligne	Détermination de la dose maximum tolérée (MTD) et recommandation de la dose pour la P2	25 / 50 / 100 / 150 U/kg	UE	Non randomisée, Ouverte
Leucémie Aiguë Lymphoblastique								
PII/III	GRASPALL	80	1 à 55	Rechute/ Réfractaire	Durée moyenne de l'activité d'ASNase (jours) > 100 U/L Incidence des réactions allergiques (Phase d'induction)	150 U/kg	UE	Randomisée, Ouverte
PIIa	GRAALL	30	55+	Première ligne	Efficacité et innocuité d'eryaspase en combinaison et détermination de la MTD chez les patients âgés	50 / 100 / 150 U/kg	UE	Non randomisée, Ouverte
PI/II	GRASPALL 2005-01	24	1 à 55	Rechute / Réfractaire	Détermination de la MTD et de la dose recommandée pour la PII	50 / 100 / 150 U/kg	UE	Randomisée, Ouverte
PI/II	GRASPALL 2012-09	14	18+	Première ligne	Détermination de la MTD et de la dose recommandée pour la PIII	50 / 100 / 150 / 200 U/kg	US	Non randomisée, Ouverte
PI	GRASPALL 2012-10-EAP	18	Jusqu'à 55	En risque, toutes lignes	Innocuité d'eryaspase en combinaison avec plusieurs chimiothérapies (Phase d'induction)	150 U/kg	UE	Non randomisée, Ouverte
Leucémie Aiguë Myéloblastique								
PIIb	ENFORCE-1	123	65 à 85	Première ligne	Survie globale	100 IU/kg	UE	Multicentrique, Ouverte, Randomisée, Bras contrôle

En cours

Stade Clinique	Référence	# de Patients	Age	Indication	Critères d'évaluation principaux	Dose	Zone	Design
Cancer du Pancréas								
III	TRYbeCa1	482	18+	Cancer du pancréas adénocarcinome	Survie Globale	100 U/kg	UE/US	Randomisée, Bras de contrôle
Cancer du sein Triple Négatif								
II	TRYbeCa2	65	18+	Cancer du sein triple négatif métastatique ou localement récurrent	Taux de réponse objectif	100 U/kg	UE	Randomisée, Ouverte
Leucémie Aiguë Lymphoblastique								
PII	NOPHO	30	1 à 45	Première ligne post PEG-asparaginase	PK / PD, Innocuité et Immunogénicité	150 U/kg	UE	Un seul groupe, Ouverte

LA L-ASPARAGINASE COMME AGENT THERAPEUTIQUE

Les différentes formes d'Asparaginase et leurs marchés

La L-asparaginase est actuellement disponible sous quatre formes : L-asparaginase native, L-asparaginase recombinante, PEG-asparaginase et L-asparaginase dérivée d'*Erwinia chrysanthemi*. Le marché actuel comprend plusieurs produits commercialisés par de grands groupes pharmaceutiques et notamment Jazz Pharmaceuticals Plc et Shire Plc. A la connaissance de la Société, il n'existe pas de traitement potentiel en cours de développement utilisant de la L-asparaginase en traitement du cancer du pancréas ou pour le traitement d'autres indications dans les tumeurs solides. Cependant, ceci pourrait changer et les produits à base d'asparaginase actuellement commercialisés pourraient tenter d'élargir leurs indications. Les produits candidats de la Société pourraient également être en concurrence avec d'autres produits candidats en cours de développement par des sociétés pharmaceutiques et autres biotechs.

1.6.2 ERYASPASE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU PANCREAS ET D'AUTRES TUMEURS SOLIDES

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

1.6.2.1 LE CANCER DU PANCREAS

1.6.2.1.1 PRINCIPALES DONNEES SUR LA MALADIE

Chaque année, environ 150 000¹nouveaux cas de cancer du pancréas sont déclarés en Europe et aux États-Unis. Le cancer du pancréas est une forme particulièrement grave de cancer avec un taux de survie à 5 ans de moins de 10%, et figure parmi les cancers qui croissent le plus rapidement.

Selon l’*American Cancer Society*, le cancer du pancréas serait la quatrième² forme la plus mortelle de cancer aux États-Unis en 2017. Suivant une étude publiée dans le journal scientifique *Cancer Research*³, à horizon 2030, le cancer du pancréas deviendra la seconde forme de cancer la plus mortelle, devant le cancer du côlon et le cancer du sein. Le tableau suivant (Figure 3) met en avant les estimations du nombre de cas de cancer et de décès aux États-Unis en 2017 et en 2030 dans diverses formes de tumeurs solides, ainsi que le taux de survie à 5 ans pour les années 2006 à 2012.

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

* Taux de survie à 5 ans pour les femmes uniquement

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

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

¹ Seer Cancer Statistics, 2016 / WHO, 2012.

² American Cancer Society, Cancer Facts & Figures, 2017.

³ Projecting Cancer Incidence And Deaths To 2030: The Unexpected Burden Of Thyroid, Liver, And Pancreas Cancers In The United States”, 10.1158/0008-5472.Can-14-0155 Published May 2014.

1.6.2.1.2 DEVELOPPEMENTS CLINIQUES REALISES ET EN COURS, MENES PAR LA SOCIETE

Étude de Phase I

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

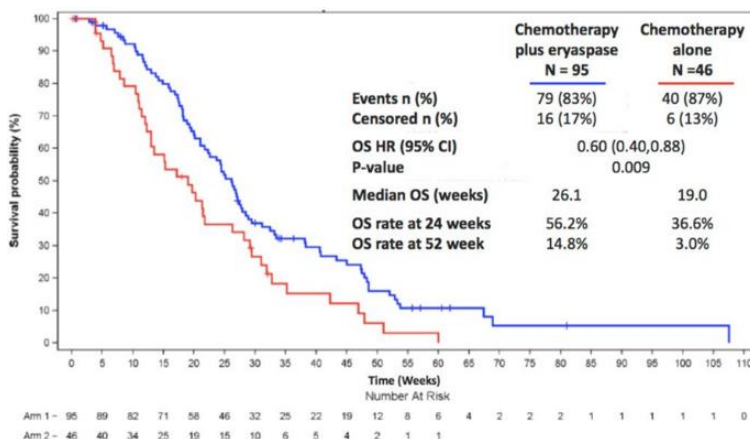
Étude de Phase IIb

En 2016, fort des premiers résultats cliniques dans les tumeurs solides, ERYTECH a continué le développement d'eryaspase dans le cancer du pancréas dans l'essai clinique de Phase IIb. Cette étude de Phase IIb évaluait eryaspase, de la L-asparaginase encapsulée dans des globules rouges, comme

traitement de seconde ligne en combinaison avec une chimiothérapie pour des patients atteints de cancer métastatique du pancréas. Dans cette étude de 141 patients, conduite en France, eryaspase était ajouté au traitement standard (gemcitabine ou FOLFOX), en comparaison avec le traitement standard seul, dans une randomisation 2 – pour 1. Environ 90 % des patients ont reçu de la gemcitabine. Les caractéristiques et données démographiques initiales étaient similaires pour les deux groupes de traitement. Avant d'inscrire chaque patient dans le cadre de cet essai, la Société a utilisé un test de diagnostic pour évaluer le niveau d'expression d'ASNS dans les cellules cancéreuses de chaque patient. La Société a inclus des patients avec des niveaux d'expression d'ASNS faible ou nul ainsi que des patients avec des niveaux d'expression d'ASNS normaux ou élevés.

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

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



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

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

Principaux résultats de l'étude :

- Critères d'évaluation principaux remplis :
 - HR de 0,65 pour la OS et de 0,72 pour la PFS dans la population de patients ASNS 0/1
- Amélioration statistiquement significative de la OS et de la PFS pour la totalité de la population de l'étude :
 - HR de 0,60 pour la OS (IC à 95 % : 0,40, 0,88) (p = 0,009)
 - OS médiane de 26,1 semaines (IC à 95 % : 21,0, 28,4) dans le bras de traitement eryaspase contre 19,0 semaines (IC à 95 % : 12,3, 26,3) dans le groupe recevant le traitement standard
 - Survie à 1 an de 14,8 % contre 3,0 %, respectivement
 - HR de 0,59 pour la PFS (IC à 95 % : 0,40, 0,89) (p= 0,011)
 - PFS médiane de 8,6 semaines (IC à 95 % : 7,6, 14,6) dans le bras de traitement eryaspase contre 7,0 semaines (IC à 95 % : 6,1, 7,6) dans le groupe recevant le traitement standard
 - 16,9 % des patients sans progression de la maladie à 24 semaines contre 5,8 %, respectivement
- Amélioration du taux de réponse objective (TRO) et du taux de contrôle de la maladie (TCM) pour la totalité de la population de patients :
 - TRO de 11,6 % dans le bras de traitement eryaspase contre 6,5 % dans le groupe recevant le traitement standard
 - TCM de 47,4 % dans le bras de traitement eryaspase contre 23,9 % dans le groupe recevant le traitement standard
- Le profil de sécurité était similaire dans les deux bras de traitements :
 - Le pourcentage de patients avec au moins un effet indésirable (AE) de grade 3 ou 4 était de 77 % dans le bras de traitement eryaspase contre 86 % dans le bras contrôle. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 le plus souvent rencontrés étaient : augmentation de la gamma glutamyl transférase (17 % contre 25 %), neutropénie (13 % contre 11 %), dégradation de l'état de santé général (13 % contre 2 %), and thrombocytopenie (10 % contre 7 %), respectivement.

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

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

Étude en cours – TRYbeCA1

A la suite des résultats positifs de son essai clinique de Phase IIb, la Société a lancé une étude pivot de Phase III avec eryaspase en seconde ligne dans l'indication du cancer métastatique du pancréas en Europe et aux Etats-Unis. Les patients ont commencé à être recrutés en Europe au cours du 3^{ème} trimestre 2018. En vue de l'extension de l'étude aux patients aux Etats-Unis, la Société prévoit de soumettre une demande d'IND auprès de la FDA d'ici la fin du deuxième trimestre 2019. Cet essai clinique de Phase III, appelé TRYbeCA1, évalue eryaspase en combinaison avec des traitements de chimiothérapies standards, en comparaison avec des chimiothérapies seules chez environ 500 patients dans plus de 120 sites en Europe et aux Etats-Unis. Les patients sont randomisés avec un ratio de un pour un pour recevoir un traitement avec eryaspase en combinaison avec une chimiothérapie standard (sous protocole à base de gemcitabine/abraxane ou irinotécan) ou en chimiothérapie seule jusqu'à la progression de la maladie. L'objectif primaire de l'étude est la survie globale. Les objectifs secondaires sont la survie sans progression, le taux de réponse objectif, le taux de contrôle de la maladie, la qualité de vie et la sécurité. Une analyse intérimaire d'efficacité aura lieu lorsqu'environ les deux-tiers des patients auront été inclus.

1.6.2.1.3 PROCHAINES ETAPES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU PANCREAS

La Société envisage également de préparer le lancement d'études de preuve de concept de Phase II dans le traitement en première ligne et dans d'autres indications du cancer du pancréas. Dans cet esprit, la Société a aussi initié de futurs travaux précliniques pour déterminer l'association possible d'eryaspase avec d'autres substances utilisées pour le traitement de patients atteints d'un cancer du pancréas.

La FDA et l'EMA ont toutes deux accordé le statut d'*Orphan Drug Designation* (« ODD ») à eryaspase/Graspa pour le traitement du cancer du pancréas. L'ODD permet au fabricant d'obtenir des subventions de recherches, des crédits d'impôts et rend éligible la Société à une exclusivité commerciale pouvant aller jusqu'à sept ans aux Etats-Unis et dix ans en Europe.

La Société dispose de l'ensemble des droits commerciaux quant à la commercialisation d'eryaspase dans l'indication du cancer du pancréas.

1.6.2.2 DEVELOPPEMENT CLINIQUE DANS LE CANCER DU SEIN TRIPLE NEGATIF ET AUTRES TUMEURS SOLIDES

A la suite des résultats de l'utilisation d'eryaspase pour le traitement du cancer métastatique du pancréas en seconde ligne, la Société a mené une évaluation exhaustive afin d'identifier d'autres tumeurs solides susceptibles de répondre à un traitement avec eryaspase. Le CSTN métastatique a ainsi été sélectionné en tant que prochaine indication afin d'élargir l'utilisation potentielle d'eryaspase dans le traitement des tumeurs solides. Le CSTN est une forme agressive et métaboliquement active de cancer du sein, associée à un taux élevé de métastases symptomatiques. Les cellules CSTN manquent d'expression d'estrogène récepteur, de progestérone réceptrice et n'expriment pas de récepteur pour les facteurs de croissance épidermiques humains (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* ou HER2). Il est estimé qu'environ 10 à 20% des 600,000 cancers du sein qui sont diagnostiqués chaque année⁴ aux Etats-Unis et en Europe sont des cancers CSTN. Puisque les thérapies à base d'hormone et les agents ciblant HER2 ne sont pas des traitements envisageables pour les femmes avec le CSTN, il existe un besoin significatif pour de nouvelles thérapies dans cette sous-catégorie de traitement. A la fin de 2018, la Société a lancé une étude clinique de Phase II de preuve de concept dans cette indication, l'étude clinique TRYBeCA2. Cette étude TRYbeCA2 évaluera eryaspase en association avec la chimiothérapie gemcitabine/carboplatine, comparé à la chimiothérapie seule, chez environ 64 patientes atteintes d'un CSTN métastatique non traité. Le critère d'évaluation principal est le taux de réponse objectif. Les objectifs secondaires de cet essai clinique sont la survie sans progression, la réponse métabolique, la sécurité des patientes et les biomarqueurs. Les premiers sites ont été ouverts en décembre 2018, et l'étude est ouverte au recrutement en Espagne et en France depuis le premier trimestre 2019.

1.6.2.3 DEVELOPPEMENT CLINIQUE DANS D'AUTRES TUMEURS SOLIDES

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

1.6.3 ERYASPASE DANS LE TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE AIGUË LYMPHOBLASTIQUE

La Société a précédemment développé eryaspase/ GRASPA pour le traitement de patients enfants et adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique, ou LAL, en combinaison avec une chimiothérapie. La Société a mené à terme cinq essais cliniques dans la LAL en Europe et aux Etats-Unis avec un total de 166 patients recrutés dont 132 ont été traités avec eryaspase.

Différentes sous-indications de la LAL difficiles à traiter ont été ciblées dans ces essais cliniques tels que des patients réfractaires et en rechute, des adultes et patients âgés ou bien encore des patients allergiques à d'autres asparaginases. Les résultats de ces essais cliniques démontrent que

⁴ Yam C et al., The Oncologist September 2017 vol. 22 no. 9 1086-1093

l'encapsulation pourrait prolonger l'activité d'asparaginase et réduire ses effets secondaires. Il a aussi été observé dans les essais cliniques conduits par la Société qu'eryaspase entraîne une meilleure réponse clinique que la forme native de L-asparaginase.

Une étude clinique de Phase II/III chez 80 patients, enfants et adultes, en rechute atteints de la LAL a atteint ses deux objectifs principaux en 2014 :

- *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 18,9 jours en moyenne, avec au plus 2 injections au cours du premier mois de traitement (Phase d'induction) contre 8,5 jours, dans le groupe contrôle ($p < 0,001$), avec jusqu'à 8 injections de L-asparaginase native.

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

- **Amélioration du taux de rémission complète** : L'activité prolongée de l'asparaginase a entraîné une amélioration du taux de rémission complète. 76 % des patients du groupe GRASPA® étaient ainsi en rémission complète après la Phase d'induction, contre 46,4 % des patients du bras contrôle ($p = 0,028$). Parmi les patients allergiques, 60% étaient en rémission complète après avoir été traité avec GRASPA.
- **Amélioration du taux de maladie résiduelle minimale** : parmi les patients non allergiques, 9 patients sur 26, soit 35%, ont démontré un niveau bas de cellules leucémiques résiduelles qualifié de maladie résiduelle minimale (MRM) à la fin de chaque phase d'induction, en comparaison de 7 patients sur 28, soit 25%, dans le groupe contrôle. Parmi les patients allergiques, 6 patients sur 26, soit 23%, ont démontré un MRM après avoir été traité avec GRASPA®.
- **Amélioration du taux de survie global** : le taux de survie global à 12 mois parmi les patients non allergiques traités avec du GRASPA® était de 76,9% contre 67,9% pour les patients du groupe de contrôle. Le taux de survie global à 12 mois parmi les patients allergiques traités avec du GRASPA® était de 50%. Sur la base d'un suivi de trois ans, une amélioration du taux de survie global a été observé (HR=0,73).

Le traitement avec GRASPA a été généralement bien toléré, avec un risque faible d'incidents majeurs tels que les réactions allergiques, les troubles de la coagulation, les toxicités pancréatiques et les toxicités hépatiques. Aucun des 52 patients ayant reçu du GRASPA pendant la Phase 2/3 de l'essai clinique n'a eu d'incident majeur ayant entraîné une interruption de l'essai clinique alors que 13 des 28 patients, soit 46% des patients, dans le bras de contrôle ont dû interrompre le traitement. Un total de trois patients sur 52 patients traités avec GRASPA ont montré des effets secondaires sérieux et réputés liés au médicament.

Sur la base des résultats des essais cliniques pour le traitement réfractaire et en rechute de la LAL, la Société a déposé un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'EMA en septembre 2015. A la suite des discussions avec l'EMA, la Société a retiré son dossier d'AMM en novembre 2016. La Société a poursuivi ses recherches afin de générer des données sur l'immunogénicité et la pharmacodynamique d'eryaspase et a mené des études de comparabilité entre l'eryaspase produit avec de la L-asparaginase native et l'eryaspase produit avec de la L-asparaginase recombinante. La Société a soumis un nouveau dossier d'AMM en octobre 2017. En juin 2018, sur la base du retour de l'EMA et de la FDA, il est apparu que des investissements supplémentaires significatifs seraient nécessaires pour rechercher un enregistrement du produit dans cette pathologie. Etant donné un paysage en rapide mutation et un contexte de plus en plus concurrentiel avec de nouvelles options thérapeutiques récemment approuvées dans la LAL, des exigences réglementaires supplémentaires, et le constat par la Société d'un potentiel commercial de plus en plus limité pour

eryaspase dans la LAL, la Société a décidé d'interrompre ses activités de développement clinique dans la LAL et de retirer sa demande d'AMM pour l'Europe dans cette indication. La Société a consécutivement retiré sa demande d'AMM mi-2018.

En dépit de l'arrêt des développements cliniques dans cette indication, une étude clinique initiée en 2017 par des chercheurs du *Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology*, ou NOPHO, est toujours en cours pour évaluer eryaspase (GRASPA®) chez des patients souffrant d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). L'essai clinique de Phase II d'investigation et d'initiation évalue GRASPA chez les patients atteints de la LAL, sur un échantillon d'environ 30 patients sur 23 sites situés dans sept pays baltes et nordiques. Le principal objectif de cet essai est d'évaluer l'activité pharmacocinétique et pharmacodynamique, ainsi que le profil de sécurité et d'immunogénicité d'eryaspase en combinaison avec le protocole de chimiothérapie multicentriques développé par NOPHO en 2008 dans la LAL. Eryaspase sera administré en second traitement chez les enfants et adultes atteints de la LAL, de 1 à 45 ans qui ont démontré des réactions d'hypersensibilité ou d'inactivation silencieuse à la PEG-asparaginase. Cet essai devrait se poursuivre jusqu'en 2020.

1.7 AUTRES PROGRAMMES THERAPEUTIQUES POTENTIELS DE LA SOCIETE

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

1.7.1 AFFAMER DES TUMEURS PAR D'AUTRES SUBSTANCES ACTIVES QUE LA L-ASPARAGINASE : ERYMETHIONASE (PROGRAMME TEDAC)

En plus de son pipeline de produits centrés sur le traitement à base de L-asparaginase, ERYTECH utilise sa technologie ERYCAPS pour identifier d'autres enzymes pouvant affamer les tumeurs.

ERYTECH a reçu des subventions et des avances conditionnées de BPI France pour le financement de son programme de recherche, TEDAC, qui a pour objectif d'identifier d'autres agents capables d'affamer les tumeurs ainsi que des tests de diagnostic compagnons. Dans le cadre d'études précliniques réalisées au sein du programme TEDAC, ERYTECH a identifié deux autres acides aminés et leurs enzymes respectives, la méthionine- γ -lyase (MGL) et l'arginine déiminase (ADI), qui selon la Société pourraient se révéler être des traitements prometteurs une fois encapsulés dans des globules rouges.

Erymethionase, le produit candidat composé de MGL encapsulée dans des globules rouges est en fin de développement préclinique. En 2017, la Société a présenté les données précliniques d'erymethionase, produit qui consiste en l'encapsulation de MGL dans les globules rouges, aux conférences de *l'American Society of Clinical Oncology's Gastrointestinal Cancers Symposium* et de *l'American Association for Cancer Research*. La Société mène actuellement des études pré-cliniques de toxicité et envisage de démarrer une étude clinique de Phase I au cours du premier trimestre 2020 avec erymethionase. La Société évalue aussi le potentiel d'eryminase, produit qui consiste en l'encapsulation d'ADI dans les globules rouges, en tant que potentiel produit candidat pour d'autres développements cliniques.

En 2017, 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 et avec la *Queen's University of Canada* pour juger du potentiel thérapeutique d'eryminase, composé d'ADI encapsulée dans des globules rouges, pour le traitement des maladies métaboliques. En septembre 2017, la Société a présenté des résultats précliniques sur les deux programmes au 13^{ème} Congrès International des *Inborn Errors of Metabolism* (ICIEM).

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

1.7.2 THERAPIES ENZYMATIQUES

ERYZYME, est le développement préclinique dédié aux thérapies enzymatiques basé sur la technologie d'encapsulation ERYCAPS, une stratégie médicale consistant à administrer des enzymes aux patients chez qui celles-ci sont absentes ou insuffisantes pour des besoins thérapeutiques au-delà de l'oncologie. La Société encapsule des enzymes thérapeutiques dans des globules rouge de donneur en utilisant la plateforme ERYCAPS dans le but de fabriquer le produit candidat ERYZYME afin de cibler des maladies métaboliques. 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.

1.7.3 IMMUNOTHERAPIE : ERYMMUNE

La Société développe un 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 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. 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. Les études de preuve de concept sont en cours et la Société décidera sur ces bases les meilleurs moyens de valoriser cette technologie.

1.8 PRODUCTION INDUSTRIELLE ET APPROVISIONNEMENT

1.8.1 PRODUCTION

La Société utilise actuellement deux unités de production pour produire ses produits candidats.

Locaux en Europe

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

La production satisfait les normes les plus strictes de production pharmaceutique (cGMP, *Good Manufacturing Practice*). En particulier, les lots produits sont entièrement traçables depuis le prélèvement du sang et la séparation des globules rouges réalisés par les banques de sang qui fournissent ERYTECH jusqu'au patient. La Société a le statut d' « Établissement Pharmaceutique » et « Établissement Exploitant » qui lui permet d'adresser le marché européen.

Locaux aux États-Unis

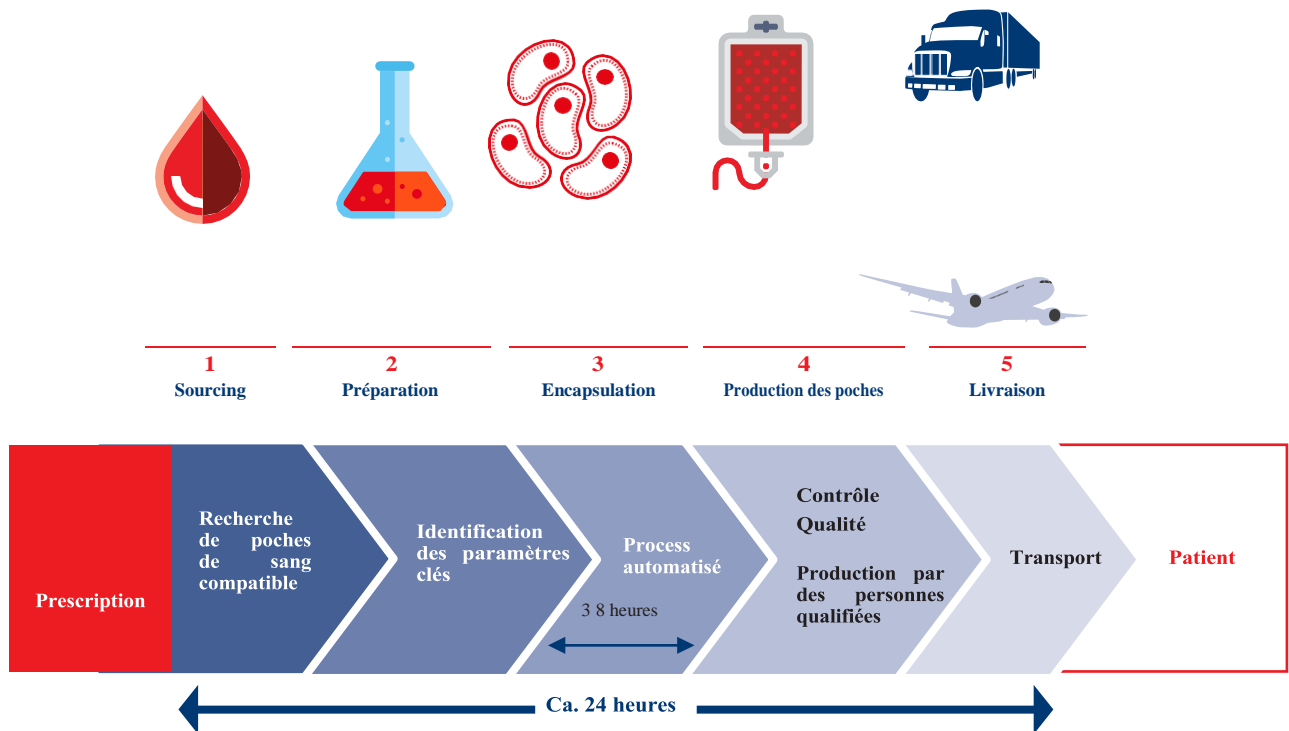
Pour assurer le développement de ses études cliniques aux USA, ERYTECH a créé en avril 2014 une filiale aux États-Unis (Cambridge) sous le nom d'ERYTECH Pharma Inc. détenue à 100 % par la Société-Mère ERYTECH.

Afin de répondre à la demande d'eryaspase dans le cadre de ses études cliniques actuelles ou futures, mais aussi d'assurer l'approvisionnement pour les premières phases de commercialisation en cas d'autorisation de mise sur le marché pour ces indications, la Société est en train de finaliser la construction d'un nouveau site de production à Princeton (New Jersey) aux États-Unis, et d'accroître les capacités de son site français de Lyon.

Le Groupe continue d'utiliser une unité de production à Philadelphie, en coordination avec l'American Red Cross (« ARC ») la première banque de sang au monde.

Les agrandissements de son site à Lyon et la construction du nouveau site à Princeton (New Jersey), devraient être achevés au cours du deuxième trimestre de 2019. ERYTECH estime que cette capacité supplémentaire sera suffisante pour fournir eryaspase pour ses études cliniques de Phase III et de Phase II en cours, ainsi que pour les besoins commerciaux initiaux prévus, en cas d'autorisation de mise sur le marché d'eryaspase.

Pour le cas d'eryaspase, la Société dispose de la logistique et des moyens de productions nécessaires pour livrer eryaspase aux patients en approximativement 24 heures à compter du début de la production à la livraison du produit candidat à l'hôpital. Une fois la prescription faite, la Société reçoit un ordre de commande d'eryaspase de l'hôpital. La Société se fournit alors auprès de la banque du sang en globules rouges compatibles avec le phénotype du patient. La Société encapsule la L-asparaginase dans les globules rouges en utilisant le procédé automatique prenant trois à quatre heures. Avant la libération, le produit doit satisfaire un nombre de points de contrôle qualité, incluant le nombre de globule rouge dans le produit fini, le niveau d'activité de L-asparaginase, la quantité de L-asparaginase extra-cellulaire dans le sang et l'intégrité de la poche contenant les globules rouges. La Société remet ensuite le produit à l'hôpital en utilisant un service de transport tiers. La Société envoie le produit à une température réfrigérée entre deux et huit degrés Celsius. A cette température, le produit a une durée de vie de cinq jours. Une fois sorti de son emballage et préparé pour être administré, le produit a une durée de vie de six heures à température ambiante.



Graphique 1. Un procédé d'encapsulation automatisé et industrialisé

1.8.2 APPROVISIONNEMENT

Approvisionnement en globules rouges

ERYTECH a signé trois contrats d'approvisionnement avec l'Établissement Français du Sang (EFS) pour l'Europe ainsi que l'ARC et le New York Blood Center (« NYBC ») pour les États-Unis (voir la section 1.10.1.2 du Document de Référence).

Approvisionnement en L-asparaginase

La L-asparaginase : ERYTECH et medac ont signé deux accords mondiaux de longue durée au terme desquels medac fournit à ERYTECH les deux formes d'enzyme L-asparaginase qu'ERYTECH utilise pour la production d'eryaspase/GRASPA® (L-asparaginase native et L-asparaginase recombinante), pour les essais cliniques comme pour la vente d'eryaspase/GRASPA®, dans les indications thérapeutiques définies par ERYTECH. La Société utilise désormais la formulation recombinante de la L-asparaginase pour l'ensemble de ses essais cliniques. Medac est une société pharmaceutique allemande basée à proximité d'Hambourg qui commercialise de la L-asparaginase (voir également la section 1.10.1.2.4 du Document de Référence).

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

1.9 COMMERCIALISATION

Au fur et à mesure du développement de ses produits candidats aux Etats-Unis et en Europe, la Société évaluera les options envisageables pour la stratégie de commercialisation de chacun de ses produits candidats. Ces options incluent la construction d'une unité de vente et d'une unité de distribution en interne ou la conclusion avec des tiers d'accords de distribution de ses produits approuvés. En 2018, le Groupe a recruté un Vice-Président de la Stratégie Commerciale pour lancer une évaluation du potentiel commercial d'eryaspase. La Société entend plus généralement conserver les droits commerciaux sur ses produits candidats pour des indications thérapeutiques spécifiques dans des pays spécifiques lorsque cette approche est appropriée. La Société a conclu préalablement des accords de distribution de GRASPA pour le traitement de la LAL en Israël avec TEVA et pour la distribution de GRASPA pour le traitement de la LAL et de la LAM en Europe avec Orphan Europe, membre du Groupe Recordati. A la suite du retrait de son dossier de demande d'AMM pour la LAL et de son changement de stratégie visant à se concentrer sur les tumeurs solides, la procédure de résiliation du contrat de distribution avec Orphan Europe a été lancée. Le contrat avec TEVA est toujours en cours, bien que n'entraînant pas à ce jour d'obligation. La Société a conservé ses droits en vue de la commercialisation d'eryaspase pour le traitement de la LAL en dehors de l'Europe et Israël, tel qu'aux Etats-Unis, et pour le traitement des autres indications, en ce compris le cancer du pancréas et tu CSTN, en dehors d'Israël. La Société dispose de l'ensemble de droits d'exploitation mondiaux pour les autres produits candidats.

1.10 CONTRATS IMPORTANTS

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

1.10.1 CONTRATS DE PARTENARIATS ET COLLABORATIFS

1.10.1.1 CONTRATS FINANCES

ERYTECH, l'Inserm, l'APHP et Diaxonhit ont conclu un contrat de collaboration dans le cadre du projet TEDAC : « Thérapie Enzymatique par Déplétion d'Acides aminés pour traiter les Cancers résistants à la radio et chimiothérapie ».

Ce contrat est entré en vigueur de manière rétroactive le 1^{er} janvier 2012 pour une durée de 8 ans.

Dans le cadre de ce projet, BPI France (anciennement Oséo) va financer la Société à hauteur de 7 millions d'euros, qui seront versés en plusieurs fois, dont 4.9 millions d'euros en avances remboursables et 2.1 millions d'euros en subventions non remboursables.

L'aide de BPI France est composée d'une subvention, ainsi que d'une aide remboursable, selon les éléments suivants :

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

Soit 45 % de la recherche industrielle

Soit 50 % du développement expérimental

Aux termes de cet accord, ERYTECH a reçu à la signature du contrat avec BPI France 992 257 euros en subvention non remboursables et 62 607 euros en avances remboursables, et pourra, en outre, recevoir en paiement d'étapes jusqu'à 1 065 937 € en subventions non remboursables et jusqu'à 4 832 445 € en avances remboursables, en cas de réalisation d'étapes 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 due à BPI France, dans la limite d'un remboursement total de 5.3M€.

En cas de changement de contrôle, la Société devra en informer BPI. Dans les deux mois, BPI constatera soit la possibilité de poursuivre le projet soit l'impossibilité de poursuivre le projet.

En cas de constatation par BPI de l'impossibilité de poursuivre le projet, BPI prononcera de plein droit la répétition immédiate de l'aide à l'égard de la Société. La somme à verser à BPI sera alors égale aux sommes versées et non remboursées au titre de l'aide, augmentées, le cas échéant, des pénalités de retard au taux de 0,7 % par mois calendaire de retard.

1.10.1.2 CONTRATS D'APPROVISIONNEMENT

La Société a conclu des contrats de fourniture pour l'approvisionnement en poches de sang auprès de l'Établissement Français du Sang, de l'American Red Cross, du New York Blood Center et de Medac.

1.10.1.2.1 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 1er juillet 2009 et expirera le 31 décembre 2019 et est renouvelable tacitement pendant chaque année pour une durée de cinq ans.

1.10.1.2.2 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 17 décembre 2018 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.

1.10.1.2.3 ERYTECH / NEW YORK BLOOD CENTER

La Société a conclu un partenariat stratégique avec le NYBC pour l'approvisionnement et la recherche sur les globules rouges en date du 2 mai 2018. Selon les termes du partenariat, NYBC deviendra un fournisseur à long terme de globules rouges (GR) provenant de donateurs, permettant à ERYTECH de diversifier et d'élargir sa base d'approvisionnement en produits de GR pour la production d'eryaspase et de futurs produits candidats dérivés de sa plateforme propriétaire ERYCAPS®.

1.10.1.2.4 ERYTECH / MEDAC

ERYTECH et Medac, société allemande, ont conclu un contrat d'approvisionnement en L-asparaginase recombinante destinée à la fabrication d'eryaspase/GRASPA® qui court jusqu'au 11 décembre 2028.

Ce 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. Ce contrat sera exclusif à partir de la date de l'autorisation commerciale de eryaspase/ GRASPA® pour une durée de 5 ans. A l'expiration de la période d'exclusivité, Medac sera autorisé à résilier le contrat moyennant un préavis de 5 ans si son fournisseur d'asparaginase recombinante cesse d'approvisionner Medac. Un avenant signé en juillet 2016 a privé d'effet les clauses du contrat stipulant que la Société aurait pu être contrainte de s'abstenir de toute forme de promotion de l'eryaspase si ce produit était fabriqué à partir d'une nouvelle formulation d'asparaginase homologuée et commercialisée avant l'eryaspase en tant que traitement de première intention. La Société utilise exclusivement cette nouvelle formulation recombinante d'asparaginase dans l'eryaspase pour de nouvelles indications, y compris dans ses essais cliniques en cours sur le cancer du pancréas, et elle n'a pas l'intention d'utiliser la forme native d'asparaginase pour l'eryaspase.

1.11 BREVETS, MARQUES ET AUTRES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE

1.11.1 BREVETS

Notre portefeuille de brevets comprend les dépôts de brevets en cours ainsi que les brevets enregistrés définitivement aux Etats-Unis et dans les pays étrangers et se compose de quinze familles de brevets détenus en nom propre.

TECHNOLOGIE	NOMBRE DE FAMILLE DE BREVETS	ANNEE D'EXPIRATION POUR CHAQUE FAMILLE DE BREVETS *	PAYS DANS LESQUELS LES BREVETS ONT ETE ENREGISTRES (OU AUTORISES/ACCEPTES)
Plateforme d'encapsulation dans les globules rouges (procédé de fabrication)	2	2024 - 2030 2033 - 2034	Japon, Europe, Australie, Chine, Etats-Unis, Corée du Sud, Inde, Canada, Russie, Hong Kong
Eryaspase/GRASPA®	3	2027 - 2029 2032 - 2033 2028 - 2029	Europe, Etats-Unis, Australie, Singapour, Israël, Japon, Corée du Sud, Chine, Inde
Autres maladies onco-métaboliques	4	2026 2034 - 2035 2035 - 2036 2038	Europe, Japon, Chine, Canada, Corée du Sud, Australie, Etats-Unis, Hong Kong, Israël, Russie, Singapour, Emirats Arabes Unis, Inde
Maladies rares du métabolisme	3	2028 2033 - 2034 2037 - 2038	Europe, Israël
Immunologie	2	2030 2027 - 2028	Australie, Singapour, France, Chine, Israël, Corée du Sud, Europe, Etats-Unis, Japon, Emirats Arabes Unis
Petite molécule	1	2028 - 2029	Europe, Israël, Chine, Australie, Singapour, Corée du Sud, Canada

*Ces années d'expiration ne prennent pas en compte les protections additionnelles qui pourraient être obtenues pour certains brevet aux Etats-Unis, en Europe, Japon et dans d'autres pays. Les dates d'expiration pour les brevets américains qui n'ont pas encore été enregistrés pourraient être modifiées par le biais du patent term adjustment (PTA) et/ou du patent term extension (PTE).

Sur ces 15 familles de brevets, 11 sont, d'ores et déjà, protégées par au moins un brevet délivré.

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 tel qu'aux Etats-Unis, allongeant généralement la protection pour une durée, non-renouvelable, de cinq ans maximum. Lorsque et si les autorités de santé approuvent un produit candidat, la Société déposera des demandes d'extensions de la durée des brevets relatifs si la Société considère que de telles extensions pourraient lui donner une meilleure protection de son exclusivité si la période de protection était étendue.

1.11.2 MARQUES

En sus des brevets, la Société a déposé un certain nombre de nom de marque dans plusieurs pays sous formes nominatives et/ou figuratives, notamment pour ses produits candidats. Aucune des marques de la Société n'a fait l'objet d'une licence à un tiers à l'exception de la marque GRASPA® dans les conditions prévues aux contrats passés avec Teva et Orphan Europe (cf. Section 1.9).

1.11.3 BREVETS SOUS LICENCE AUPRES DE L'UNIVERSITE RADBOD

En 2018, la Société a conclu un contrat de licence exclusive avec l'Université Radboud (Pays-Bas), aux termes duquel l'Université Radboud a donné une licence exclusive à la Société portant entre autres sur un dépôt de brevet non publié effectué le 31 août 2018 et une demande PCT non publiée déposée le 6 décembre 2018, concernant une combinaison synergétique d'agents de déplétion d'acides aminés (ci-après « AADA »), et des agents sensibilisants en déplétion d'acides aminés. La Société a l'intention d'utiliser les droits ainsi licenciés pour développer des produits candidats, seule ou via des collaborations avec des partenaires externes, comprenant des produits candidats qui contiennent eryaspase en tant qu'AADA. Les termes de la licence permettent également à la Société de licencier ses droits à des partenaires externes et ainsi générer des revenus.

1.12 CONCURRENCE

L'industrie pharmaceutique et de la biotechnologie est hautement compétitive et peut être amenée à évoluer rapidement et de façon significative en fonction des avancées technologiques et au fur et à mesure que les chercheurs développent leurs connaissances sur les maladies et développent de nouvelles technologies et de nouveaux traitements. Les facteurs de concurrence les plus importants dans l'industrie pharmaceutique incluent l'efficacité et la sécurité du produit; la qualité et l'ampleur de l'organisation des technologies détenues; la compétence et l'organisation des employés ainsi que la possibilité de recruter et fidéliser des salariés clefs; le calendrier des autorisations réglementaires; les taux de remboursements des organismes sociaux et le prix moyen de vente du produit ; la disponibilité des matières premières et des capacités de production; les coûts de production; les droits de propriétés intellectuels, les brevets et leur protection et les capacités de vente et de commercialisation. La Société ne peut pas garantir que ses produits développés avec succès seront cliniquement plus intéressants ou scientifiquement préférables aux produits développés et mis sur le marché par ses concurrents.

Les concurrents de la Société pourraient aussi obtenir les autorisations réglementaires auprès de l'EMA, de la FDA ou de tout autre instance réglementaire pour la mise sur le marché de leurs produits candidats plus rapidement que la Société. Cela pourrait entraîner un désavantage compétitif significatif ou empêcher la Société d'obtenir une exclusivité sur le marché.

L'acceptation par le marché des produits candidats de la Société dépendra d'un certain nombre de facteurs, en ce compris :

- les potentiels avantages sur les thérapies ou tests existant(e)s ou alternatifs(-ves) ;
- le profil de sécurité réel ou ressenti pour les produits de classe similaire ;
- l'efficacité des capacités de vente, commercialisation et de distribution de la Société ; et
- l'étendue des autorisations données par la FDA, l'EMA ou tout autre autorité réglementaire.

Bien que la Société estime que ses produits candidats possèdent des caractéristiques attrayantes, la Société ne peut pas assurer que ses produits candidats seront acceptés par les autorités réglementaires

ou par le marché, ou que la Société sera capable de concurrencer efficacement sur le marché des médicaments biopharmaceutiques. Si le produit candidat de la Société n'est pas approuvé par les autorités de santé et accepté dans les marchés pour lesquels il est destiné, la Société pourrait ne pas générer de revenus suffisants et rentables.

Globalement, eryaspase se positionnera en tant que complément à un protocole standard par chimiothérapie. Dans l'adénocarcinome du pancréas, les protocoles de chimiothérapie basés sur la gemcitabine (par exemple gemcitabine et nab-paclitaxel, Abraxane de Celgene) et sur la fluoropyrimidine (par exemple FOLFIRINOX, composé de fluorouracile, leucovorine, irinotécan et oxaliplatine) sont des traitements standards pour le traitement des patients en première ligne atteints d'affections métastatiques. L'essai clinique en cours TRYbeCA1 pour le traitement en seconde ligne des patients atteints du cancer métastatique du pancréas évalue la combinaison d'eryaspase avec (i) de la gemcitabine et l'Abraxane de Celgene dans les patients dont la maladie a été traitée avec une chimiothérapie basée sur le fluoropyrimidine et (ii) avec un protocole à base de irinotécan, incluant la formulation liposomale approuvée d'irinotécan, l'Onivyde d'Ipsen/Servier, en combinaison avec du fluorouracile et leucovorine chez les patients dont la maladie a été traitée avec un protocole basé sur la gemcitabine. Si approuvé, eryaspase devrait être utilisé en combinaison dans les protocoles basés sur la gemcitabine et basés sur l'irinotécan.

En fonction des résultats de l'étude clinique TRYbeCA1, la Société envisage eryaspase comme un concurrent ou un additif à plusieurs de ces agents. Eryaspase pourrait faire face à de la concurrence de la part de plusieurs médicaments en cours de développement qui sont testés dans les chimiothérapies de première ligne. Il s'agit notamment de pegilodecakin d'Elis Lilly, du glufosfamide d'Eleison Pharmaceuticals, d'EndoTAG-1 de SynCore Biotechnology, de cabiralizumab de BMS/Five Prime Therapeutics et de SM-88 de Tyme Technologies. Eryaspase pourrait faire face à de la concurrence de la part de médicaments en cours d'évaluation clinique utilisés en combinaison avec des traitements de chimiothérapies standards dans le traitement de première ligne du cancer métastatique. Il s'agit notamment de PEGPH20 d'Halozyne Therapeutics, de napabucasin de Sumitomo Dainippon et de CPI-613 de Rafael Pharmaceuticals.

Dans le CSTN, la Société entend utiliser eryaspase en combinaison avec plusieurs traitements différents de chimiothérapie pour traiter le cancer métastatique triple négatif, en ce compris taxanes (paclitaxel, docetaxel et Abraxane de Celgene), capecitabine, et Halaven d'Eisai. Eryaspase pourrait potentiellement être concurrencé par les petites molécules inhibitrices poly-ADP ribose polymérase (PARP), comprenant notamment Lynparza d'AstraZeneca/Merck et Talzenna de Pfizer qui ont été approuvées en 2018 par la FDA pour le traitement du cancer du sein métastatique avec mutation du gène BRCA ; les anticorps PD-1/PD-L1, comprenant notamment Tecentriq de Roche pour lequel Roche a déposé un dossier supplémentaire à sa *Biologics License Application* dans le CSTN ; et d'autres médicaments en cours de développement tels que notamment sacituzumab govitécan d'Immunomedics, ipatasertib de Roche et Iadiaratuzumab vedotin de Seattle Genetics.

Bien qu'il existe plusieurs produits basés sur la L-asparaginase pour le traitement de la LAL, la Société pense que ces produits ne font pas l'objet d'essai clinique dans les indications de tumeurs solides que la Société cible actuellement.

Plusieurs des sociétés concurrentes de la Société à ce jour ou dans le futur disposent de ressources financières supérieures et d'une meilleure expertise en matière de recherche et développement, de production, de tests pré-cliniques, de conduites d'essais cliniques, d'obtentions d'autorisation après des autorités de santé et de médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché. Les fusions et acquisitions fréquentes dans le milieu pharmaceutique et des biotechs pourraient accroître les ressources et les concentrer sur un nombre encore inférieur de concurrents. Les plus petites sociétés et start-up pourraient aussi se révéler être des concurrents importants, particulièrement à travers la conclusion d'accord de collaboration avec des sociétés plus grandes. Ces acteurs sont également en concurrence avec la Société lorsqu'ils recrutent et détiennent du personnel scientifique qualifié ou des dirigeants, lorsqu'ils ouvrent des centres pour leurs essais cliniques et recrutent des patients, ou bien encore lorsqu'ils acquièrent des technologies complémentaires ou nécessaires aux programmes de la Société.

1.13 INVESTISSEMENTS

1.13.1 PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS REALISES

Toutes les dépenses de recherche et développement sont comptabilisées en charges jusqu'à l'obtention des autorisations de mises sur le marché. Les investissements réalisés au cours des exercices présentés sont les suivants :

(en K€)	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
Immobilisations incorporelles*	25	25	3
Immobilisations corporelles*	1 770	1 664	14 222
dont immobilisations en cours	862	868	13 425
dont installations techniques, matériel et outillage	123	270	490
dont installations générales et aménagements divers	387	389	152
dont matériel de bureau et informatique	397	137	155

* ces montants correspondent aux acquisitions brutes

Aux 31 décembre 2016 et 2017, les investissements en cours correspondaient essentiellement à des coûts de modélisation d'un nouveau procédé de production pour respectivement 830 K€ et 766 K€.

Au 31 décembre 2018, les investissements en cours correspondaient essentiellement à la construction d'un nouveau site de production aux Etats-Unis (Princeton, New Jersey) pour un montant de 11 873 K€ et à l'augmentation des capacités de production en France (Lyon) pour un montant de 1 194 K€.

1.13.2 PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS EN COURS DE REALISATION

Depuis le 1^{er} janvier 2019, les investissements réalisés correspondent essentiellement à des coûts de construction du site de production aux Etats-Unis (Princeton, New Jersey) pour environ 8 M€.

1.13.3 PRINCIPAUX INVESTISSEMENTS ENVISAGES

A la date du Document de Référence, les investissements significatifs pour lesquels les organes de direction de la Société ont pris des engagements fermes concernent la construction du site de production aux Etats-Unis. L'engagement résiduel est d'environ 2 M€.

1.14 DONNEES DE PERFORMANCE EXTRA-FINANCIERE

Conformément à l'article L.225-102-1 du Code de commerce, la Société n'est pas tenue d'insérer dans son rapport de gestion une déclaration de performance extra-financière dans la mesure où elle ne dépasse pas les seuils fixés par décret. La Société souhaite présenter des informations sur ces données lorsqu'elles sont pertinentes et a ainsi décidé d'en présenter les plus significatives. Ces données n'ont pas été soumises à la certification d'un Organisme Tiers Indépendant puisque ces données sont mises à disposition volontairement par la Société.

1.14.1 INFORMATIONS SOCIALES

1.14.1.1 PERSONNEL

L'effectif comprend tous les collaborateurs, à l'exception des stagiaires et apprentis.

Le personnel d'Erytech SA est localisé en Europe :

- Au sein du Bioparc, développé au cœur du pôle de santé Rockefeller dans le 8^{ème} arrondissement de Lyon ; et
- Au Royaume-Uni (un salarié).

Le personnel d'Erytech Inc. est localisé aux USA :

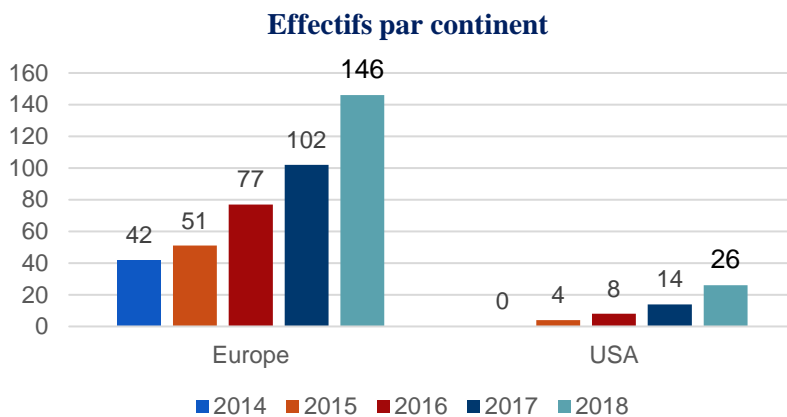
- A Cambridge dans le Massachussets, au cœur du cluster des sociétés de biotechnologie ;
- A Princeton dans le New Jersey, pour son unité de production ;
- A Philadelphie en Pennsylvanie, au sein des locaux de l'American Red Cross (un salarié) ; et
- En Caroline du Nord et en Californie (quatre salariés).

Les rémunérations et leur évolution

En plus d'un salaire fixe mensuel, la Société applique un système de prime variable sur objectifs pour chaque collaborateur. Cette prime a deux composantes : individuelle et collective ; son montant est fonction de l'atteinte des objectifs fixés (individuels, de pôle, 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'Epargne Entreprise (PEE) et à un Plan d'Epargne pour la Retraite Collectif (PERCO), avec la possibilité d'abondement de l'entreprise pour les versements par les salariés sur l'un et/ou l'autre de ces plans.



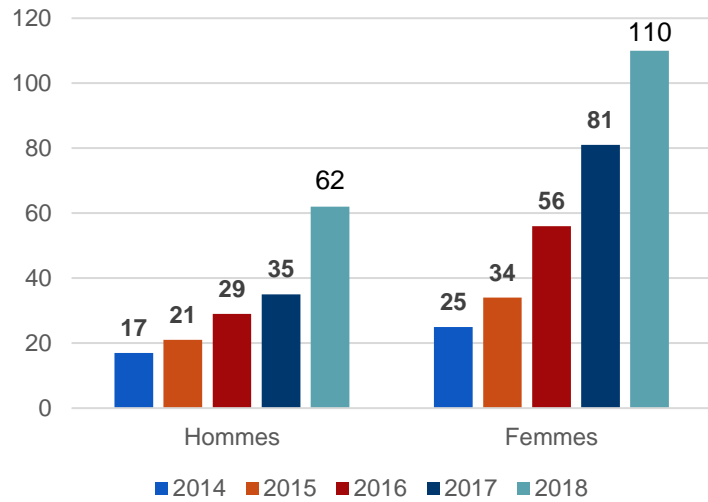
Les collaborateurs ont un haut niveau de qualification :

30 salariés sont titulaires d'un Doctorat en sciences, médecine ou pharmacie et 59 salariés sont titulaires d'un diplôme d'ingénieur ou d'un Master, soit respectivement 18% et 34% du personnel de la société.

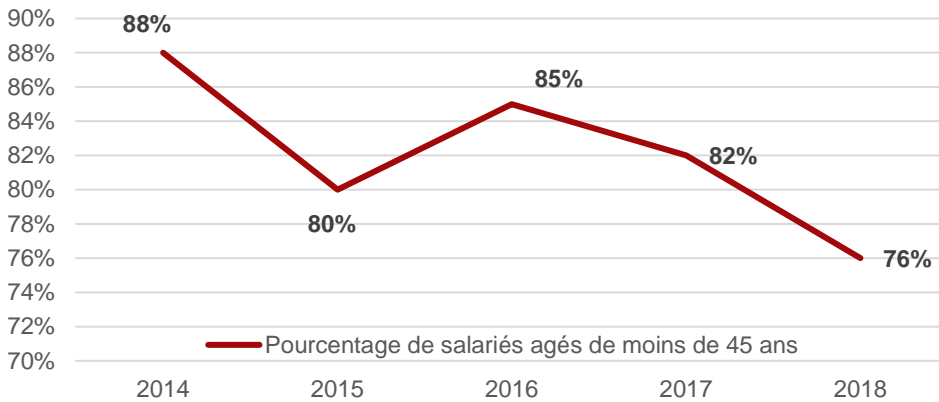
Les cadres représentent 60% de l'effectif en 2018.

Au 31 décembre 2018, le groupe ERYTECH employait 62 hommes et 110 femmes. La proportion d'hommes a augmenté de 6 points par rapport à 2017. La Société comptait 36% d'hommes et 64% de femmes.

Effectifs par sexe



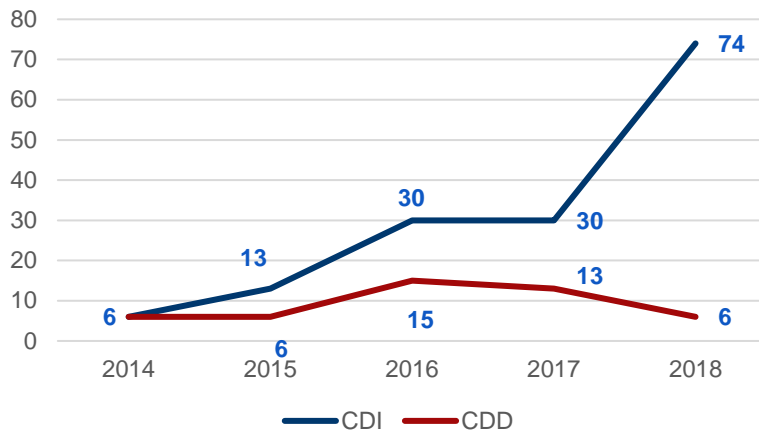
Pourcentage de salariés âgés de moins de 45 ans



En 2018, 131 salariés sont âgés de moins de 45 ans et représentent 76 % de l'effectif. L'âge moyen des collaborateurs reste à 37 ans comme les années précédentes, reflet d'une ventilation équilibrée de l'âge des nouveaux embauchés.

En 2018, quatre-vingts nouveaux salariés ont intégré l'entreprise sous différents contrats : 74 contrats à durée indéterminée et 6 contrats à durée déterminée.

Embauches par type de contrat



En 2018, ERYTECH a accueilli 7 stagiaires venant d'écoles ou de l'université. Ils ont perçu une indemnité égale au minimum légal et ont bénéficié, comme tout salarié, de tickets-restaurant. Les périodes de stage sont prises en compte dans l'ancienneté pour les stagiaires embauchés à l'issue de leur stage. Il en est de même pour les trois contrats d'apprentissage qui ont été signés cette année là.

1.14.1.2 ORGANISATION DU TRAVAIL

ERYTECH respecte la loi en vigueur et l'horaire hebdomadaire de référence est de 35h pour le site français en 2018.

Un accord relatif à l'Aménagement du temps de travail a été signé le 25 janvier 2018 et fixe les modalités d'organisation du travail pour les collaborateurs, selon leur statut :

- cadre : forfait jour
- non cadre : horaire moyen de 36 heures 30 minutes suivant des horaires collectifs, postés ou variables en fonction du département auquel ils appartiennent.
- Cet aménagement du temps de travail se traduit également par l'octroi de jours RTT au nombre de 10 en 2018 pour une personne à temps plein ayant été présente toute l'année.

Il est à souligner que ces modalités s'appliquent *pro rata temporis* aux salariés à temps partiel.

Les salariés à temps partiel (4,6 % de l'effectif) le sont à leur demande, dans le cadre d'un congé parental le plus souvent, mais pas seulement. En effet, afin de trouver une juste articulation entre l'activité professionnelle et la vie personnelle des femmes et des hommes, la société étudie chaque demande visant à adapter l'organisation du travail du collaborateur, de façon temporaire ou permanente.

1.14.1.3 RELATIONS SOCIALES

Compte tenu de l'évolution de la taille de ses effectifs ETP (Equivalent Temps Plein) en 2016, la société a franchi le cap des 50 salariés et a donc procédé à l'élection d'une Délégation Unique du Personnel (DUP) en octobre 2016, laquelle se compose de 4 titulaires (2 pour le collège cadres, 2 pour le collège employés) et de 3 suppléants (1 pour le collège cadres, 2 pour le collège employés). Les réunions avec la DUP se tiennent régulièrement, selon les modalités légales.

Les accords signés ou engagements dans la société sont les suivants :

- *L'intéressement* : Un accord d'intéressement du personnel à l'entreprise a été signé le 22 Juin 2017, avec effet rétroactif au 1er janvier 2017. Il est prévu de conclure un avenant d'abondements sur des plans d'épargne salariale PEE et PERCO (les frais de gestion étant 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 » selon conditions fixées.

- Une charte « *home office* » (exercice occasionnel d'activités professionnelles à domicile) a été mise en place et prévoit la possibilité pour les salariés admissibles de travailler jusqu'à cinq jours par mois depuis leur domicile.
- *Le travail des week-ends / jours fériés* : Les collaborateurs des départements Affaires Pharmaceutiques - Conformité, Contrôle Qualité et Production peuvent être mobilisés pour intervenir les week-ends et/ou jours fériés. L'accord sur l'Aménagement du Temps de Travail signé en janvier 2018 a repris les conditions de la note du 2 mai 2017 et les a maintenues ou revalorisées.

1.14.1.4 SANTE ET SECURITE

En matière d'Hygiène et de Sécurité, ERYTECH se conforme aux exigences légales et conventionnelles. En 2017, une équipe de deux référents sécurité a été nommée : un issu du pôle R&D, un issu du pôle de production afin d'être au plus près des équipes et du terrain. En 2018, un Responsable Moyens Généraux et HSE a été recruté pour poursuivre la professionnalisation de cette expertise.

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

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

L'asparaginase, l'enzyme encapsulée dans les globules rouges pour l'élaboration de son produit eryaspase, est classé dans la catégorie des agents chimiques CMR (présentant un risque Cancérogène, Mutagène Reprotoxique) lorsqu'il est manipulé à l'air libre. Bien que les manipulations dont elle fait l'objet ne présentent pas de risque (faibles quantités manipulées notamment), la société a mis en place des mesures afin de prévenir tout risque pour ses salariés.

3 accidents du travail se sont produits en 2018 (5 en 2017), n'entraînant cependant pas d'arrêt de travail. Aucune maladie professionnelle n'a été recensée en 2018.

1.14.1.5 FORMATION

L'entreprise poursuit sa politique de formation dans une perspective d'investissement à long terme, sur la base d'actions visant à renforcer les compétences collectives et individuelles.

ERYTECH a d'ailleurs défini pour 2018 les orientations suivantes en matière de formation professionnelle :

- ✓ Renforcer l'excellence scientifique et développer les capacités d'innovation
- ✓ Accompagner l'internationalisation des projets et des équipes
- ✓ Déployer l'approche Management de projets et l'efficacité organisationnelle

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

1.14.1.6 ÉGALITE DE TRAITEMENT

1.14.1.6.1 MESURES PRISES EN FAVEUR DE L'EGALITE HOMMES/FEMMES

En 2018, ERYTECH a décidé de poursuivre les mesures entreprises au cours des années précédentes afin de consolider, à compétence et qualification égales, l'égalité Hommes/Femmes. Cela se traduit plus particulièrement par la volonté de privilégier l'embauche de femmes au niveau « Directeur » et l'embauche d'hommes aux autres niveaux. Sur 80 personnes embauchées en 2018 en contrat, stage, ou apprentissage, 42,5% étaient des hommes.

Au 31 décembre 2018, conformément aux dispositions transitoires de la loi n° 2011-103 du 27 janvier 2011 relative à la représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein des conseils d'administration et de surveillance et à l'égalité professionnelle, la proportion de femmes membres du Conseil d'Administration était de 43 % (3 femmes et 4 hommes).

1.14.1.6.2 MESURES PRISES EN FAVEUR DE L'EMPLOI, DE L'INSERTION DE PERSONNEL HANDICAPE ET DE LA LUTTE CONTRE LES DISCRIMINATIONS

Les procédures de recrutement d'ERYTECH :

- prévoient l'intégration possible des personnes handicapées,
- rappellent les exigences réglementaires en termes de non-discrimination à l'embauche,

En 2018, ERYTECH a publié ses offres d'emploi en mentionnant systématiquement l'ouverture aux personnes porteuses de handicap. Une personne a été recrutée.

1.14.1.7 PROMOTION ET RESPECT DES STIPULATIONS DES CONVENTIONS FONDAMENTALES DE L'ORGANISATION INTERNATIONALE DU TRAVAIL RELATIVES AU RESPECT DE LA LIBERTE D'ASSOCIATION ET DU DROIT DE NEGOCIATION COLLECTIVE, A L'ELIMINATION DES DISCRIMINATIONS EN MATIERE D'EMPLOI ET DE PROFESSION, A L'ELIMINATION DU TRAVAIL FORCE OU OBLIGATOIRE, A L'ABOLITION EFFECTIVE DU TRAVAIL DES ENFANTS

Les salariés du groupe exercent leur activité en France et aux Etats-Unis (Massachussets).

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.*

1.14.2 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.

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 climatique. Les actions de lutte contre le gaspillage alimentaire ne constituent pas un enjeu compte tenu de l'activité de la Société.

La Société a mis en place sur l'initiative d'un collectif d'employés une Team Environnement qui sensibilise régulièrement les salariés de la Société et rencontre des prestataires externes afin d'étudier les possibilités pour réduire l'impact environnemental de la Société.

1.14.2.1 POLITIQUE GENERALE EN MATIERE ENVIRONNEMENTALE

Malgré un impact environnemental jugé faible, la société et ses salariés s'impliquent dans des actions de développement durable. La Société applique des pratiques écologiquement responsables en matière de gestion du papier telles que l'utilisation d'un système de gestion électronique de documents, le paramétrage de toutes les imprimantes par défaut en impression recto / verso et l'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 Société a aussi mis en place une politique d'achats responsables au niveau de ses consommables de bureau (achat de fournitures de « qualité écologique » autant que possible). La Société utilise aussi des dispositifs d'économies d'énergie comme la temporisation généralisée des éclairages et des climatisations. La Société incite ses collaborateurs à privilégier les transports en commun aux véhicules personnels. En effet, ERYTECH est implanté au cœur d'un pôle santé de Lyon, bien desservi en transports en commun, ce qui permet de limiter les déplacements en voiture. Ainsi, depuis 2016, les salariés venant travailler à vélo bénéficient d'une indemnité kilométrique.

1.14.2.2 ECONOMIE CIRCULAIRE

1.14.2.2.1 PREVENTION ET GESTION DES DECHETS

Depuis 2013, la Société fait appel à une société spécialisée pour la destruction et le recyclage de l'ensemble des documents papier internes et externes non utilisés. 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. 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 2018, 2 944 kg de déchets ont ainsi été collectés et recyclés (2 181 kg en 2017).

1.14.2.2.2 UTILISATION DURABLE DES RESSOURCES

La seule source d'énergie utilisée par la Société est l'énergie électrique. Depuis le 1^{er} novembre 2015, la Société alimente ses locaux français avec de l'énergie verte (énergie renouvelable de type éolien, photovoltaïque, hydraulique, etc.) d'origine française.

1.14.3 INFORMATIONS SOCIETALES ET ENGAGEMENTS SOCIETAUX EN FAVEUR DU DEVELOPPEMENT DURABLE

1.14.3.1 IMPACT TERRITORIAL, ECONOMIQUE ET SOCIAL DE L'ACTIVITE 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 de plusieurs organisations professionnelles dans le domaine de la santé et/ou des biotechnologies au niveau national et régional. La Société a également renouvelé sa participation à l'Association des Fabricants de l'Industrie Pharmaceutique de la Région Rhône-Alpes (AFIPRAL) avec pour objectif d'accroître la performance des entreprises adhérentes en mobilisant un réseau régional de partage de savoir-faire industriel. La Société a d'ailleurs accueilli dans ses locaux une commission AFIPRAL en mai 2018.

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

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

ERYTECH participe régulièrement à des symposiums, congrès et conférences annuelles telles que l'AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting à Washington, BIO International Convention à San Diego, ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting à Chicago, and ASH (American Society of Hematology) Annual Meeting à Atlanta.

1.14.3.2 RELATIONS AVEC LES PARTIES PRENANTES

1.14.3.2.1 PROTECTION DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL

Dans l'Union européenne, le traitement de données à caractère personnel est régi par les dispositions du règlement général sur la protection des données du 27 avril 2016 (le « RGPD »).

Le RGPD impose des obligations supplémentaires concernant le traitement des données à caractère personnel, comme par exemple l'information renforcée des personnes concernées, la mise à jour des contrats de sous-traitance pour inclure un certain nombre de mentions obligatoires, la nomination d'un DPO, la tenue d'un registre listant tous les traitements mis en œuvre, la notification des failles de sécurité aux autorités compétentes et aux personnes concernées ou encore la réalisation d'analyses d'impact. En outre, des règles nationales spécifiques peuvent s'appliquer au traitement de données à des fins de recherche médicale, impliquant potentiellement des formalités auprès des autorités nationales de protection des données.

A la suite de l'entrée en vigueur du RGPD, la Société a nommé une Déléguée à la protection des données personnelles, en charge de renforcer sa politique de protection des données personnelles, de définir et de mettre en œuvre un plan d'actions pour la mise en conformité au sein de l'entreprise.

La Déléguée à la protection des données personnelles a mené plusieurs sensibilisations auprès des salariés portant sur les attentes et contraintes du RGPD notamment liées à nos essais cliniques. Une analyse d'impact (PIA) a été initiée, avec l'aide d'un cabinet d'avocats spécialisé. La Société a aussi initié des propositions de « *Data processing agreements* » ou « Contrats de traitement de données personnelles » auprès des prestataires susceptibles d'avoir accès aux données personnelles des patients et s'est assurée que tous les acteurs intervenants dans l'essai clinique (investigateurs, centres...) soient contractuellement soumis aux règles du RGPD. Ces actions ont permis de répondre aux attentes et requêtes relatives au RGPD auprès des comités d'éthiques en charge de valider la documentation des essais cliniques de la Société.

Il y a eu aussi la mise en œuvre d'autres actions, qui visaient la conformité interne d'ERYTECH Pharma. Tous les nouveaux arrivants bénéficient d'une sensibilisation à la protection des données personnelles. Les procédures internes ont été revues afin d'intégrer les exigences RGPD.

Le non-respect des exigences du RGPD et des lois nationales des États membres de l'Union européenne relatives à la protection des données peut entraîner l'application d'amendes substantielles,

ce qui pourrait avoir une incidence défavorable sur les activités, les résultats d'exploitation et la situation financière de la Société.

Enfin, dans certains pays européens, comme en France par exemple, l'hébergement de données de santé doit être effectué par des prestataires de services d'hébergement spécifiquement certifiés. L'absence ou la suspension de la certification appropriée de ce fournisseur de service d'hébergement pourrait avoir une incidence défavorable sur les activités de la Société.

1.14.3.2 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 (informations périodiques, communiqués de presse etc.) 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.

En tant que société dont les titres sont cotés sur Euronext en Europe et au Nasdaq aux Etats-Unis, ERYTECH Pharma participe indirectement à la visibilité des sociétés françaises de biotechnologie et du savoir-faire régional en France et à l'étranger.

En 2018, ERYTECH a intensifié ses participations à de nombreuses conférences financières afin de rencontrer ses actionnaires et des investisseurs institutionnels, et poursuit sa participation au salon Actionaria, pour aller à la rencontre des investisseurs particuliers.

1.14.3.3 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.

1.14.3.4 ACTIONS DE PARTENARIAT OU DE MECENAT

A travers ses actions de mécénat, la Société 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. La Société a notamment soutenu l'Association Cassandra ACCL qui lutte contre les cancers pédiatriques en finançant la recherche contre les cancers de l'enfant.

1.14.3.3 SOUS-TRAITANCE ET FOURNISSEURS

ERYTECH favorise des collaborations régulières, dans la mesure du possible, afin de construire des relations client-fournisseur, ou client-sous-traitant de confiance (cf. *Section 1.10 du Document de référence*).

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

La Société privilégie lors de la présélection, à prestation égale, les fournisseurs disposant d'une politique RSE.

1.14.3.4 LOYAUTE DES PRATIQUES

Outre la réglementation en vigueur applicable, la Société a mis en œuvre différentes politiques pour renforcer l'approche éthique. Ces politiques comprennent des mesures anti-corruption et de protection des données à caractère personnel.

1.15 REGLEMENTATIONS 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.

1.15.1 DEVELOPPEMENT DES PRODUITS BIOLOGIQUES AUX ÉTATS-UNIS

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

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

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

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

Practices), afin d'établir la sécurité et l'efficacité du produit candidat dans l'indication proposée ;

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

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

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

Des réglementations régissent également la production des rapports d'études cliniques en cours de réalisation et la publication des résultats finaux de l'étude clinique dans les registres publics. Les promoteurs d'essais cliniques sur des produits réglementés par la FDA, y compris les agents biologiques, ont l'obligation d'enregistrer et de divulguer certaines informations sur les essais

cliniques, qui sont mises à la disposition de tous sur le site www.clinicaltrials.gov. Des informations concernant le produit, la population de patients, la phase d'évaluation, les centres d'étude et les investigateurs, ainsi que d'autres aspects de l'étude clinique sont alors rendus publiques dans le cadre de cet enregistrement. Les promoteurs ont également l'obligation de discuter des résultats de leurs essais cliniques après la conclusion de ces derniers. La divulgation des résultats de ces essais peut être différée jusqu'à ce que le nouveau produit ou la nouvelle indication à l'étude aient été approuvés.

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

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

Des rapports d'avancement détaillant les résultats des essais cliniques doivent être soumis au moins annuellement à la FDA et des rapports de sécurité écrits concernant l'IND doivent être soumis à la FDA et aux investigateurs afin de signaler les événements indésirables graves et inattendus suspectés ou tout résultat de tests chez les animaux de laboratoire suggérant l'existence d'un risque significatif pour les patients humains. Les essais cliniques de phase I, de phase II et de phase III peuvent ne pas être menés à terme avec succès dans les délais définis, voire ne jamais l'être. La FDA, l'IRB ou le promoteur peuvent décider d'interrompre provisoirement ou définitivement un essai clinique à tout moment pour diverses raisons, notamment s'il apparaît que les patients de recherche ou les patients sont exposés à un risque inacceptable pour leur santé. De même, l'IRB peut interrompre provisoirement ou définitivement un essai clinique dans l'établissement concerné s'il s'avère que l'essai clinique n'est pas mené conformément aux exigences de l'IRB ou si le médicament a été associé à des effets délétères graves inattendus chez les patients. Par ailleurs, certains essais cliniques sont supervisés par un groupe indépendant d'experts qualifiés mis en place par le promoteur de l'essai clinique, appelé Comité de surveillance et de suivi des données (DSMB, *Data Safety Monitoring Board*). Ce comité est chargé d'accorder ou non, à intervalles définis, l'autorisation de poursuivre l'essai en s'appuyant sur la consultation de certaines données de l'essai. La Société peut également être amenée à interrompre provisoirement ou définitivement un essai clinique en fonction de l'évolution des objectifs commerciaux et/ou de l'environnement concurrentiel. En parallèle des essais cliniques, les entreprises mènent habituellement des études supplémentaires chez l'animal et doivent

également rassembler des informations supplémentaires sur les caractéristiques chimiques et physiques du produit candidat, tout en finalisant le processus de fabrication du produit en quantités commerciales conformément aux exigences des BPFa (ou cGMP). Le processus de fabrication doit assurer une production cohérente de lots de qualité du produit candidat et doit, entre autres choses, comporter des méthodes permettant de tester la nature, le dosage, la qualité et la pureté du produit final. De plus, un conditionnement approprié doit être sélectionné et testé, et des études de stabilité doivent être réalisées afin de démontrer que le produit candidat ne fait pas l'objet d'une détérioration inacceptable pendant sa durée de conservation.

Processus d'examen de la BLA par la FDA

Une fois les études terminées, les données des essais sont analysées afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité du produit. Les résultats des études précliniques et des essais cliniques sont ensuite soumis à la FDA dans le cadre d'une BLA, accompagnés de l'étiquetage proposé pour le produit et des informations concernant le processus et les unités de fabrication qui seront utilisés pour garantir la qualité du produit, des résultats des tests analytiques sur la chimie du produit candidat, et d'autres informations pertinentes. La BLA est une demande d'autorisation pour la commercialisation d'un produit biologique dans une ou plusieurs indication(s) définie(s) et doit apporter la preuve de la sécurité, la pureté, la puissance et l'efficacité du produit sur la base de vastes évaluations précliniques et cliniques. La demande doit mentionner les résultats négatifs ou ambigus des études précliniques et essais cliniques, aussi bien que les résultats positifs. Les données peuvent provenir d'essais cliniques dont l'entreprise est le promoteur et visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité d'un produit, ou d'un certain nombre d'autres sources, notamment des études lancées à l'initiative des investigateurs. Les données soumises à l'appui d'une demande d'AMM doivent être suffisantes, en termes de qualité et de quantité, pour établir la sécurité et l'efficacité du produit expérimental de façon satisfaisante pour la FDA. La BLA doit être validée par la FDA pour qu'un produit biologique puisse ensuite être proposé à la vente aux États-Unis.

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

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

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

prend beaucoup de temps, parfois plus que prévu initialement, et la Société pourrait ne pas obtenir l'autorisation dans les délais attendus, voire ne pas l'obtenir du tout.

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

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

Autres questions réglementaires U.S.

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

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

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

Des modifications réglementaires, législatives ou de l'interprétation des réglementations existantes pourraient avoir des répercussions sur les activités de la Société à l'avenir, en nécessitant, par exemple : (i) des modifications de ses accords de production et/ou de son exploitation commerciale ; (ii) des ajouts ou des modifications de l'étiquetage de ses produits ; (iii) le rappel ou l'arrêt de ses produits ; (iv) des exigences de consignation des données et/ou de documentation supplémentaires. Si de telles modifications devaient être imposées à la société, elles risqueraient de nuire à ses activités.

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

En fonction du calendrier, de la durée et des dispositions particulières de l'AMM accordée aux produits candidats de ERYTECH par la FDA, certains de ses brevets américains pourraient être éligibles à une extension limitée de leur durée en vertu du *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act* (loi américaine sur la concurrence fondée sur le prix des médicaments et le rétablissement de la durée d'un brevet) de 1984, loi également baptisée « *Hatch-Waxman Amendments* ». Elle autorise le rétablissement de la durée d'un brevet pendant un maximum de cinq ans pour compenser le temps perdu pendant le développement du produit et le processus d'examen réglementaire de la FDA. Toutefois, le rétablissement de la durée d'un brevet ne peut excéder la durée restante dudit brevet au-delà de 14 ans à compter de la date de l'AMM. La période de rétablissement de la durée d'un brevet est généralement équivalente à la moitié du temps écoulé entre la date de demande d'investigation d'un nouveau médicament (IND) et la date de soumission d'une demande de licence biologique (BLA), auquel s'ajoute le temps écoulé entre la date de soumission d'une BLA et

son approbation. Seul un brevet applicable à un médicament approuvé est éligible pour l'extension. Par ailleurs, la demande d'extension doit être soumise avant l'expiration du brevet. L'US *Patent and Trademark Office* (PTO), en consultation avec la FDA, examine et approuve la demande d'extension ou de rétablissement de la durée d'un brevet. À l'avenir, la Société pourra demander le rétablissement de la durée des brevets sous licence ou qu'elle détient actuellement afin de prolonger leur cycle de vie au-delà de leurs dates d'expiration actuelles, en fonction de la longueur prévue des essais cliniques et d'autres facteurs impliqués dans le dépôt de la BLA pertinente.

Une voie d'approbation abrégée pour les produits biologiques, dont il a été démontré qu'ils sont similaires à, ou interchangeable 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.

1.15.2 DEVELOPPEMENT DE MEDICAMENTS DANS L'UNION EUROPEENNE

Dans l'Union européenne, les produits candidats peuvent également être soumis à des exigences réglementaires strictes. Les médicaments ne peuvent être commercialisés qu'à condition qu'une AMM ait été délivré par les autorités réglementaires compétentes.

Les différentes phases de recherche préclinique et clinique dans l'Union européenne sont soumises à d'importants contrôles réglementaires.

Le Règlement n°536/2014/UE relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la Directive n° 2001/20/CE relative à la conduite d'essais cliniques de médicaments, vise à harmoniser et à rationaliser le processus d'autorisation des essais cliniques en simplifiant les procédures de déclaration des événements indésirables, en améliorant la supervision des essais

cliniques et en renforçant la transparence de ces derniers. Ce règlement est entré en vigueur le 16 juin 2014. Il est applicable à compter de six mois après la publication par la Commission au JOUE d'un avis attestant que le portail et la base de données de l'Union sont pleinement opérationnels et que les systèmes correspondent aux spécifications fonctionnelles définies par l'EMA, conformément audit règlement (avis non publié à la date du Document de Référence, attendu pour 2019 selon le site Internet de la Commission européenne).

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

1.15.2.1 PROCESSUS D'EXAMEN ET D'APPROBATION DES MEDICAMENTS DANS L'UNION EUROPEENNE

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. La procédure centralisée résulte de l'octroi d'une AMM unique délivrée par la Commission européenne, en fonction de l'avis émis par le Comité des médicaments à usage humain (« CHMP ») de l'EMA, laquelle est valide sur l'ensemble du territoire des Etats membres de l'EEE (articles 5 et 10 du Règlement).

En vertu du Règlement (CE) 726/2004, la procédure centralisée est obligatoire pour : (i) les médicaments issus des certains procédés biotechnologiques, (ii) les médicaments de thérapie innovante, tels que définis à l'article 2 du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante (tels que la thérapie génique, la thérapie cellulaire et l'ingénierie cellulaire) ; (iii) les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active qui, à la date d'entrée en vigueur de ce règlement, n'était pas autorisée dans la Communauté et dont l'indication thérapeutique est le traitement d'une des affections suivantes : SIDA, cancer, maladie neuro-dégénérative, diabète, maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires, et maladies virales ; (iv) les médicaments désignés comme des médicaments orphelins conformément au Règlement (CE) no 141/2000 (annexe du règlement précité).

En vertu du Règlement (CE) n° 726/2004, tout médicament ne figurant pas à l'annexe peut faire l'objet d'une AMM selon la procédure centralisée si : (i) ce médicament contient une nouvelle substance active qui, à la date d'entrée en vigueur de ce règlement, n'était pas autorisée dans la Communauté et (ii) si ce médicament constitue une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique ou que la délivrance d'une autorisation conformément à ce règlement présente, pour les patients, un intérêt pour la santé publique dans l'Union européenne (article 3).

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 procédure centralisée est ainsi coordonnée par le CHMP de l'EMA, lequel est en charge, en vertu du Règlement (CE) n°726/2004, de « *formuler l'avis de l'EMA sur toute question concernant la recevabilité des dossiers présentés en suivant la procédure centralisée, l'octroi, la modification, la suspension ou le retrait d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain* ».

[...] ainsi que la pharmacovigilance. [...] » (article 5). Dans les quinze jours suivant la réception de l'avis visé à l'article 5, paragraphe 2, la Commission prépare un projet de décision à prendre au sujet de la demande (article 10). 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 (article 12).

En cas d'octroi, l'AMM est valable pendant cinq ans, sans préjudice des paragraphes 4, 5 et 7 de l'article 14 de ce règlement (article 14). 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 (article 14).

En vertu de l'article 10 bis du Règlement 726/2004, après avoir délivré l'AMM, 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 autorisé 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 (article 10 bis).

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 État membre et que ce médicament a déjà reçu une AMM au moment de la demande dans un État 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.

1.15.2.2 EXCLUSIVITES COMMERCIALES

Généralités

L'Union Européenne prévoit des opportunités pour des exclusivités commerciales. Par exemple, l'article 14(11) du Règlement 726/2004 prévoit que les médicaments à usage humain autorisés conformément aux dispositions du présent règlement bénéficient, sans préjudice du droit concernant la protection de la propriété industrielle et commerciale, d'une période de protection des données d'une durée de huit ans et d'une période de protection de la mise sur le marché d'une durée de dix ans portée à onze ans au maximum si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché obtient pendant les huit premières années de ladite période de dix ans une autorisation pour une ou plusieurs indications thérapeutiques nouvelles qui sont jugées, lors de l'évaluation scientifique conduite en vue de leur autorisation, apporter un bénéfice clinique important par rapport aux thérapies existantes.

1.15.2.3 MEDICAMENTS PEDIATRIQUES

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 une supériorité clinique notable aux patients atteints de cette affection, telle que définie par le Règlement 847/2000.

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.

Médicament Orphelins

Selon l'article 8 du Règlement n°141/2000 précité, les médicaments qui reçoivent la qualification de médicaments orphelins et qui sont autorisés en vertu du règlement bénéficient d'une exclusivité commerciale de dix ans dans l'UE. Cela signifie que, si une AMM pour un médicament orphelin a été délivrée sur le territoire européen en application du Règlement (CE) n°726/2004, les autorités réglementaires compétentes 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 un médicament ayant une même indication thérapeutique. Cette période peut néanmoins être réduite à six années si, à la fin de la 5^{ème} année, il est établi s'agissant du médicament concerné, que les critères de désignation de médicament orphelin ne sont plus remplis et, entre autres, s'il est démontré, sur la base des données disponibles, que le produit est assez rentable pour ne plus justifier le maintien de l'exclusivité commerciale (article 8).

Selon l'article 37 du Règlement n° 1901/2006, lorsqu'une demande d'AMM est présentée pour un médicament désigné comme médicament orphelin conformément au Règlement (CE) n° 141/2000, que cette demande comprend les résultats de l'ensemble des études réalisées selon le Plan d'Investigation Pédiatrique (« PIP ») approuvé et que la déclaration attestant la conformité de la demande au PIP est approuvée est ultérieurement incluse dans l'AMM accordée, cette période d'exclusivité commerciale 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 indication thérapeutique à un médicament similaire si :

- le titulaire de l'AMM du médicament orphelin initial a donné son consentement au second demandeur ;
- le titulaire 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 orphelin 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 » (« un médicament contenant une ou plusieurs substances actives similaires à celles contenues dans un médicament orphelin déjà autorisé et qui a la même indication thérapeutique ») et de « supériorité clinique » (« un médicament qui présente un avantage thérapeutique ou diagnostique notable par rapport aux effets d'un médicament orphelin autorisé, sous un ou plusieurs des angles » prévus par ce règlement) (article 3).

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.

L'article 9 du 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.

En cas de non-respect des exigences réglementaires applicables, les peines applicables peuvent inclure, entre autres, des amendes, suspensions ou retraits des autorisations réglementaires, rappels de produits, saisies de produits, restrictions d'exploitation et poursuites pénales.

Publicité

Bien que les directives générales de l'Union européenne établissent des exigences générales en matière de publicité et de promotion des médicaments, leurs modalités sont régies par des réglementations en vigueur dans chaque Etat membre de l'Union européenne et peuvent varier d'un pays à l'autre.

1.15.3 AUTRES QUESTIONS REGLEMENTAIRES FRANÇAISES

Essais cliniques portant sur des médicaments

Contexte général : dans l'Union européenne, les textes régissant les essais cliniques sont actuellement fondés sur la Directive n° 2001/20/CE du 4 avril 2001, relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, ce en attendant que soit applicable le Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 abrogeant la Directive 2001/20/CE. Chaque État membre a dû transposer cette directive dans son droit national.

Dispositions applicables : 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° 2006-477 du 26 avril 2006, modifiant le chapitre 1er du Titre II du Livre 1er de la première partie du Code de la Santé Publique (« CSP ») relatif aux recherches biomédicales.

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

Les articles L.1121-4 et L.1123-8 du CSP, actuellement applicables, établissent un système d'autorisation préalable d'une recherche impliquant la personne humaine, uniquement lorsqu'elle est interventionnelle (soit (i) une recherche interventionnelle qui comporte une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ; soit (ii) une recherche interventionnelle qui ne comporte que des risques et des contraintes minimales). Cette autorisation est octroyée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (« ANSM »).

Avis du Comité de Protection des Personnes : les trois types de recherches ((i) recherche interventionnelle qui comporte une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ; (ii) recherche interventionnelle qui ne comporte que des risques et des contraintes minimales ; (iii) recherche non interventionnelle) ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable du CPP compétent.

En vertu de l'article L.1123-7 du CSP, le CPP compétent - sélectionné désormais de manière aléatoire en vertu de l'article L.1123-6 du CSP - doit notamment rendre son avis sur les conditions de validité de la recherche, tout particulièrement en ce qui concerne la protection des participants, les informations qui leur sont communiquées et la procédure suivie pour obtenir leur consentement éclairé, ainsi que la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus, l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre, les qualifications du ou des investigateurs, les montants et les modalités d'indemnisation des participants et les modalités de recrutement des participants.

Autorisation de l'ANSM : 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.1123-38 du CSP, la durée maximale d'examen d'une demande d'AMM ne peut excéder 60 jours à compter de la réception du dossier complet.

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 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 de l'ANSM 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.

En fonction des traitements de données à caractère personnel effectués lors des essais cliniques et la nature de ces essais, il pourrait être nécessaire de procéder à des formalités auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (« CNIL »). Le promoteur de l'essai clinique pourrait être amené à effectuer un engagement de conformité avec l'une des méthodologies de référence de la CNIL par le biais d'une procédure de notification simplifiée ou d'effectuer une demande d'autorisation le cas échéant. Les patients disposent alors dans tous les cas d'un droit d'accès et de rectification de leurs données personnelles ainsi que de celui de s'opposer à leur collecte/de retirer leur consentement conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978, telle qu'amendée et le RGPD.

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

- règlement (UE) No 536/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE ;
- décret n° 2017/884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine ;
- décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine dans les établissements de santé, les maisons et les centres de santé ;
- décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine ;
- ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine ;
- loi n° 2012-300 (loi Jardé) du 5 mars 2012, relative aux recherches impliquant la personne humaine ;
- loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique ;
- décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du CSP relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires) ;
- décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain ;
- décision du 29 décembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication ;
- loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, telle qu'amendée, et ses décrets d'application ;
- loi n° 2002-3003 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé et ses décrets d'application ;
- décret n° 2007-454 du 25 mars 2007 relatif aux conventions et aux liens unissant les membres de certaines professions de santé aux entreprises et modifiant le CSP ;
- délibération n° 2018-153 du 3 mai 2018 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement de la personne concernée (MR-001) ;
- délibération n° 2015-256 du 16 juillet 2015 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre

- des études non interventionnelles de performances en matière de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (MR-002) ;
- délibération n° 2018-154 du 3 mai 2018 portant homologation de la méthodologie de référence relative au traitement des données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement de la personne concernée (MR-003) ;
 - délibération n° 2018-155 du 3 mai 2018 portant homologation de la méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine, des études et évaluations dans le domaine de la santé (MR-004) ;
 - délibération n° 2018-256 du 7 juin 2018 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données nécessitant l'accès par des établissements de santé et des fédérations aux données du PMSI et des résumés de passage aux urgences (RPU) centralisées et mises à disposition sur la plateforme sécurisée de l'ATIH (MR 005) ;
 - délibération n° 2018-257 du 7 juin 2018 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données nécessitant l'accès pour le compte des personnes produisant ou commercialisant des produits mentionnés au II de l'article L. 5311-1 du code de la santé publique aux données du PMSI centralisées et mises à disposition par l'ATIH par l'intermédiaire d'une solution sécurisée (MR 006) ;
 - décret n° 2016-1871 du 28 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé » ;
 - loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ; et
 - règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données.

Protection des sujets d'essais cliniques

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

Conformément à l'article L. 1121-3 du CSP, une recherche impliquant la personne humaine ne peut être entreprise que si elle est réalisée dans les conditions suivantes : (a) sous la direction et la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée et (b) dans des conditions matérielles et techniques adaptées à la recherche et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches.

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

Tout d'abord, en vertu de l'article L.1122-1 du CSP, le sujet de la recherche doit recevoir de la part de l'investigateur ou d'un médecin qui le représente, préalablement à la réalisation de la recherche, une information portant notamment sur : l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche ; les bénéfices attendus et, dans le cas de recherches interventionnelles, les contraintes et les risques prévisibles résultant de l'administration des produits utilisés lors de la recherche, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ; dans le cas de recherches interventionnelles, les éventuelles alternatives médicales ; l'avis favorable du comité d'éthique et l'autorisation de l'ANSM ; le traitement des données personnelles. Les informations communiquées sont résumées dans un

document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité. La personne dont la participation est sollicitée ou, le cas échéant, les personnes, organes ou autorités chargés de l'assister, de la représenter ou d'autoriser la recherche sont informés de son droit de refuser de participer à la recherche ou de retirer son consentement ou, le cas échéant, son autorisation à tout moment, sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait.

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

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

Responsabilité du promoteur et obligation d'assurance du promoteur

En vertu de l'article L.1121-10 du CSP, le promoteur doit assumer l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche impliquant la personne humaine pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

En vertu de ce même article L.1121-10 du CSP, toute recherche interventionnelle (telle que mentionnée aux 1° ou 2° de l'article L. 1121-1 du CSP) exige la souscription préalable, par son promoteur, d'une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte du présent article et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur. Les dispositions du présent article sont d'ordre public.

Déclarations d'intérêts financiers

Exigences de transparence : 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 dans le CSP concernant la transparence des rémunérations et avantages perçus par certains professionnels de la santé de la part de sociétés produisant ou commercialisant des produits de santé (articles L. 1453-1 et D.1453-1 et seq. du CSP). Ces dispositions ont été récemment redéfinies et étendues par le décret n° 2016-41 du 26 janvier 2016. Ce décret impose aux sociétés produisant ou commercialisant en France des produits de santé, tels que des candidats médicaments, ou assurant des prestations associées à ces produits, de rendre public, sur un site internet public unique (<https://www.entreprises-transparence.sante.gouv.fr>), les avantages et rémunérations effectivement versés aux professionnels de santé pour un montant supérieur à 10 euros ainsi que les conventions conclues avec ces derniers, accompagnées d'informations précises sur chaque convention (son objet précis, la date de signature de la convention, sa durée, le bénéficiaire direct et le bénéficiaire final et le montant de la convention).

Exigences relatives à la loi « anti-cadeaux » : Le CSP contient également des dispositions « anti-cadeaux » qui prévoient une interdiction générale pour les entreprises qui fabriquent ou commercialisent des produits de santé d'effectuer des paiements et des avantages envers des professionnels de la santé, avec des exceptions limitées, et définit strictement les conditions dans lesquelles ces paiements ou avantages peuvent légalement être accordés. Les dispositions découlant de la Loi n° 2011-2012 ont été modifiées par l'Ordonnance n° 2017-49 du 19 janvier 2017, laquelle a notamment étendu leur application à un plus large éventail de personnes morales et physiques, précisé

la portée des opérations exclues de l'interdiction et celles autorisées sous certaines conditions, et prévu un nouveau processus d'autorisation.

Statut des établissements pharmaceutiques français

La Société a le statut d'établissement pharmaceutique de fabrication et celui d'établissement pharmaceutique d'exploitation l'autorisant à fabriquer et commercialiser les produits candidats qu'elle développe. Pour obtenir une licence d'établissement pharmaceutique d'exploitation (distribution) ou de fabrication, il convient de soumettre un dossier de demande auprès de l'ANSM. Ce dossier de demande diffère selon le type de demande (licence de distribution ou licence de fabrication). L'ANSM accorde cette autorisation après avoir vérifié que le laboratoire dispose de locaux adéquats, du personnel nécessaire et des procédures satisfaisantes pour réaliser les activités pharmaceutiques envisagées.

1.15.4 QUESTIONS LIEES 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.

La vente des produits dépendra, en partie, de la mesure dans laquelle, une fois approuvés, ils seront couverts et remboursés par des tiers payeurs, tels que les programmes de santé gouvernementaux, les assurances commerciales et les organismes de gestion intégrée des soins de santé. Ces tiers payeurs réduisent de plus en plus les taux de remboursement des médicaments et services médicaux. Le processus consistant à déterminer si un tiers payeur assurera la couverture d'un médicament est généralement indépendant du processus de détermination de son prix ou d'établissement du taux de remboursement qu'un tiers payeur versera pour ce médicament une fois la couverture approuvée. Les tiers payeurs peuvent limiter la couverture à des médicaments spécifiques, inclus sur une liste approuvée, également appelée « formulaire », qui peut ne pas inclure tous les médicaments approuvés pour une indication donnée.

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

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

Par exemple, l'ACA (*Patient Protection and Affordable Care Act*), promulguée en mars 2010 aux États-Unis, a déjà eu, et devrait avoir d'importantes répercussions sur l'industrie de la santé. Elle étend la couverture pour les personnes non assurées, tout en plafonnant les dépenses de santé globales. En ce

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

En outre, d'autres modifications législatives ont été proposées et adoptées aux États-Unis depuis l'adoption de l'ACA. Par exemple, le 2 août 2011, le *Budget Control Act* (loi de contrôle budgétaire) de la même année, entre autres, a créé des mesures de réduction des dépenses par le Congrès. Notamment, le « Super-comité » de réduction des déficits aux États-Unis (*Joint Select Committee on Deficit Reduction*), a été créé pour recommander au Congrès des propositions de restrictions de dépenses, et chargé de recommander une réduction des déficits cible d'au moins 1 200 milliards de dollars entre 2012 et 2021, n'est pas parvenu à atteindre les objectifs fixés, ce qui a déclenché, en vertu de la loi, la mise en œuvre automatique de réductions des dépenses liées à différents programmes gouvernementaux. Il s'agit notamment de réductions globales des versements Medicare aux prestataires d'un maximum de 2% par exercice fiscal, à compter d'avril 2013 et qui, dû à des modifications législatives ultérieures, incluant le BBA, resteront en vigueur jusqu'en 2027 à moins que des mesures additionnelles soient prises par le Congrès. En outre, le 2 janvier 2013, Barack Obama a promulgué l'*American Taxpayer Relief Act* (loi d'allègement fiscal) de 2012, qui, entre autres, a réduit les paiements Medicare versés à différents prestataires, notamment les hôpitaux, les centres d'imagerie et les centres anticancéreux, et étendu le délai de prescription du recouvrement par le gouvernement des paiements excédentaires versés aux prestataires de trois à cinq ans.

Récemment, la manière dont les fabricants de médicaments fixent les prix de leurs produits a fait l'objet d'une surveillance accrue par le gouvernement américain. Cette surveillance s'est traduite par la réalisation de plusieurs enquêtes du Congrès américain et la proposition et promulgation de lois fédérales ainsi qu'au niveau des Etats ayant pour objectifs, entre autres, d'apporter plus de transparence sur les prix des médicaments, d'examiner les liens entre la fixation du prix et les programmes des fabricants dédiés aux patients, de réduire le coût des médicaments couverts par Medicare ainsi que de réformer les méthodologies de remboursement du programme gouvernemental sur les médicaments. Au niveau fédéral, les propositions budgétaires de l'administration Trump pour

L'année 2019 contiennent des mesures complémentaires concernant le contrôle des prix des médicaments qui pourraient être promulguées dans le cadre de la procédure budgétaire de 2019 ou d'une autre législation future. Cela inclut, par exemple, des mesures permettant aux plans Medicare partie D de négocier le prix de certains médicaments dans le cadre de Medicare partie B, d'autoriser certains Etats à négocier le prix des médicaments dans le cadre de Medicaid, et de supprimer le partage des coûts des médicaments génériques pour les patients à faibles revenus. Alors que toute mesure proposée devra être validée par le biais de lois complémentaires pour être effective, le Congrès et l'administration Trump ont chacun indiqué qu'ils continueront à rechercher de nouvelles mesures légales et administratives pour contrôler le prix des médicaments. Au niveau des Etats, les législatures adoptent de plus en plus de lois et règlements d'applications visant à contrôler la tarification des produits pharmaceutiques et biologiques, incluant les exigences de remboursement des patients, réductions, restrictions d'accès à certains produits, information sur les coûts de commercialisation et certaines mesures de transparence, et, dans certains cas, visant à encourager les importations en provenance d'autres pays et les achats de masse.

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

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

Autres lois relatives aux soins de santé et exigences de conformité

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

- l'*Anti-Kickback Statute* (loi fédérale anticorruption) aux Etats-Unis qui interdit notamment aux personnes de solliciter, de recevoir, d'offrir ou de verser une rémunération (dont tout pot-de-vin, tout dessous-de-table ou toute réduction), en toute connaissance de cause et de plein gré, directement ou indirectement, en espèces ou en nature, pour induire, récompenser ou en retour de la recommandation d'une personne, ou l'achat, la location, la commande ou la recommandation d'un article, d'un bien, d'une installation ou d'un service remboursable en vertu d'un programme fédéral de soins de santé, tel que les programmes Medicare et Medicaid ;
- les lois fédérales civiles et pénales relatives aux fausses allégations et les lois civiles relatives aux sanctions pécuniaires, qui imposent des pénalités et déclenchent des mesures de dénonciation civile à l'encontre de personnes et d'organisations pour, entre autres, présenter, en toute connaissance de cause, ou entraîner la présentation d'allégations de paiement de la part de Medicare, de Medicaid ou d'autres tiers payeurs, qui sont fausses ou frauduleuses, ou faire une

fausse déclaration ou un faux enregistrement pour le paiement d'une fausse allégation ou éviter, diminuer ou dissimuler une obligation de verser de l'argent au gouvernement fédéral, notamment, fournir des factures ou des informations de codage inexactes aux clients ou promouvoir un médicament hors AMM ;

- le *Health Insurance Portability and Accountability Act* (HIPAA, loi fédérale sur la transférabilité et la redevabilité des régimes d'assurance-maladie) de 1996, qui a créé de nouvelles lois pénales fédérales interdisant l'exécution d'un plan visant à frauder tout régime d'assurance-maladie ou à détourner, en toute connaissance de cause et de plein gré, des fonds des programmes de soins, à entraver, en toute connaissance de cause et de plein gré, une enquête criminelle relative d'une infraction en matière de soins, à falsifier, dissimuler ou couvrir, en toute connaissance de cause et de plein gré, un fait important ou produire de fausses déclarations ou des déclarations frauduleuses concernant le l'octroi ou le paiement de prestations de santé ;
- le *Physician Payments Sunshine Act* (loi fédérale assurant la transparence des rémunérations perçues par les médecins), promulgué dans le cadre de l'ACA, qui requiert que les fabricants de médicaments, dispositifs, produits biologiques et fournitures médicales suivent et déclarent, tous les ans, les rémunérations versées aux CMS et d'autres transferts de valeur en faveur de médecins ou de CHU et certains intérêts en matière de propriété ou d'investissements détenus par des médecins ou les membres de leur famille proche ;
- l'HIPAA, tel qu'amendé par le *Health Information Technology and Clinical Health Act* (HITECH, loi sur l'informatique de la santé au service de la santé économique et clinique) et ses règlements d'application, qui imposent certaines obligations aux organisations couvertes et à leurs associés en matière de confidentialité, de sécurité et de transmission des informations de santé personnellement identifiables ; et
- les lois étatiques ou étrangères équivalant à chacune des lois et réglementations fédérales énumérées ci-dessus, notamment les lois étatiques anticorruption et relatives aux fausses allégations, qui peuvent s'appliquer à des articles ou services remboursés par tout tiers payeur, notamment des assureurs commerciaux ; les lois étatiques relatives à la transparence ou à la mise sur le marché applicables aux fabricants, dont le champ d'application peut s'avérer plus vaste que les exigences fédérales ; les lois étatiques ou étrangères qui exigent que les entreprises biopharmaceutiques se conforment aux recommandations de conformité facultatives du secteur biopharmaceutique et aux recommandations de conformité pertinentes promulguées par le gouvernement fédéral, ainsi que les lois étatiques régissant la confidentialité et la sécurité des informations de santé dans certaines circonstances. La plupart de ces lois diffèrent les unes des autres de manière significative et peuvent ne pas avoir le même effet que l'HIPAA, ce qui rend les efforts de conformité plus complexes.

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

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

exigences de déclaration et de contrôle additionnelles si la Société était poursuivie pour non-respect de ces lois et était liée par un *corporate integrity agreement* (CIA) ou par un accord similaire et à la restriction ou à la restructuration de ses activités. S'il était découvert que les médecins, d'autres prestataires de soins ou organisations avec lesquels la Société prévoit de collaborer ne respectaient pas les lois en vigueur, ils pourraient s'exposer à des sanctions administratives, civiles ou pénales, notamment l'exclusion des régimes d'assurance-maladie à financement public.

CHAPITRE 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. Ces risques sont, à la date du Document de Référence, ceux dont la Société estime que la réalisation éventuelle est susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives et qui sont importants pour la prise de décision d'investissement. L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que la liste des risques présentée dans le présent chapitre n'est pas exhaustive et que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date du Document de Référence, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives, peuvent ou pourraient exister ou survenir.

Suite à la publication au Journal Officiel de l'Union Européenne le 30 juin 2017 du règlement (UE) 2017/1 129 du 14 juin 2017 révisant la directive Prospectus, Erytech a décidé d'anticiper les évolutions réglementaires en matière de clarté et de simplification de la présentation de ses informations relatives aux risques. La Société a pour ce faire adopté une classification des risques basée sur leur importance relative, le premier facteur de risques de chaque section ci-dessous est ainsi, selon l'appréciation de la Société à la date du présent document de référence, le facteur de risque le plus important de ladite section. Néanmoins, la survenance de faits nouveaux, soit internes au Groupe, soit externes, est susceptible de modifier cette hiérarchie dans le futur.

2.1 RISQUES OPERATIONNELS

2.1.1 ERYASPASE/GRASPA® EST LE SEUL PRODUIT EN DEVELOPPEMENT CLINIQUE

Eryaspase/GRASPA® est à ce jour le seul produit de la Société à suivre un développement clinique, et la Société juge sa dépendance vis-à-vis d'eryaspase/GRASPA® comme importante. A la suite des résultats positifs de l'étude de Phase IIb dans le traitement en seconde ligne des patients atteints du cancer métastatique du pancréas, la Société a lancé une étude pivot de Phase III pour la même indication en Europe au cours du troisième trimestre 2018. En vue de l'extension aux Etats-Unis, la Société prévoit de soumettre le dossier d'admission de l'IND à la FDA d'ici la fin du deuxième trimestre 2019. La Société ne peut garantir que les résultats de cette recherche impliquant la personne humaine soient positifs. En cas de résultats négatifs, la Société ne pourra pas déposer un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché pour son produit candidat principal dans l'indication principalement visée par la Société.

La Société a également lancé une étude de Phase II de preuve de concept dans le cancer du sein triple négatif en Europe. La Société ne peut garantir que les résultats de cette étude clinique seront positifs. A défaut, la Société arrêterait très probablement les développements dans cette indication thérapeutique.

Avant que la commercialisation de son produit candidat ne puisse générer des bénéfices, eryaspase/GRASPA® requerra des développements cliniques et non-cliniques supplémentaires, des examens et autorisations réglementaires dans plusieurs juridictions, des investissements substantiels, un accès à une capacité de production suffisante et des efforts commerciaux significatifs. En outre, Eryaspase étant le produit candidat le plus avancé et les autres produits candidats étant basés sur la même plateforme technologique ERYCAPS, l'avenir de la Société est sous-tendu par la réussite du développement de son produit phare eryaspase/GRASPA®. Si la Société ne parvient pas, à développer, à obtenir une AMM pour eryaspase et, *in fine*, à commercialiser eryaspase/ GRASPA® et

si elle n'arrive pas, en parallèle, à diminuer sa dépendance vis-à-vis de celui-ci, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient être significativement affectés, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats et son développement.

En raison de ses ressources et d'un accès au financement limités, 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 candidats 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 RISQUES LIÉS À LA PRODUCTION

ERYTECH et ses partenaires produisent selon les bonnes pratiques de fabrication (CGMP) applicables aux médicaments pour les essais cliniques et conformément aux spécifications approuvées par les autorités de tutelle (EMA et FDA). Seuls les produits répondant à ces normes sont libérés pour administration aux patients. Si un produit s'avérait non-conforme au regard de ces standards, du fait notamment d'un problème matériel dans la production (contamination, erreur logistique etc.), ERYTECH se verrait obligé de produire à nouveau sous peine de sanctions pénales, financières, ou de la suspension des essais cliniques, ce qui pourrait entraîner un surcoût et pourrait empêcher de délivrer le produit dans les temps aux patients.

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.

Enfin, la capacité de production de la Société pourrait s'avérer insuffisante dans le futur pour accompagner le développement de son activité, notamment pour le lancement d'une Phase III dans le cancer du pancréas en Europe et aux Etats-Unis (*Voir également la section 1.6.2.1 du Document de Référence*). Bien que la Société augmente ses capacités de production avec la construction d'un nouveau site à Princeton (New Jersey) aux Etats-Unis et une extension de son site français, à Lyon, il se pourrait qu'elle n'évalue pas correctement les capacités de production requises en Europe et aux Etats-Unis ou que les tiers par lesquels elle se fournit en matériels et matériaux ne soient pas capables de les délivrer à temps et de satisfaire ses besoins en production, en tout ou partie.

En outre, investir dans l'accroissement de la capacité de production pourrait générer des besoins de financement importants ou nécessiter de conclure des accords de sous-traitance afin d'externaliser une partie de la production.

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

2.1.3 ERYASPASE/GRASPA[®], LE PRODUIT PHARE D'ERYTECH, POURRAIT PRESENTER 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 selon un processus strict validé par les autorités de santé, notamment l'établissement français du sang (« EFS »), l'*American Red Cross* et le *New York Blood Center*, réputés pour leurs hauts standards de qualité et de sécurité, voir la section 1.10.1.2 du Document de Référence.

Toutefois, eryaspase/GRASPA® pourrait présenter certains risques qui existent dans le cadre d'une transfusion sanguine. Les risques de transmission d'agents infectieux viraux, bactériens, parasitaires et de prions ainsi que les risques liés aux globules rouges (immunologique et de réaction allo-immunologique du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle et purpura post-transfusionnel) demeurent rares mais possibles. Ils n'ont jamais été observés avec eryaspase/GRASPA® à la date du Document de Référence.

Les risques liés aux molécules encapsulées dans les globules rouges peuvent être de natures variées et vont dépendre de sa toxicité connue (cas de l'asparaginase native ou recombinante utilisées pour eryaspase) 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.

2.1.4 RISQUES DE DEPENDANCE VIS-A-VIS DE SOUS-TRAITANTS ET DE FOURNISSEURS DE MATIERES PREMIERES-CLEFS

2.1.4.1 L'ACCES AUX MATIERES PREMIERES ET PRODUITS NECESSAIRES A LA REALISATION DES ESSAIS CLINIQUES ET A LA FABRICATION DES PRODUITS DE LA SOCIETE N'EST PAS GARANTI.

La Société se fournit, notamment, en asparaginase et en Concentrés de Globules Rouges (« CGR »).

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

Concernant la fourniture de CGR, ERYTECH est sous contrat d'approvisionnement auprès de l'EFS en France (voir également la section 1.10.1.2.2 du Document de Référence) et de l'ARC et du NYBC aux Etats-Unis (voir également les sections 1.10.1.2.1 et 1.10.1.2.3 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 la distribution de sang sont organisées en France par l'EFS, établissement public en situation de monopole, et aux États-Unis par l'ARC. L'EFS est l'unique opérateur sur son territoire de la transfusion sanguine chargé de satisfaire les besoins nationaux en produits sanguins, qu'il doit fournir en quantité suffisante et en qualité optimale. Afin d'élargir sa base d'approvisionnement en produits de globules rouges, la Société a conclu avec le NYBC un partenariat stratégique en novembre 2018 pour l'approvisionnement et la recherche sur les globules rouges. Dans le cas où l'approvisionnement par l'ARC, le NYBC et l'EFS était diminué ou interrompu, ou en cas de crise majeure et/ou internationale impactant l'activité des banques de sang et la pratique des dons, il se pourrait que la Société ne puisse plus s'approvisionner de manière suffisante en CGR et répondre aux essais cliniques et/ou aux marchés, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats et son développement.

2.1.4.2 LA SOCIÉTÉ EST DÉPENDANTE DE SES SOUS-TRAITANTS ET DE SES PARTENAIRES COMMERCIAUX.

Dans le cadre du développement de ses produits candidats, la société a recours à des sous-traitants pour :

- la fabrication des équipements nécessaires à l'exploitation de son procédé de fabrication (*voir également la section 1.10 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.

Le recours à des sous-traitants expose la Société à des risques spécifiques. Les activités de développement ou essais cliniques dont la réalisation dépend des sous-traitants de la Société peuvent être retardés, suspendus ou terminés si :

- les sous-traitants ne consacrent pas suffisamment de temps ou d'effort aux activités de la Société, ne parviennent pas à satisfaire leurs obligations contractuelles et réglementaires ou à satisfaire les délais attendus ;
- la Société procède au remplacement d'un sous-traitant ; ou
- la qualité ou l'exactitude des données obtenues par les sous-traitants est remise en cause, par exemple en cas de non-respect des protocoles cliniques ou des exigences réglementaires.

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

De plus, les contrats conclus par la Société avec ses sous-traitants et/ou fournisseurs-clefs 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, le dédoublement de ses sous-traitants dans le cadre de sa politique d'achats et met en place un suivi de ceux-ci 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, ce qui ne garantit toutefois pas le respect des directives de la Société.

Si des produits fournis ou fabriqués par des entreprises tierces s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions telles que 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, pourraient être imposées à 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 (réalisation d'études, approbation des autorités de tutelle, etc.), et pourrait requérir l'attention des personnels les plus qualifiés.

De plus, La Société s'appuie, et entend continuer à s'appuyer, sur des collaborations et des partenariats notamment avec des instituts de recherche publics et privés par des accords de financements de programmes de recherches ou par des accords de développement industriel, pour mener une part importante de ses activités de découverte.

Ces accords conditionnent le versement de royalties, financements publics, à l'atteinte d'objectifs de type commerciaux, industriels, preuves de concepts ou autres. 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 et 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 2018, la Société a perçu de BPI France des subventions non remboursables pour un montant total de 2,7 M€ et des avances conditionnées pour un montant total de 2,1 M€.

Seul le projet TEDAC, financé par des subventions non remboursables et des avances conditionnées, est en cours au 31 décembre 2018. Le montant total des subventions pouvant être perçues au titre de ce projet s'élève à 2 058 K€, dont 1 455 K€ ont été perçus au 31 décembre 2018. Le montant total des avances conditionnées pouvant être perçues s'élève à 4 895 K€, dont 1 181 K€ ont été perçus au 31 décembre 2018. (*se référer à la section 5.2.1.2 et à la note 6.10 de l'annexe aux comptes consolidés présentés dans la section 5.3.1 du Document de Référence pour plus d'informations*).

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 K€ euros au 31 décembre 2018 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.

En outre, en cas de défaillance, de faillite ou d'arrêt d'exploitation de ses partenaires ou de mésentente avec ces derniers, il se pourrait alors que la Société ne soit pas en mesure de conclure de nouveaux contrats à des conditions commercialement acceptables et les activités de la Société pourraient ainsi être retardées voir pénalisées.

2.1.5 L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ D'ERYASPASE/GRASPA® POURRAIT ETRE RETARDEE, CONDITIONNEE A DES ETUDES « POST-AMM » (CES DEUX HYPOTHESES POUVANT ENTRAINER DES COUTS SUPPLEMENTAIRES) 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 a ainsi décidé en juin 2018, malgré les résultats de sécurité et d'efficacité favorables observés dans les différentes études cliniques, d'interrompre les développements d'eryaspase dans le traitement de la LAL en raison d'un contexte davantage concurrentiel, d'exigences réglementaires supplémentaires et d'un potentiel commercial de plus en plus limité pour eryaspase dans la LAL.

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

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

- la sélection en amont des nouveaux produits ou de nouveaux domaines de développement pourrait s'avérer peu pertinente et ne pas déboucher sur le lancement de nouveaux produits ;
- les équipes de recherche et développement pourraient ne pas parvenir à développer les nouveaux produits nécessaires aux objectifs de la Société, tant pour la conquête de nouveaux marchés que pour le maintien des débouchés actuels ;
- le co-développement avec d'autres partenaires pourrait s'avérer plus difficile qu'escompté et les lancements correspondants pourraient être retardés ou abandonnés ;
- de nouvelles exigences réglementaires pourraient retarder ou faire échouer le développement préclinique et/ ou clinique des produits candidats ;
- le recrutement des patients aux essais pourrait être affecté par de nombreux facteurs, notamment la taille de la population de patients et la procédure pour les identifier, les critères d'éligibilité et d'exclusion aux essais cliniques, les risques et bénéfices perçus des produits candidats de la Société, la gravité de la maladie étudiée, la proximité et l'accessibilité des sites d'essais cliniques, la capacité d'obtenir et de garder le consentement des patients, l'abandon de patients avant la fin de l'essai clinique, les pratiques médicales des patients et la capacité à contrôler de façon adéquate les patients pendant et après le traitement. En outre, dans les pays étrangers, de nombreux autres facteurs entrent en jeu, tels que la difficulté d'établir et de gérer les relations avec les CROs et les médecins, les différents standards de conduite des essais cliniques, l'incapacité à trouver les consultants, médecins et partenaires locaux qualifiés et la possibilité d'avoir à respecter plusieurs droits étrangers, standards médicaux et exigences réglementaires (comme la réglementation des produits pharmaceutiques et de biotechnologie et le traitement). Si le recrutement des patients aux essais présentait des difficultés, cela pourrait avoir pour effet de retarder le début de l'étude, allonger sa durée, limiter sa portée en raison du faible nombre de patients ; ou empêcher la Société de terminer un essai clinique. Ce risque s'était produit en 2016 dans le cadre de l'étude de Phase Ib dans la LAL aux Etats-Unis pour laquelle le recrutement des patients avait été plus long que prévu.
- les patients inclus dans l'essai peuvent, à tout moment et sans avoir à se justifier, interrompre leur participation ; si trop de patients se retireraient, l'étude pourrait être interrompue pour non faisabilité ;
- des difficultés d'approvisionnement en matières premières impactant la production des lots cliniques pourraient retarder ou interrompre un essai clinique en cours ou projeté ;
- les essais de Phase I visent notamment à démontrer la sécurité du produit candidat ; des résultats négatifs en Phase I pourraient conduire à l'abandon du programme d'essais ; même lors des phases ultérieures, alors que les résultats de la Phase I étaient positifs, des problèmes de tolérance et de sécurité ou des effets secondaires nocifs pourraient se manifester et retarder ou interrompre les essais ; et
- le résultat des essais cliniques est imprévisible et comporte un risque important d'échec. Si les essais cliniques de la Société ne parvenaient pas à démontrer un profil de sécurité satisfaisant et une efficacité suffisante auprès de l'EMA, de la FDA et/ou d'autres autorités de santé, la Société pourrait devoir investir des fonds et du temps additionnel pour parachever leur développement et même ne pas parvenir à terminer le développement ou assurer la commercialisation de ces produits candidats.
- en cas de problèmes de tolérance grave ou de toxicité, les essais doivent être interrompus.

Par ailleurs, les formulations du produit eryaspase/ GRASPA® utilisées en Europe et aux États-Unis diffèrent, notamment en ce qui concerne leur composition, leur processus de fabrication ainsi que leurs spécificités de libération. A la suite de retours de la FDA et de l'EMA, la Société a conduit des études comparatives in vitro et de stabilité pour harmoniser sa formulation d'eryaspase. Même à la suite de ces études complémentaires, les autorités réglementaires pourraient décider de ne pas approuver eryaspase/GRASPA®. Ces autorités pourraient conditionner leur approbation à la réalisation d'études cliniques et non-cliniques supplémentaires par la Société, ce qui pourrait entraîner des retards dans les procédures d'obtention des autorisations de mise sur le marché ainsi que des coûts additionnels.

Enfin, aucune garantie ne peut être donnée quant aux résultats positifs des études précliniques et cliniques. Les résultats favorables lors d'études précliniques et d'essais cliniques préliminaires ne sont pas toujours confirmés pendant les essais cliniques ultérieurs lesquels peuvent ne pas générer de

résultats identiques ou similaires ou encore ne pas fournir de données permettant de démontrer la sécurité et l'efficacité du produit. Les résultats des essais cliniques peuvent différer en fonction des critères de recrutement et des combinaisons avec d'autres traitements. De nombreuses sociétés du secteur pharmaceutique, y compris celles disposant de ressources et d'une expérience significatives, ont connu des échecs importants dans le cadre d'essais cliniques de phase III et à d'autres étapes du développement clinique, alors qu'elles avaient obtenu des résultats prometteurs lors d'essais cliniques antérieurs. Des résultats positifs dans un essai clinique et/ou l'obtention d'une AMM d'un produit dans une indication donnée peuvent ne pas être suffisants pour obtenir une AMM dans cette indication et 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. Les données précliniques et cliniques sont souvent sujettes à diverses interprétations et analyses et de nombreuses sociétés qui pensaient que leurs produits candidats avaient obtenu des résultats satisfaisants dans les études précliniques et cliniques n'ont toutefois pas réussi à obtenir l'approbation de la FDA ou de l'EMA.

2.1.6 LE SUCCES COMMERCIAL DES PRODUITS DE LA SOCIETE N'EST PAS GARANTI.

A ce jour, aucun produit développé par la Société n'a obtenu d'AMM. Même si la Société réussissait à obtenir une AMM lui permettant de commercialiser ses produits candidats, un certain nombre de facteurs pourraient ralentir ou suspendre ses efforts de développement, notamment son positionnement concurrentiel, des restrictions d'utilisation par les autorités de santé, le développement par des tiers d'autres produits autant ou plus innovants, des réclamations relatives à des droits de propriété intellectuelle de tiers etc. (voir les sections 2.2 « *Risques stratégiques* » et 2.3 « *Risques juridiques et réglementaires* » du Document de Référence).

Le degré d'acceptation de chaque produit de la Société par le marché dépendra de plusieurs facteurs, et notamment :

- de la perception du bénéfice thérapeutique du produit par les prescripteurs et de son prix de marché, notamment au regard des traitements alternatifs ;
- de la démonstration de l'efficacité et de la sécurité du produit, notamment auprès de la communauté médicale ;
- 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, et notamment à son mode d'administration ;
- des politiques de remboursement gouvernementales et commerciales des tiers payants ;
- de la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication scientifique ; ou
- 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.

2.1.7 LA SOCIETE DISPOSE D'UNE EXPERIENCE LIMITEE 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. Pour la commercialisation d'eryaspase dans le traitement du cancer du pancréas et du CSTN, la Société devra choisir de développer sa capacité de marketing et de vente par ses propres moyens, ou par le biais d'un partenariat de commercialisation.

Dans le premier cas, la Société devrait mettre en place sa propre structure de vente, de marketing, processus long et complexe qui comporte des risques, notamment liés au recrutement et à la formation d'un personnel de vente, à l'engagement prématuré ou inutile de dépenses commerciales, et aux coûts et dépenses imprévus liés à la création d'une infrastructure indépendante de vente et de marketing. Les

efforts effectués par la Société pour commercialiser ses produits candidats pourraient ainsi être entravés par différents facteurs, la plaçant dans une position de désavantage concurrentiel par rapport à d'autres entreprises.

Dans le deuxième cas, la conclusion d'un partenariat de commercialisation comporte des risques liés :

- au contrat : risque de ne pas conclure d'accords à des conditions économiquement raisonnables ou risque que le partenariat soit remis en cause ; ou
- au partenaire : risques relatifs à la mise en cause des droits de propriété intellectuelle de la Société, à l'obtention des autorisations réglementaires par le partenaire, au fait que le partenaire rencontre des difficultés ou ne mette pas en œuvre tous les ressources nécessaires au succès commercial des produits de la Société 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 des produits concurrents de ceux 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. 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.

2.1.8 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 dans des marchés au sein, ou en dehors, des États-Unis et de l'Europe. Si la Société commercialise ses produits candidats dans des marchés étrangers, elle sera soumise à des risques et incertitudes additionnels tels que des instabilités économiques ou politiques ; des réglementations étrangères complexes et changeantes, notamment en matière de fiscalité et de comptabilité ; des pratiques médicales et des habitudes différentes des pays étrangers susceptibles de rendre plus difficile l'acceptation des produits par le marché ; des droits de douanes et barrières tarifaires ou toute autre mesure de protection commerciale ; des exigences de licences à l'export et à l'import ; la prévalence d'alternatives génériques aux produits de la Société ; la fluctuation du taux de change ; et un régime de remboursement différent, incertain et potentiellement inadéquat de ses produits.

Les ventes des produits de la Société à l'étranger peuvent également être impactées par des mesures gouvernementales, des restrictions commerciales et des modifications de droit de douane.

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.

2.1.9 RISQUES LIÉS À L'HYGIÈNE, LA SÉCURITÉ ET À L'ENVIRONNEMENT

La Société est assujettie à un ensemble de lois et de règlements, en France et à l'étranger, relatifs à l'environnement, la santé et la sécurité, à l'obtention d'autorisations notamment concernant les procédures de laboratoires, les activités de décontamination et la manutention, le transport, l'utilisation, le stockage, l'assainissement, le traitement et l'élimination des matières et déchets dangereux. Au cours de ses activités de recherche et de développement de candidats médicaments, les salariés de la Société sont amenés à manipuler des substances dangereuses et inflammables, y compris chimiques, lesquelles produisent des déchets et produits dangereux. La Société contracte habituellement avec des tiers pour la gestion de l'élimination de ces déchets.

Les activités de recherche et de développement de la Société exigent l'utilisation de certains matériels biologiques ou de produits chimiques dangereux. Bien que la Société estime avoir mis en place des mesures de sécurité qui satisfont aux normes prescrites par les législations et réglementations en vigueur, elle ne peut exclure totalement le risque de blessure, de contamination accidentelle ou de

maladies professionnelles liés à la manipulation de matières dangereuses sur son site que sur les sites d'élimination des tiers. En cas d'accident, la Société pourrait voir sa responsabilité engagée et des sanctions civiles et pénales prononcées à son encontre, ce qui pourrait nuire à son activité. Les couvertures d'assurances couvrant les risques inhérents à son activité pourraient ne pas couvrir intégralement les dommages subis ou les pénalités prononcées.

2.2 RISQUES STRATEGIQUES

2.2.1 LA SOCIETE POURRAIT PERDRE DES COLLABORATEURS CLEFS ET NE PAS ETRE EN MESURE D'ATTIRER DE NOUVELLES PERSONNES QUALIFIEES.

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, le Directeur du *Business Développement et Licensing* Jean-Sébastien Cleiftie, le Directeur Scientifique Alexander Scheer, le Directeur Financier et Directeur des Opérations Eric Soyer, la Directrice Médicale Iman El-Hariry et le Vice-Président de la Stratégie Commerciale, Alex Dusek. Bien que la Société bénéficie d'une police d'assurance « Hommes-clef », (*décrite en section 2.5 du Document de Référence*), pour Monsieur Gil Beyen, celle-ci pourrait s'avérer insuffisante pour compenser les préjudices subis.

En outre, et en raison de son environnement concurrentiel, la Société ne peut garantir sa capacité à recruter et à fidéliser du personnel qualifié à des conditions économiquement acceptables. Les administrateurs de la Société pourraient également devoir se retirer en cas de conflit d'intérêts amoindrissant leur indépendance intellectuelle et objectivité.

La perte ou l'invalidité d'un ou plusieurs membres clés de la Société et le décalage d'un recrutement ou la perte d'un employé clé pourrait empêcher la Société d'atteindre ses objectifs et en conséquence avoir un impact négatif sur ses activités. En outre, le recrutement et la fidélisation de son personnel pourrait mobiliser de manière excessive les ressources internes de la Société au détriment de la gestion de son activité opérationnelle et pourrait ainsi avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

2.2.2 RISQUES LIES A LA GESTION DE LA CROISSANCE EXTERNE

A la date du Document de Référence, la Société n'a jamais réalisé d'opération de croissance externe. Dans le cadre de la mise en œuvre de sa stratégie, la Société pourrait être amenée, si de telles opportunités se présentaient, à réaliser des acquisitions sélectives de technologies, de sociétés et/ou d'activités complémentaires lui facilitant ou lui permettant l'accès à de nouveaux projets de recherches, ou à de nouvelles zones géographiques, ou présentant des synergies avec ses activités existantes. La Société pourrait être amenée à émettre des titres de capital afin de lever les fonds nécessaires au financement de cette acquisition ou afin de rémunérer, en tout ou partie, ladite acquisition en actions de la Société. Ces potentielles émissions pourraient avoir un effet dilutif pour les actionnaires existants de la Société. La réussite de cette stratégie dépendrait, en partie, de la capacité de la Société à identifier des cibles attractives, à réaliser ces acquisitions à des conditions satisfaisantes et à les intégrer avec succès dans ses opérations ou sa technologie ou en réalisant les économies de coûts ou les synergies escomptées. La Société pourrait rencontrer des difficultés variées lors du développement, de la production et de la commercialisation de ses nouveaux produits résultant d'une alliance stratégique ou d'une acquisition, ce qui pourrait entraîner des délais ou empêcher la Société de réaliser les profits escomptés ou de renforcer son activité. La Société ne peut garantir qu'une acquisition permettra d'obtenir les synergies espérées et justifiant cette acquisition.

La croissance externe de la Société dépendra également de sa capacité à identifier, développer et conclure de nouveaux partenariats afin d'être en mesure d'acquérir, de développer et de commercialiser, à terme, de nouveaux produits thérapeutiques. Pour identifier de nouveaux produits

candidats, la Société pourrait avoir besoin de ressources additionnelles techniques, humaines et financières substantielles.

En raison de ses capacités financières limitées, la Société pourrait se voir contrainte de renoncer à poursuivre le développement de certains nouveaux produits candidats qui auraient pu avoir un succès commercial. Toute difficulté rencontrée 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 l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

2.2.3 DES SOLUTIONS CONCURRENTES DIRECTES OU INDIRECTES POURRAIENT FREINER LE DEVELOPPEMENT DE LA SOCIETE OU RENDRE OBSOLETE SES PRODUITS.

Les marchés sur lesquels intervient la Société sont bien définis, très concurrentiels et connaissent une évolution rapide.

Les produits ou produits candidats développés par la Société pourraient entrer en compétition avec des produits ou produits candidats en cours de développement dans des grands groupes pharmaceutiques et des sociétés de biotechnologie, ayant une expérience industrielle et commerciale et/ou disposant de ressources financières et technologiques nettement supérieures à la Société.

Les concurrents existants (sociétés et organismes publics et privés) pourraient réaliser des investissements importants ou fusionner, conclure des partenariats ou des alliances afin de mettre au jour et développer rapidement des solutions thérapeutiques ou de nouveaux composants qui pourraient rendre les produits de la Société obsolètes ou non rentables. 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.

A la connaissance de la Société, la L-asparaginase n'est pas utilisée dans le développement d'un traitement potentiel du cancer du pancréas ou d'autres tumeurs solides. Cependant, cette situation pourrait évoluer et les entreprises commercialisant actuellement des produits à base d'asparaginase (comme Jazz Pharmaceuticals PLC et Servier) pourraient essayer d'étendre leurs indications.

Tout nouveau produit entrant en concurrence avec un produit qui aura été approuvé devra démontrer des avantages convaincants en termes d'efficacité, de commodité, de tolérance, de sécurité et de coût (notamment au regard des produits génériques) pour être commercialisé avec succès.

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

- atteindront les marchés visés plus rapidement que ceux de ses concurrents actuels et futurs;
- 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.

2.2.4 LA SOCIETE POURRAIT FAIRE L'OBJET D'ATTAQUES INFORMATIQUES, D'ESPIONNAGE INDUSTRIEL, ET D'INTERRUPTIONS DES RESEAUX INFORMATIQUES

Afin de préserver la sécurité des systèmes d'information et protéger leurs utilisateurs, la Société a formalisé des règles régissant leur utilisation, qui précisent les principales précautions et recommandations d'usage dans l'utilisation des systèmes d'information au sein de la Société. Cependant, la Société ne peut garantir que ces dernières soient respectées et qu'elles 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. En outre, le système informatique de la Société n'est pas à l'abri de dommages causés des catastrophes naturelles, du terrorisme, de la guerre ou encore des pannes de système de télécommunications et d'électricité. 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.

De telles situations seraient susceptibles d'avoir un impact défavorable sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats, sa réputation ou son développement.

2.3 RISQUES JURIDIQUES ET REGLEMENTAIRES

2.3.1 RISQUES LIES A LA PROPRIETE INTELLECTUELLE

2.3.1.1 LA SOCIETE NE PEUT GARANTIR LA PROPRIETE INTELLECTUELLE LIEE AUX TECHNOLOGIES QUI APPARTIENNENT A 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 1.10 du Document de Référence*). Les contrats conclus avec ces entités contiennent des clauses relatives aux droits de propriété intellectuelle et des engagements de confidentialité qui pourraient ne pas assurer la protection recherchée ou ne pas être 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. Elle 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 1.11.1 du Document de Référence*), la Société s'oblige à respecter certaines conditions afin de maintenir ses droits sur le brevet, telles 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 de droit ou d'exclusivité sur le 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.

2.3.1.2 LA PROTECTION OFFERTE PAR DES BREVETS OU AUTRES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE EST INCERTAINE.

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 juridiques dans ce domaine. Par conséquent, la Société ne peut pas garantir la délivrance, la validité ou la portée des brevets qu'elle dépose, ni que ces brevets ne seront pas contestés ou contournés par des tiers, ou encore que ces brevets ne violent aucun droit de propriété intellectuelle de tiers.

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. En outre, aux Etats-Unis, certaines demandes ne sont pas publiées avant l'octroi d'un brevet. De plus, aux Etats-Unis le droit au brevet appartenait jusqu'en mars 2013 au premier inventeur, déterminé selon la date de conception de l'invention. Depuis, ce droit appartient au premier inventeur déposant. La Société ne peut donc pas garantir que des tiers ne seront pas 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.

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

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

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.

2.3.1.3 LA SOCIETE POURRAIT NE PAS ETRE EN MESURE DE PROTEGER LA CONFIDENTIALITE DE SES INFORMATIONS ET/OU DE SON SAVOIR-FAIRE.

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, certains de ses sous-traitants et par tout tiers cocontractant, notamment dans le cadre de contrats de collaboration. 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.

La Société ne peut cependant 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 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.

2.3.1.4 LA SOCIETE NE CHERCHERA PAS A PROTEGER SES DROITS DE PROPRIETE INTELLECTUELLE DANS LE MONDE ENTIER ET IL SE PEUT QU'ELLE NE SOIT PAS EN MESURE DE FAIRE RESPECTER CES DROITS DANS LES PAYS OU ELLE TENTE DE LES PROTEGER.

Le dépôt, le traitement et la défense des brevets associés aux produits candidats de la Société dans 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 France. De plus, la législation de certains pays étrangers ne protège pas les droits de propriété intellectuelle de la même manière que le droit français, la législation de l'Union Européenne, le droit fédéral et le droit des Etats aux Etats-Unis. De nombreuses entreprises ont en outre 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. 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. De plus, des 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 par conséquent être envisagée pays par pays, ce qui constitue un processus onéreux et chronophage dont les résultats sont incertains. 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 ne pas aboutir ou se résoudre en dommages et intérêts non commercialement significatifs, entraîner des dépenses considérables et détourner ses efforts et son attention d'autres aspects de son activité, entraîner l'invalidité ou l'interprétation stricte de ses brevets, empêcher ses demandes de brevet d'aboutir et faire que des tiers formulent des réclamations à son encontre. 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.

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.

2.3.1.5 DES TIERS POURRAIENT FAIRE VALOIR DES DROITS DE PROPRIETE OU DES DROITS COMMERCIAUX SUR LES INVENTIONS QUE LA SOCIETE DEVELOPPE

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

Bien que la Société essaie de s'assurer que ses salariés et consultants, qui ont pu travailler au sein d'entreprises concurrentes ou potentiellement concurrentes, n'utilisent pas les informations ou le savoir-faire de ces précédentes entreprises ou institutions et bien qu'aucune poursuite ne soit actuellement en

cours contre la Société, cette dernière pourrait faire l'objet de réclamations ou de poursuites par un ancien employeur ou un tiers, au motif que la Société, ou ses salariés, consultants ou travailleurs indépendants ont utilisé ou divulgué des droits de propriété intellectuelle, notamment des secrets industriels leur appartenant et pourrait alors devoir se défendre judiciairement. Des litiges relatifs à la propriété des droits de propriété intellectuelle développés par la Société pourraient entraver la capacité de la Société à tirer parti de leur valeur commerciale. Si elle voyait sa responsabilité engagée, la Société pourrait, en sus du paiement de dommages et intérêts, perdre de précieux droits de propriété intellectuelle ou du personnel clé. Même si la responsabilité de la Société était écartée, ces litiges pourraient entraîner des coûts substantiels pour la Société et détourner de leur mission la direction et les autres salariés. Ces deux situations pourraient avoir un impact défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité et son développement.

2.3.2 RISQUES LIES A L'ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE

2.3.2.1 L'OBTENTION DES AUTORISATIONS PREALABLES A 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 sujettes à modification, ainsi qu'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. Tout manquement aux lois et règlements applicables et aux bonnes pratiques de production (CGMP) 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.

Une autorisation de commercialisation s'obtient par la démonstration que l'utilisation de ses produits est sans danger pour l'homme et efficace grâce à de longs et multiples essais cliniques coûteux et à l'issue incertaine. 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, parmi lesquels :

- 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.

Ce processus est complexe et la Société ne peut pas garantir qu'elle obtiendra une AMM pour eryaspase ou tout autre produit candidat. Par exemple, en septembre 2015, la Société a fait une demande d'AMM devant l'EMA pour GRASPA dans la LAL. Cependant, elle a retiré sa demande en novembre 2016 avant d'en soumettre une nouvelle en octobre 2017 avec des données complémentaires puis d'annoncer le retrait de toute demande d'AMM pour GRASPA® en juin 2018.

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

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

Si la Société n'obtient pas l'autorisation de commercialisation d'un produit sur un territoire donné, elle ne pourra pas vendre le produit en question pour l'indication ciblée dans le territoire concerné, ce qui pourrait avoir une influence négative sur l'autorité en charge de délivrer les autorisations de mise sur le marché dans un autre territoire clef et aurait ainsi un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

2.3.2.2 EN EUROPE, GRASPA® ENCAPSULE UNE SUBSTANCE ACTIVE CONNUE CE QUI POURRAIT AFFAIBLIR LES DONNEES GENEREES ET L'EXCLUSIVITE COMMERCIALE ; CE QUI N'IMPACTERA PAS L'EXCLUSIVITE DE COMMERCIALISATION LIEE AU STATUT DE MEDICAMENT ORPHELIN DE GRASPA®

La substance active contenue dans GRASPA® n'étant pas une nouvelle substance active, la Société ne peut bénéficier de la période d'exclusivité des données de dix ans octroyée aux produits contenant une nouvelle substance active et permettant d'empêcher une autre société d'utiliser les données présentées en support de la demande d'AMM du produit sur une période de dix ans.

Ainsi, si GRASPA® obtenait une AMM de l'Union Européenne, un concurrent pourrait également obtenir une AMM de l'Union Européenne pour un produit concurrent dans les dix années de l'AMM pour GRASPA®.

Cependant, si la Société conserve le statut de médicament orphelin pour GRASPA® au moment de l'obtention de l'AMM, la Société bénéficiera toujours d'une exclusivité de commercialisation indépendante dans les conditions décrites ci-après, d'une période de dix années dans l'Union Européenne, à compter de l'obtention de l'AMM.

2.3.2.3 LA SOCIETE POURRAIT NE PAS BENEFICIER DE L'EXCLUSIVITE DE COMMERCIALISATION LIEE AU STATUT DE MEDICAMENT ORPHELIN POUR GRASPA®, ERYASPASE, OU SES AUTRES PRODUITS CANDIDATS OU DANS D'AUTRES INDICATIONS

La Société a obtenu le statut de médicament orphelin pour GRASPA® dans le traitement du cancer du pancréas, de la LAL et de la LAM 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, les autorités règlementaires concernées peuvent retirer ce statut de médicament orphelin 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. Même après l'obtention d'une AMM pour un produit candidat et même si la Société obtenait l'exclusivité de commercialisation liée au statut de médicament orphelin pour un produit candidat (*voir la section 1.10 du Document de Référence*).

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

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

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

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

2.3.2.4 LE MAINTIEN ET LA MISE EN CONFORMITE DE LA SOCIETE AVEC DE NOUVELLES REGLEMENTATIONS POURRAIT S'AVERER LONGUE ET COUTEUSE ET LES CONDITIONS DE COMMERCIALISATION POURRAIENT DEVENIR MOINS AVANTAGEUSES.

Dans le cadre de son activité, la Société doit se conformer à des réglementations complexes et susceptibles d'évolutions. Notamment, la Société doit se conformer aux réglementations relatives à la collecte d'échantillons humains (notamment l'obtention, dans certains cas, de l'accord du patient, la confidentialité de son identité, la délivrance de certaines autorisations réglementaires) et relatives à l'environnement, la santé et la sécurité. Si la Société venait à manquer à ses obligations ou si les réglementations en question venaient à être modifiées, ERYTECH pourrait être amenée à engager des dépenses significatives afin de se conformer aux législations et réglementations futures et voir ses activités de recherche et de développement pénalisées.

La Société doit également démontrer qu'elle répond aux critères de qualité et de sécurité définis par les autorités compétentes pour maintenir les statuts d'« Etablissement Pharmaceutique de Fabrication » et celui d'« Etablissement Pharmaceutique d'Exploitation ». Si la Société ne maintenait pas ces statuts, elle ne pourrait pas fabriquer et commercialiser ses produits dans le territoire concerné.

De plus, alors qu'il devient de plus en plus difficile d'obtenir des autorisations de commercialisation, 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.

Concernant la législation fiscale et sociale, certains pouvoirs publics pourraient introduire ou augmenter les taxes sur les activités des entreprises exploitant des médicaments, afin de combler le déficit de certains systèmes nationaux de mutualisation et de prise en charge du coût des médicaments.

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.

Si la Société ou ses fournisseurs clés ne parvenaient pas à se conformer à de telles réglementations ou évolutions du cadre réglementaire, ERYTECH pourrait se voir imposer des sanctions.

En outre, 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.

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

2.3.3 LES CONDITIONS DE DETERMINATION DU PRIX ET DU TAUX DE REMBOURSEMENT DES PRODUITS DE LA SOCIETE CONSTITUERONT UN FACTEUR CLEF DU SUCCES COMMERCIAL DE LA SOCIETE

Le succès commercial de la Société dépendra, en partie, du niveau de remboursement de ses produits par les organismes de santé publique, les assureurs privés, les organismes de gestion intégrée des soins de santé et tout autre organisme. Dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses de santé, la pression sur les prix de vente et le niveau de remboursement s'intensifie du fait notamment du contrôle des prix mis en place dans de nombreux États, du déremboursement croissant de certains produits dans le cadre des politiques budgétaires et de la difficulté accrue à obtenir et à maintenir pour les médicaments un taux de remboursement satisfaisant.

Aucune garantie n'existe ainsi sur le taux et les modalités de remboursement qui seront appliqués aux produits de la Société. Si le taux de remboursement n'était pas suffisant, les produits de la Société pourraient ne pas être acceptés par le marché. A l'inverse, des prix faibles, résultant par exemple de mesures législatives ou réglementaires visant à maîtriser ou réduire les dépenses de santé ou à réformer les programmes de soins de santé, affecteraient la capacité de la Société à générer un chiffre d'affaires en ligne avec le potentiel des produits, tel qu'aujourd'hui estimé par la Société.

2.3.4 RISQUES LIES AUX REGLES DE COMPLIANCE ET DE REPORTING AMERICAINES

En raison de la cotation de ses actions, sous forme d'*American Depositary Shares* (ou ADS), aux Etats-Unis sur le Nasdaq, la Société est assujettie à un ensemble de normes et réglementations, notamment aux obligations de déclaration du *Securities Exchange Act* (loi américaine sur les bourses de valeurs mobilières) de 1934, ou de l'*Exchange Act* (loi sur les échanges), du *Sarbanes-Oxley Act* (loi Sarbanes- Oxley), du *Dodd-Frank Wall Street Reform and Consumer Protection Act* (loi Dodd-Frank sur la réforme de Wall Street et la protection du consommateur), aux critères de cotation sur le marché Nasdaq Global Select Market et autres lois et règlements sur les valeurs mobilières.

La conformité à ces lois et règlements entraîne une augmentation des coûts de conformité juridique et financière, ce qui peut rendre certaines activités difficiles, longues et coûteuses et accroître la pression sur les systèmes et les ressources de la Société.

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

Lors de la préparation de nos résultats financiers pour les exercices clos au 31 décembre 2016 et 2017, la direction a conclu que, à la date du 31 décembre 2017, le contrôle interne de l'information financière n'était pas efficace du fait d'une déficience majeure dans le contrôle interne de l'information financière liée au design et au maintien des contrôles sur l'efficacité opérationnelle des contrôles de l'information des technologies et du système utilisé qui est nécessaire à la préparation de

états financiers. Le Groupe considère qu'il a été remédié à cette déficience majeure en date du 31 décembre 2018.

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

Cependant, la Société a identifié trois déficiences majeures dans les procédures de contrôle interne de l'information financière au 31 décembre 2018 dans (i) le processus de clôture et de consolidation, (ii) le suivi des projets de recherches et développement et (iii) le contrôle interne sur la filiale aux Etats-Unis (cf. *Chapitre 5.4*). La présence d'une telle déficience majeure peut aboutir à des erreurs dans les états financiers qui, à leur tour, peuvent conduire à des erreurs dans les rapports financiers de la Société, ou causer des retards dans leur établissement, ce qui pourrait entraîner que la Société procède à des retraitements de ses résultats opérationnels ou que ses auditeurs fassent état de réserves dans leurs rapports d'audit.

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

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

2.3.5 LA RESPONSABILITE DE LA SOCIETE ET/OU DE SA FILIALE PEUT ETRE ENGAGEE EN CAS DE DOMMAGE GENERE PAR L'UN DE SES PRODUITS

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

Des plaintes peuvent être déposées et des poursuites judiciaires peuvent être intentées contre la Société et/ou de sa filiale par des patients, des autorités 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 devaient faire face à ce type de problématiques, 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.

2.3.6 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.

2.3.7 PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE

A la date d'enregistrement du Document de Référence, il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu au cours des 12 derniers mois des effets significatifs sur la situation financière, l'activité ou les résultats de la Société et/ou de sa filiale.

2.4 RISQUES FINANCIERS

2.4.1 LE GROUPE A UN HISTORIQUE DE PERTES D'EXPLOITATION, PERTES QUI POURRAIENT PERDURER

Le Groupe a enregistré des pertes comptables et fiscales depuis le début de ses activités en 2004. Au 31 décembre 2018, les pertes cumulées consolidées en normes IFRS s'élevaient à 137,7 millions d'euros. Ces pertes, qui 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, ont impacté et continueront d'impacter négativement les capitaux propres revenant aux actionnaires et les actifs nets. Le Groupe anticipe de nouvelles pertes d'exploitation substantielles pour les prochaines années au fur et à mesure que ses activités de recherche et développement, d'études précliniques et d'essais cliniques se poursuivront. À la date du Document de Référence, ni eryaspase/GRASPA®, ni aucun autre de ses produits n'ont généré de chiffre d'affaires.

La Société anticipe une augmentation substantielle de ses dépenses à mesure qu'elle : effectuera l'ensemble des recherches de nouveaux produits candidats, des essais cliniques, des démarches en vue de l'obtention des autorisations de mises sur le marché ; mettra en place une infrastructure de vente, de commercialisation et de distribution pour la commercialisation de tout produit ayant obtenu une AMM et pour lequel elle n'aura pas conclu de contrat de partenariat ; acquerra ou obtiendra la licence d'autres produits candidats ou technologies ; maintiendra, protégera et étendra son portefeuille de droits de propriété intellectuelle ; attirera un nouveau personnel qualifié et préservera son personnel existant ; et créera des infrastructures supplémentaires pour soutenir ses activités aux Etats-Unis.

La rentabilité du Groupe dépendra de sa capacité à développer, produire et commercialiser avec succès ses produits. Les ressources financières propres du Groupe proviendront des premières ventes d'eryaspase/GRASPA® à moyen terme sauf en cas d'absence ou de retard conséquent d'AMM sur ce produit, 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, à l'utilisation de la plateforme de recherche et/ou à de possibles financements complémentaires par subventions publiques ou via des associations privées.

2.4.2 LE GROUPE POURRAIT AVOIR BESOIN DE RENFORCER SES FOND PROPRES OU DE RECOURIR A DES FINANCEMENTS COMPLEMENTAIRES AFIN D'ASSURER SON DEVELOPPEMENT

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 12 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 5. Informations financières et comptables 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.

Si la Société ne parvient pas à se procurer des capitaux supplémentaires ou qu'ils ne soient pas disponibles à des conditions financières acceptables, la Société pourrait devoir retarder, réduire ou supprimer le nombre ou l'étendue de son programme d'essais précliniques et cliniques, accorder des licences sur ses technologies à des partenaires ou des tiers, ou conclure de nouveaux accords de collaboration à des conditions moins favorables pour elle que celles qu'elle aurait pu obtenir dans un contexte différent.

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

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

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

2.4.3 RISQUE DE DILUTION

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants, administrateurs et employés, le Groupe a émis ou attribué des bons de souscription d'actions, des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise, d'actions gratuites et d'options (stock-options). L'exercice de tous les instruments dilutifs attribués et non encore exercés sur la base d'un capital social de 1 794 003,50 € au 31 décembre 2018 entraînerait une dilution de 6,08 % (*se référer aux tableaux 8 et 10 de la section 3.1.2.1 du Document de Référence*). Le Groupe pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou l'attribution de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital du Groupe.

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

2.4.4 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.

Le Groupe a fait l'objet d'un contrôle fiscal en France portant sur les exercices clos les 31 décembre 2015, 2016 et 2017.

Il ne peut être exclu que les services fiscaux remettent en cause les modes du calcul des dépenses de recherche et développement retenus par le Groupe ou que le CIR soit remis en cause par un changement de réglementation ou par une contestation des services fiscaux. Si une telle situation devait se produire, elle pourrait remettre en cause et/ou freiner le développement du Groupe.

2.4.5 RISQUES DE MARCHÉ

2.4.5.1 RISQUE DE LIQUIDITE

Le Groupe est structurellement déficitaire depuis sa création. Les flux de trésorerie nets utilisés par les activités opérationnelles du Groupe ont été de 18 M€ en 2016, 25 M€ en 2017 et 39 M€ en 2018. (*se référer à la section 5.2.2.1 du Document de Référence pour plus d'informations*).

Historiquement, le Groupe a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres sous forme d'augmentations de capital et d'émission d'obligations convertibles. L'augmentation de capital liée à l'introduction en bourse sur Euronext Paris en mai 2013, les augmentations de capital réalisées en 2014, 2015, 2016 et 2017, ainsi que l'augmentation de capital liée à l'introduction en bourse sur le Nasdaq en novembre 2017 ont permis au Groupe de renforcer ces fonds propres. La Société pense aujourd'hui, disposer des ressources suffisantes pour pouvoir assurer sa continuité d'exploitation pour au moins 12 mois sur la base de sa structure de coûts actuelle et de ses programmes déjà engagés.

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 12 prochains mois compte tenu de la trésorerie et des équivalents de trésorerie dont il disposait au 31 décembre 2018, soit 134,4 millions d'euros.

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.

2.4.5.2 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, les charges opérationnelles et les comptes bancaires libellés en dollars américains sont exposés aux fluctuations des taux de change euro / dollar américain. Le Groupe n'a pas actuellement de chiffre d'affaires en euros, en dollars ni dans d'autres monnaies. Au 31 décembre 2018, le Groupe estimait que la position des comptes bancaires libellés en dollars américains était suffisante pour couvrir les dépenses opérationnelles en dollars. En conséquence, le Groupe estime qu'il n'est pas exposé à un risque de change significatif au 31 décembre 2018. La position du compte bancaire détenue en USD s'élevait à 94 291 K\$ au 31 décembre 2018.

Une variation du taux de change de 1% aurait un impact de au 31 décembre 2018 de 815 K€.

Une variation du taux de change de 5% aurait un impact au 31 décembre 2018 de 3 921 K€.

Une variation du taux de change de 10% aurait un impact au 31 décembre 2018 de 7 486 K€.

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.

2.4.5.3 RISQUE DE TAUX D'INTERET

Le Groupe est faiblement exposé au risque de taux.

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

2.4.6 RISQUE DE VOLATILITE

Le cours de l'action de la Société est susceptible d'être affecté de manière significative par des événements tels que : une évolution défavorable des conditions de marché propres au secteur d'activité du Groupe ; des annonces de la part du Groupe, de ses concurrents ou d'autres sociétés ayant des activités similaires et/ou concernant le marché des biotechnologies portant notamment sur leur performance financière et opérationnelle ou leurs résultats scientifiques ; des variations de leurs prévisions ou de leurs perspectives d'une période à l'autre ; des évolutions concernant leurs brevets ou droits de propriété intellectuelle ; l'évolution du contexte politique, économique et monétaire international ; des annonces portant sur des modifications de l'actionnariat du Groupe, de son équipe dirigeante et sur le périmètre des actifs du Groupe.

En outre, les ADS de la Société sont cotées sur le Nasdaq et les actions ordinaires de la Société sont cotées sur Euronext Paris. La Société ne peut prévoir l'effet de cette double cotation sur la valeur des ADS et des actions ordinaires, tels que la dilution de la liquidité et de la volatilité de ces titres sur l'un ou ces deux marchés et affecter les échanges ou le prix des ADS et des actions de la Société. Par ailleurs, les marchés boursiers connaissent d'importantes fluctuations qui ne sont pas toujours en rapport avec les résultats et les perspectives des sociétés dont les actions y sont négociées et qui pourraient affecter de manière significative le prix de marché des actions de la Société.

2.5 ASSURANCE, COUVERTURE ET GESTION DES RISQUES

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

Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurances de la Société s'est élevé à 603 K€ au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018 et 157 K€ au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017. L'augmentation des primes versées résultent de l'assurance pour les dirigeants et mandataires sociaux prises aux Etats-Unis suite à la cotation de la Société au Nasdaq ainsi que par le lancement de deux nouvelles études cliniques.

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, telles que décrites à la section 1.5 du Document de Référence, la Société anticipe que le montant de ses primes d'assurances devrait croître tout en restant peu significatif par rapport au montant de ses dépenses de recherche et développement, de ses pertes annuelles et de la valeur de ses actifs.

Par ailleurs, la Société a mis en place un dispositif de gestion des risques qui prévoit notamment, des analyses de risques (identification, analyse et traitement du risque) ; sur les activités de Production ; ainsi que sur la sécurité physique et des systèmes d'informations et les actifs et la réputation de la Société (*Voir également la section 5.4 du Document de Référence*).

CHAPITRE 3. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

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

Le présent rapport du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise a été adopté le Conseil d'administration lors de sa séance du 8 mars 2019.

3.1.1 GOUVERNANCE DE LA SOCIETE

3.1.1.1 LA MISE EN ŒUVRE DU CODE MIDDLENEXT PAR LA SOCIETE

Dans sa séance du 6 mai 2013, le Conseil d'administration a décidé d'adopter un règlement intérieur qui précise que la Société se conforme au Code Middlednext en tant que Code de gouvernement d'entreprise de la Société. Le Code Middlednext peut être consulté sur le site suivant : <http://www.middlednext.com/>.

La Société suit également l'ensemble des recommandations du Code Middlednext.

3.1.1.2 ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

3.1.1.2.1 LE MODE DE GOUVERNANCE

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

3.1.1.2.2 COMPOSITION DE LA DIRECTION GENERALE ET DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

3.1.1.2.2.1 COMPOSITION DE LA DIRECTION GENERALE

Le Président Directeur Général de la Société est Monsieur Gil Beyen. Aucune limitation n'a été apportée aux pouvoirs de Monsieur Gil BEYEN en tant que Directeur Général.

A la date du Document de Référence, la Société possède deux Directeur Généraux Délégués :

- Monsieur Eric Soyer, Directeur financier et Directeur des Opérations, et
- Monsieur Jérôme Bailly, Pharmacien Responsable et Directeur des Opérations Pharmaceutiques.

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. Le Conseil d'administration en date du 06 janvier 2019 a précisé les attributions de Monsieur Eric SOYER qui, dans la limite de la matrice des délégations de pouvoirs en vigueur dans la Société, concernent les activités de *Business Development*, de Développement Clinique, d'Affaires réglementaires et Médicales, de Production/ Chaîne d'approvisionnement et de Stratégie Commerciale

Les biographies des directeurs sont présentées ci-dessous dans la section 3.1.1.2.3. Ensemble ces personnes forment la direction générale de la Société.

3.1.1.2.2 COMPOSITION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

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

Nom, prénom, nationalité âge, Fonction	1ère nomination	Échéance du mandat	Administrateur indépendant (1)	Comité d'audit	Comité de Stratégie Clinique	Comité des Rémunérations et Nominations	Expérience et expertise demandée
Gil Beyen Belge Président du Conseil d'administration et Directeur Général 56 ans 3 Place des Célestins 69002 Lyon, France	Assemblée Générale du 2 avril 2013 (celui-ci ayant été Président du Conseil de surveillance depuis 2012)	Assemblée Générale ordinaire statuant en 2019 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.	Non	NA	NA	NA	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 3.1.1.2.3 du Document de Référence.
Galenos SPRL , Belge représenté par Sven Andréasson (Suédois), Administrateur 65 ans Rond Point Schuman, 6 Boîte 5 1040 Bruxelles, Belgique	Conseil d'administration du 22 janvier 2014 (Président du Conseil de Surveillance de 2009 à 2011, Vice-Président du Conseil de surveillance depuis 2011)	Assemblée Générale statuant en 2019 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.	Oui	Membre	NA	Membre	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 3.1.1.2.3 du Document de Référence.
Philippe Archinard Français Administrateur 58 ans 47 rue Professeur Deperet, 69160 Tassin-la-Demi-Lune, France	Assemblée Générale du 2 avril 2013 (Membre du Conseil de surveillance depuis 2005)	Assemblée Générale statuant en 2019 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.	Oui	Membre	Membre	Membre et Président	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 3.1.1.2.3 du Document de Référence.
Martine Ortin George Française Administrateur 69 ans 9 Southern Hills Drive 08558 Skillman NJ États-Unis d'Amérique	Assemblée Générale du 17 juin 2014	Assemblée Générale statuant en 2020 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.	Oui	NA	Membre et Président	NA	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 3.1.1.2.3 du Document de Référence.
BVBA Hilde Windels représentée par Hilde Windels Belge Administrateur 52 ans Kasteellaan 89 9000 Gent, Belgique	Assemblée Générale du 27 juin 2017	Assemblée Générale statuant en 2020 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.	Oui	Membre et Président	NA	NA	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 3.1.1.2.3 du Document de Référence.
Luc Dochez Belge Administrateur 43 ans 8 Klein Vilvoordestraat 3078 Meerbeek, Belgique	Cooptation lors du Conseil d'administration du 26 mars 2015 ratifiée par l'Assemblée Générale du 23 juin 2015	Assemblée Générale statuant en 2019 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	Oui	Membre	Membre	NA	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 3.1.1.2.3 du Document de Référence.
Allene M. DIAZ Américaine Administrateur 53 ans 2 Dartmouth Place, Boston MA 02116 États-Unis d'Amérique	nomination par le Conseil d'administration du 8 janvier 2017 ratifiée par l'Assemblée Générale du 27 juin 2017	Assemblée Générale statuant en 2020 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019	Oui	Non	Membre	Membre	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 3.1.1.2.3 du Document de Référence.

(1) Membre indépendant au sens du Code de gouvernement d'entreprise Middelnext (cf. section 3.1.1.2.5.1 du Document de Référence).

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

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

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, le Conseil d'administration du 9 mars 2018 a nommé Messieurs Kelvin NEU et Richard LEVY, respectivement *Partner* et *Senior Advisor* de Baker Bros. Advisors L.P., en qualité de censeurs du Conseil d'administration pour une durée de deux ans, lesquels ont démissionné de leur fonction le 13 juillet 2018.

Composition du Conseil d'administration au regard du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein du Conseil

La Société a pris connaissance des dispositions prévues par la loi du 27 janvier 2011 relative à la représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein des conseils d'administration. Au 31 décembre 2018, le Conseil d'administration de la Société est composé de quatre hommes et trois femmes, soit une proportion de femmes supérieure à 40 % des membres du Conseil d'administration, conformément à l'article L. 225-18-1 du Code de Commerce.

3.1.1.2.3 AUTRES MANDATS SOCIAUX

Les dirigeants et administrateurs de la Société lors de l'exercice clos au 31 décembre 2018 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 2018	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.	
Galenos SPRL, représentée par Sven Andréasson	Administrateur Cellastra Président de OIL AB	PDG de Beta-Cell NV Président d'Unibioscreen SA Membre du Conseil de TiGenix NV Président de XImmune AB Président de Cantargia AB ¹ Président d'Isconova AB ¹ Administrateur d'Immunicum (jusqu'au 26/05/2016) ¹
Philippe Archinard	Administrateur et Président Directeur Général de Transgene ¹ Représentant permanent de TSGH au conseil d'ABL Inc Directeur Général de TSGH Administrateur de Biomérieux ¹ Administrateur de CPE Lyon, représentant de FPUL Président de BioAster	Représentant permanent au Conseil d'administration de Synergie Lyon Cancer pour Lyonbiopôle Président de Lyonbiopôle
Jérôme Bailly	Gérant de GELFRUIT SARL (France)	
Martine Ortin George	Responsable de <i>Global Development, Associates, Inc.</i> GamaMabs Pharma Administrateur indépendant	Vice-Présidente of Pfizer Inc ¹ . (Etats-Unis)

Nom	Autres mandats et fonctions des mandataires sociaux durant l'exercice clos au 31 décembre 2018	Autres mandats et fonctions exercés en dehors de la Société au cours des cinq dernières années et ayant cessé à ce jour
BVBA Hilde Windels	Administrateur VIB Administrateur et Directeur Général BioCartis NV Administrateur de BioCartis Group NV Vice-Président Directeur Général puis Président-Directeur Général Biocartis Group Administrateur de MDx Health NV ⁽¹⁾	Administrateur Flanders Bio Directrice Administratif et Financier Biocartis group
Luc Dochez	Président Directeur Général et administrateur de Tusk Therapeutics SA holding et de Tusk Therapeutics Ltd Président Directeur Général et administrateur de Tusk Therapeutics Ltd Directeur Général de Primix Bioventures bvba Directeur Général de Premis bvba Directeur Général de Medilanon bvba Directeur Non-Exécutif Pharvaris BV	Administrateur Ovizio SA Administrateur Arcarios BV Directeur des affaires de Prosensa
Allene Diaz	Senior Vice President, Global Commercial Development and Program Strategy, TESARO ¹	Senior Vice President, Managed Markets and Senior Vice President, US Commercial, EMD Serono
Eric Soyer		Directeur Général Délégué EDAP-TMS ⁽¹⁾

⁽¹⁾Société cotée sur un marché réglementé

3.1.1.2.3 EXPERIENCE DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

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

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

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

- **Eric Soyer, Directeur Général Délégué**

Eric Soyer exerce les fonctions de Directeur financier et Directeur des Opérations depuis septembre 2015. En janvier 2019, il a été

nommé Directeur Général Délégué de la Société. 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 notamment Directeur financier de la société EDAP-TMS et Directeur général de la filiale française du groupe, Directeur financier et de Directeur des systèmes d'information d'un leader français des maisons de retraite et des établissements de soins de suite, et 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.

- **Jérôme Bailly, Directeur Général Délégué**

Jérôme Bailly occupe la fonction de Pharmacien Responsable au sein de la Société depuis décembre 2011, la fonction de Directeur des Opérations Pharmaceutiques depuis 2007, et la fonction de Vice-Président et Directeur Général Délégué depuis 2017. Avant de rejoindre la Société en 2007, Jérôme Bailly était Responsable AQ / Production au

sein de Skyepharma et du Laboratoire Aguetant. Jérôme Bailly est Docteur en Pharmacie et titulaire d'un diplôme d'Ingénieur Chimique option Génie Biopharmaceutique et Production Cellulaire de l'École Polytechnique de Montréal (Canada).

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

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

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

▪ **Philippe Archinard, administrateur**

Philippe Archinard a été membre du Conseil de surveillance de la Société de 2007 à avril 2013 et est administrateur de la Société depuis mai 2013. Dr. Archinard a été nommé Directeur Général de Transgene le 7 décembre 2004, après 15 années passées au sein de bioMérieux, une société de biotechnologie internationale, dans différentes fonctions dont la direction de la filiale américaine. Philippe

Archinard était Directeur Général de la société Innogenetics depuis mars 2000. Il occupe le poste d'administrateur de bioMérieux depuis 2005. Il occupe également la fonction de Directeur Général de Innogenetics N.V. depuis mars 2000. Il est ingénieur en chimie et titulaire d'un Doctorat en biochimie de l'Université de Lyon, complété par le programme de management PMD de la *Harvard Business School* (Etats-Unis).

▪ **Martine Ortin George, administrateur**

Martine Ortin George est administrateur de la Société depuis 2014. Docteur en médecine, Martine George possède une large expérience aux Etats-Unis dans la recherche clinique, les affaires médicales et les questions réglementaires, acquise au sein de sociétés, petites et grandes, spécialisées en oncologie. Elle assiste en tant que consultant senior en sciences de la vie pour Global Development Inc. de 2010 à 2015, le Dr. George était Vice-Présidente en charge des Affaires Médicales Mondiales pour l'oncologie chez Pfizer à New York. Auparavant, elle a exercé les fonctions de Directrice Générale et Directrice Médicale chez GPC Biotech à Princeton et de Directeur Général Senior et Responsable du département d'oncologie chez Johnson & Johnson dans le New Jersey. Martine George est gynécologue et médecin-oncologue diplômée, formée en France et à Montréal. Elle a commencé sa carrière en qualité de Chef de service à l'Institut Gustave Roussy en France et en tant que professeur invité au *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* de New York, et a exercé différents postes à responsabilité croissante au sein de Lederle Laboratories (société ayant précédé Pfizer Inc.), Sandoz (désormais une division de Novartis AG) et Rhône-Poulenc Rorer (faisant aujourd'hui partie de Sanofi).

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

Hilde Windels est administratrice depuis 2014 et représentante permanente de BVBA Hilde Windels au sein du Conseil d'administration depuis 2017. Elle a plus de 20 ans d'expérience dans le financement des entreprises, les marchés de capitaux et les initiatives stratégiques. Elle occupe le poste de Présidente du Conseil d'administration de Mycartis et de Directrice Générale et

administrateur de Biocartis, une société de solutions de diagnostic moléculaire et d'immuno-diagnostic, basée en Belgique et en Suisse et siège au Conseil d'Administration de MDx Health NV depuis le mois de novembre 2017. Hilde Windels était auparavant la Directrice financière de Devgen (Euronext : DEVG) de 1999 à la fin de 2008 et membre du Conseil d'administration de Devgen de 2001 à la fin de 2008. Entre le début de l'année 2009 et le milieu de 2011, elle a travaillé en qualité de Directrice financière indépendante pour quelques sociétés privées spécialisées dans les biotechnologies et a siégé au Conseil d'administration de MDX Health (Euronext : MDXH) de juin 2010 à la fin août 2011. En août 2011, elle a rejoint Biocartis en qualité de Directeur Financier jusqu'à 2015, lorsqu'elle a été nommée co-Directeur Général. Auparavant, elle était responsable chez ING des services bancaires aux entreprises pour une région de Belgique. Du mois de mars 2017 à celui de septembre 2017 elle a occupé par intérim la position de Président Directeur Général. Elle est diplômée d'économie de l'Université de Louvain (Belgique).

▪ **Luc Dochez, administrateur**

Luc Dochez est membre du Conseil d'administration de la Société depuis 2015. Il est actuellement Venture Partner à DROIA N.V. depuis Octobre 2018. De mars 2015 à Septembre 2018, il a occupé la fonction de Directeur Général de Tusk Therapeutics N.V. et Ltd., une société se concentrant sur le développement de nouveaux produits d'immuno-oncologie, jusqu'à son rachat par Roche. M. Dochez a plus de 15 ans d'expérience dans l'industrie des biotechnologies. Il était *Chief Business Officer* et *Senior Vice-Président* du *Business Development* chez le Néerlandais Prosensa Holding N.V., une société de biotechnologie (NASDAQ : RNA) de novembre 2008 jusqu'à son acquisition récemment par Biomarin Pharmaceutical Inc. en janvier 2015. À ce poste, il a joué un rôle décisif dans la signature d'un partenariat de plus de 500 millions d'euros signé avec GSK, il a également été activement impliqué dans l'introduction en bourse réussie de la société au Nasdaq et a géré l'acquisition de la société par Biomarin pour un montant de 860 millions de dollars. Précédemment, Luc a été Vice-Président *Business Development* chez TiGenix

(Euronext : TIG), *Director Business Development* chez Methexis Genomics et consultant chez Arthur D. Little. Avant de rejoindre Prosensa, il a occupé le poste de Vice-Président du *Business Development* chez TiGenix, de Directeur *Business Development* chez Methexis Genomics, et de consultant chez Arthur D. Little. M. Dochez est administrateur de Pharvaris BV, une société néerlandaise se concentrant sur les maladies rares, ainsi que de Bioncotech Therapeutics SL, une société espagnole dans le domaine de l'oncologie. Il occupe la fonction de conseiller pour EverImmune SA, une société française dans le domaine des microbiomes, et est membre expert du Comité d'Investissement de QBIC II, fonds d'investissement belge. Il est titulaire d'un Doctorat en Pharmacie, d'un diplôme d'économie de l'Université de Louvain (Belgique) et d'un M.B.A. de la Vlerick Management School (Belgique).

▪ **Allene M. Diaz, administrateur**

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

significative dans l'industrie marketing, planification de nouveaux produits, biopharmaceutique avec une expertise planification du portefeuille, planification transversale en ventes, affaires médicales, stratégique, et accès aux marchés.

3.1.1.2.4 CONFLITS D'INTERETS POTENTIELS ET ACCORDS

Il existe des conventions apparentées décrites à la section 3.2.2 du Document de Référence.

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou devoirs des personnes composant les organes d'administration, de direction, et de la direction générale, telles que visées à la section 3.1.1.2.2 « Composition du Conseil d'administration » ci-dessus.

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

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

A la date du Document de Référence, il n'existe aucun contrat de service liant les membres du Conseil d'administration à la Société ou à sa filiale, ERYTECH Pharma, Inc. Les deux directeurs généraux délégués, M. Eric SOYER et M. Jérôme BAILLY, ont un contrat de travail avec la Société pour les activités opérationnelles indépendantes de leur mandat social.

3.1.1.2.5 FONCTIONNEMENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

3.1.1.2.5.1 CONDITIONS DE PREPARATION ET D'ORGANISATION DES TRAVAUX DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

La dernière mise à jour du règlement intérieur adopté par le Conseil d'administration lors de sa séance du 6 mai 2013 est en date du 6 novembre 2017. Ce règlement intérieur est disponible pour consultation sur le site internet de la Société. Il précise, notamment, le rôle et la composition du Conseil, les principes de conduite et les obligations des membres du Conseil d'administration de la Société et les modalités du fonctionnement du Conseil d'administration et des comités, les règles de détermination de la rémunération de leurs membres. Chaque membre du Conseil d'administration s'engage à consacrer à ses fonctions le temps et l'attention nécessaires. Il informe le Conseil des situations de conflit d'intérêt auxquelles il pourrait se trouver confronté. En outre, le règlement intérieur rappelle la réglementation relative à la diffusion et à l'utilisation d'informations privilégiées en vigueur et précise que ses membres doivent s'abstenir d'effectuer des opérations sur les titres de la Société lorsqu'ils disposent d'informations privilégiées. Chaque membre du Conseil d'administration est tenu de déclarer à la Société, à l'AMF et auprès de la SEC les opérations sur les titres de la Société qu'il effectue directement ou indirectement.

3.1.1.2.5.1.1 COMPOSITION DU CONSEIL

Se référer également à la section 3.1.1.2.2.2 du Document de Référence « Composition du Conseil d'administration ».

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

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

Conformément au Code Middenext, le Conseil d'administration comprend six administrateurs indépendants.

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

- Ne pas être salarié ou mandataire social dirigeant de la Société, ou d'une société de son groupe, et ne pas l'avoir été au cours des cinq dernières années.
- Ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relation d'affaires significative avec la société ou son groupe (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, etc.).
- Ne pas être actionnaire de référence de la Société ou détenir un pourcentage de droit de vote significatif ;
- Ne pas avoir de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence.
- Ne pas avoir été commissaire aux comptes de la Société au cours des six dernières années.

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

Lors de l'Assemblée Générale Mixte de la Société du 28 juin 2018, le montant global annuel des jetons de présence alloués aux administrateurs a été fixé à 280 000 euros et ce, pour l'exercice en cours.

Les Conseils d'administration du 22 juin 2018 et du 6 janvier 2019 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 2018, conformément aux recommandations du Comité des Rémunérations et Nominations.

3.1.1.2.5.1.2 FREQUENCE DES REUNIONS

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



Le nombre de réunion du Conseil d'administration au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2018 est conforme à la recommandation du Code Middenext qui prévoit un minimum de quatre réunions annuelles.

L'ordre du jour des réunions du Conseil d'administration au cours de cet exercice figure ci-après au paragraphe 6.

Le taux de présence des membres du Conseil d'administration au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2018 a été de 95 % (le taux était de 92 % au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2017).

3.1.1.2.5.1.3 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.

3.1.1.2.5.1.4 INFORMATION DES ADMINISTRATEURS

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

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

3.1.1.2.5.1.5 TENUE DES REUNIONS

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.

3.1.1.2.5.1.6 DECISIONS ADOPTEES

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

- La définition des objectifs annuels de la Société
- Les conditions de rémunérations des dirigeants ;
- L'approbation du budget annuel ;
- Les comptes annuels/semestriels et le rapport financier annuel/semestriel.

3.1.1.2.5.1.7 PROCES-VERBAUX DES REUNIONS

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.

3.1.1.2.5.1.8 PLAN DE SUCCESSION DU DIRIGEANT

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

3.1.1.2.5.2 LES COMITES SPECIALISES

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

Dans ce cadre, ont été constitués, en 2008, un Comité d'audit, et un Comité des Rémunérations et Nominations et en mars 2017 un Comité de Stratégie Clinique pour assister le Conseil de Surveillance puis le Conseil d'administration, dans sa réflexion et ses décisions. Ces comités sont décrits dans le règlement intérieur dont la dernière mise à jour date du Conseil d'administration du 6 novembre 2017.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Confidentialité :

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

3.1.1.2.5.2.1 COMITE 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 2018 le Comité d'audit s'est réuni cinq fois le 9 mars, le 12 avril, le 11 mai, le 6 septembre et le 9 novembre.

La mission du Comité d'audit est d'évaluer en permanence l'existence et l'efficacité des procédures de contrôle financier et de contrôle des risques de la Société. Le Conseil d'administration a spécifiquement assigné les fonctions suivantes au Comité d'audit :

- l'examen des états financiers consolidés et des comptes sociaux annuels et semestriels ;
- la validation de la pertinence des choix et méthodes comptables de la Société ;
- la vérification de la pertinence des informations financières publiées par la Société ;
- la garantie de la mise en place des procédures de contrôle interne ;
- la vérification du bon fonctionnement du contrôle interne avec le concours de l'audit qualité interne ;

- l'examen du programme des travaux des audits internes et externes ;
- l'examen de tout sujet susceptible d'avoir une incidence significative, financière et comptable ;
- l'examen de l'état des contentieux importants ;
- l'examen des risques et engagements hors bilan ;
- l'examen de la pertinence des procédures de suivi des risques ;
- l'établissement et la supervision des procédures pour le traitement des plaintes ou des observations identifiant les préoccupations concernant la comptabilité, les contrôles comptables internes ou les questions d'audit ;
- l'examen des conventions réglementées ;
- le pilotage de la sélection des Commissaires aux comptes, leur rémunération et la garantie de leur indépendance ;
- la garantie de la bonne exécution de la mission des Commissaires aux comptes ;
- la fixation des règles de recours aux Commissaires aux comptes pour les travaux autres que le contrôle des comptes et la vérification de leur bonne exécution.

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

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

- Madame Hilde WINDELS, Présidente et membre indépendant ;
- La société GALENOS, représentée par Monsieur Sven ANDREASSON membre indépendant (voir également la section 3.1.1.2.5.1 ci-dessus) ;
- Monsieur Philippe ARCHINARD, membre indépendant ;
- Monsieur Luc DOCHEZ, membre indépendant.

L'expérience des membres du Comité d'audit est présentée dans la section 3.1.1.2.3 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 2018 ;
- Les comptes semestriels et le rapport financier semestriel.

3.1.1.2.5.2.2 COMITE DES REMUNERATIONS ET NOMINATIONS

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

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

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2018, le Comité des Rémunérations et Nominations s'est réuni cinq fois le 3 janvier, le 9 mars, le 21 juin, le 6 septembre et le 26 octobre.

L'expérience des membres du Comité des Rémunérations et Nominations est présentée dans la section 3.1.1.2.3 du Document de Référence.

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

- Formuler des recommandations et propositions concernant (i) les différents éléments de la rémunération, des régimes de retraite et d'assurance santé des dirigeants et administrateurs, (ii)

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

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

Parmi les points abordés lors de ces réunions :

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

3.1.1.2.5.2.3 COMITE DE STRATEGIE CLINIQUE

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

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

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2018, le Comité de Stratégie Clinique s'est réuni sept fois le 7 janvier, 9 mars, 8 mai, 21 juin, 6 septembre, 24 octobre et le 6 novembre 2018.

L'expérience des membres du Comité de Stratégie Clinique est présentée dans la section 3.1.1.2.3 du Document de Référence.

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

Le Comité de Stratégie Clinique exerce notamment les missions suivantes :

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

3.1.1.2.5.3 EVALUATION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE SES COMITES

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 6 janvier 2019, le Président a invité les membres du Comité des Rémunérations et Nominations à émettre un avis motivé sur ces sujets en complétant un questionnaire. Les réponses aux questionnaires ont été compilées par le Comité des Rémunérations et Nominations. Sur la base de cette compilation, les administrateurs se sont exprimés le 8 mars 2019. Parmi les pistes d'amélioration, a été confirmé la nécessité de proposer la nomination d'un Président du Conseil d'Administration non exécutif et ont été proposés de plus limiter les discussions sur les sujets cliniques en continuant de fournir les informations supports en amont de la réunion et de reconsidérer la durée des réunions en s'assurant que suffisamment de temps

est consacré à tous les points de l'ordre du jour Eléments relatifs à la gouvernance ayant une influence sur la structure actionnariale de la Société

3.1.1.2.6 MODALITES DE PARTICIPATION A L'ASSEMBLEE GENERALE DES ACTIONNAIRES OU DISPOSITIONS DES STATUTS QUI PREVOIENT CES MODALITES

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

3.1.1.2.7 INFORMATIONS RELATIVES AUX ELEMENTS SUSCEPTIBLES D'AVOIR UNE INCIDENCE EN CAS D'OFFRE PUBLIQUE

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

- **La structure du capital de la Société :** voir la section 4 du Document de Référence
- Les restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses portées à la connaissance de la Société en application de l'article L. 233-11 du Code de commerce : voir la section 4.3 du Document de Référence
- Les participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du Code de commerce : voir la section 4 du Document de Référence
- La liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci : néant
- Les mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier : néant
- Les accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions aux transferts d'actions et à l'exercice des droits de vote : néant
- Les règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du Conseil d'administration ainsi qu'à la modification des statuts : les règles applicables en cette matière sont statutaires et sont conformes à la loi.
- **Les pouvoirs du Conseil d'administration, en particulier l'émission ou le rachat d'actions :** l'Assemblée Générale de la Société du 27 juin 2017 a autorisé le Conseil d'administration à :
- émettre des actions par voie d'augmentations de capital en application des résolutions n° 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 et 32 de l'Assemblée Générale Mixte du 27 juin 2017 (*voir la section 3.1.1.2.8 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 4.6.4 du Document de Référence*).

Les accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société :

- les caractéristiques des plans de BSA, BSPCE, et de Stock-Options contiennent des modalités d'exercice anticipé, sous certaines conditions, en cas de changement de contrôle de la Société ;
- le remboursement anticipé de l'Avance Remboursable du projet TEDAC pourra être exigé par OSEO, notamment dans l'hypothèse d'une cession de contrôle de la Société ;
- la résiliation anticipée de l'accord avec Teva pourra être demandée par une partie dans l'hypothèse d'une cession de contrôle de l'autre partie ;
- voir également la section ci-dessous concernant les indemnités en cas de changement de contrôle pour les dirigeants mandataires sociaux et les salariés ;
- les accords prévoyant des indemnités pour les membres du Conseil d'administration ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle ou sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique.

Conformément à la loi « TEPA » et au Code de gouvernement d'entreprise Middledent, 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, étant précisé que cette indemnité sera versée par :
 - la Société en cas de décision de révocation ou d'expiration du mandat de M. Gil Beyen au sein de la Société ;
 - ERYTECH Pharma Inc. en cas de décision de révocation ou d'expiration du mandat de M. Gil Beyen au sein d'ERYTECH Pharma Inc. (*se référer à la Section 3.1.2 du Document de Référence*).
- qu'en cas de licenciement de Monsieur Jérôme Bailly pour quelque motif que soit, sauf faute grave ou lourde, l'intéressé pourra prétendre à une indemnité de licenciement égale à 6 mois de salaire fixe, augmentée de trois mois de salaire fixe supplémentaire par année de présence dans l'entreprise, dans la limite de 12 mois de salaire fixe, et sous réserve de dispositions conventionnelles plus favorables.

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

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

Le dit intéressé pourra prétendre à une indemnité forfaitaire égale à 12 fois sa rémunération mensuelle moyenne calculée sur la base des rémunérations perçues (rémunération variable comprise) pendant les 12 mois précédents son départ étant précisé que cette indemnité sera versée par :

- la Société en cas de décision de révocation ou de démission du mandat de M. Gil Beyen au sein de la Société ;
- ERYTECH Pharma Inc. en cas de décision de révocation ou de démission du mandat de M. Gil Beyen au sein d'ERYTECH Pharma Inc..

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

Le Conseil d'administration a décidé que le versement des indemnités de départ et des indemnités en cas de changement de contrôle était subordonné au respect, dûment constaté par le Conseil

d'administration au moment où après la cessation des fonctions, de conditions liées aux performances de l'intéressé appréciées au regard de celles de la Société, définies à ce jour comme suit :

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

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

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

3.1.1.2.8 TABLEAU RECAPITULATIF DES DELEGATIONS EN COURS DE VALIDITE ACCORDEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE EN MATIERE D'AUGMENTATION DE CAPITAL

L'Assemblée Générale des actionnaires en date du 28 juin 2018 a délégué au Conseil d'administration de la Société, la compétence à l'effet d'émettre des titres dans les proportions et pour les montants résumés dans le tableau page suivante.

Date de l'Assemblée Générale	Nature de l'autorisation	Montant maximum nominal de l'augmentation de capital ou de l'émission de valeurs	Plafond cumulé	Durée	Utilisation	Montant maximal nominal restant
28/06/2018	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (résolution n°31)	1 300 000 €	1 300 000 €* 150 000 000 € (titres de créances)	26 mois soit jusqu'au 28/08/2020	Néant	1 300 000 € 1 30 000 000 € (titres de créances)
28/06/2018	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires avec suppression du droit préférentiel de souscription dans le cadre d'une offre au public (résolution n°32)	1 000 000 € *		26 mois soit jusqu'au 28/08/2020	Néant	1 000 000 € 100 000 000 € (titres de créances)
28/06/2018	Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires avec suppression du droit préférentiel de souscription dans le cadre d'offres visées à l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier (résolution n°33)	20 % du capital social par an au moment de l'émission dans la limite de 1 000 000€*)		26 mois soit jusqu'au 28/08/2020	Néant	20 % du capital social par an au moment de l'émission dans la limite de 1 000 000€)
28/06/2018	Autorisation de fixer le prix, en cas d'émission avec suppression du droit préférentiel de souscription, d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires (résolution n°34)	(10 % du capital social par période de 12 mois au moment de l'émission)		26 mois soit jusqu'au 28/08/2020		10 % du capital social
28/06/2018	Autorisation d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans suppression du droit préférentiel de souscription (résolution n°35)	15 % de l'émission initiale Dans la limite du plafond prévu dans la résolution en application de laquelle l'émission est décidée		26 mois soit jusqu'au 28/08/2020	N/A	N/A
28/06/2018	Augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de personnes (résolution n°36)	1 000 000 €*		18 mois soit jusqu'au 28/12/2019	Néant	100 000 000 €

(Suite du tableau page suivante)

Date de l'Assemblée Générale	Nature de l'autorisation	Montant maximum nominal de l'augmentation de capital ou de l'émission de valeurs	Plafond cumulé	Durée	Utilisation	Montant maximal nominal restant
28/06/2018	Emission d'actions ordinaires et de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre par la Société, en cas d'offre publique d'échange initiée par la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription (résolution n°37)	1 000 000 €*		26 mois soit jusqu'au 28/08/2020	Néant	1 000 000 €
28/06/2018	Emission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre, en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la société et constitués de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital (résolution n°38)	10 % du capital dans la limite de 100 000 000 €*		26 mois soit jusqu'au 28/08/2020	Néant	100 000 000 €
28/06/2018	Augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes (résolution n°39)	1 300 000 €**		26 mois soit jusqu'au 28/08/2020	Néant	1 300 000 €
28/06/2018	Autorisation à l'effet de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription, en faveur de mandataires sociaux ou de salariés de la Société ou du groupe ERYTECH (résolution n°41)	150 000 actions (15 000€)	325 000 actions (32 500 €)	38 mois soit jusqu'au 28/08/2021	36.150 actions (3 615 €) le 06/01/2019	113.850 actions (11 385 €),
28/06/2018	Autorisation à l'effet de consentir des options de souscription et/ou d'achat d'actions, aux mandataires sociaux et salariés de la Société ou du groupe ERYTECH (résolution n°42)	300 000 actions (30 000€)		38 mois soit jusqu'au 28/08/2021	24.000 options (2 400 €) le 07/09/2018 38.025 options (3 802,5€) le 06/01/2019	237.975 options (23 797,5€)
28/06/2018	Autorisation à l'effet d'émettre des bons de souscription d'actions autonomes avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit des mandataires sociaux et salariés de la Société ou du groupe ERYTECH (résolution n°43)	50 000 actions (5 000€)		18 mois soit jusqu'au 28/12/2019	Néant	Néant

* Plafond de 1 000 000 euros commun aux 32^{ème} à 38^{ème} résolutions de l'Assemblée générale du 28 juin 2018.

** Plafond indépendant du plafond global de 1 300 000 euros applicables aux autres délégations financières.

Utilisation de ces délégations depuis le 1^{er} janvier 2019 :

Utilisation des délégations conférées par l'Assemblée Générale du 28 juin 2018

Plan d'actionnariat 2018

En vertu des délégations de compétence consenties par l'Assemblée Générale du 28 juin 2018 dans ses 41^{ème} à 42^{ème} résolutions :

- Le Conseil d'administration a attribué 24 000 options à un salarié dirigeant le 07 septembre 2018.
- Le Président Directeur Général a attribué :
 - 38 025 options à des salariés du Groupe le 06 janvier 2019 ;
 - 36 150 actions gratuites aux salariés de la Société le 06 janvier 2019.

3.1.2 REMUNERATIONS ET AVANTAGES

3.1.2.1 REMUNERATIONS ET AVANTAGES EN NATURE VERSES OU ATTRIBUES POUR LE DERNIER EXERCICE CLOS AUX MANDATAIRES SOCIAUX

Conformément à l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables aux dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018 ont été initialement approuvés par l'Assemblée générale du 28 juin 2018 dans sa 25^{ème} résolution.

3.1.2.1.1 ÉLÉMENTS DE REMUNERATION VERSES OU ATTRIBUES ET AVANTAGES EN NATURE OCTROYES AU COURS DE L'EXERCICE CLOS AU 31 DECEMBRE 2018 AUX MANDATAIRES SOCIAUX

Conformément à l'article L. 225-37-3 alinéa 2, cette section décrit notamment les éléments fixes, variables et exceptionnels composant les rémunérations et avantages versés ou attribués en 2018 au Président Directeur Général et au Directeur Général Délégué ainsi que les critères en application desquels ils ont été calculés ou les circonstances à la suite desquelles ils ont été attribués.

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

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

	Exercice 2017	Exercice 2018
Gil BEYEN – Président Directeur Général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	449 658 €	456 423 €
Valorisation des options et bons attribués au cours de l'exercice (détaillés aux tableaux 4 et 8)	- €	- €
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)	195 000 €	200 250 €
TOTAL	644 658 €	656 673 €
Jérôme BAILLY – Directeur Général Délégué⁽¹⁾		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	223 144 €	234 282 €
Valorisation des options et bons attribués au cours de l'exercice (détaillés aux tableaux 4 et 8)	- €	- €
Valorisation des actions attribuées gratuitement au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)	97 500 €	100 125 €
TOTAL	320 644 €	334 407 €

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

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

	Exercice 2017		Exercice 2018	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Gil BEYEN – Président Directeur Général				
Rémunération fixe ⁽¹⁾	276 000 €	276 000 €	345 000 €	345 000 €
Rémunération variable ⁽¹⁾⁽²⁾	138 000 €	41 400 €	103 500 €	138 000 €
Rémunération exceptionnelle ⁽¹⁾⁽⁴⁾	27 600 €	- €	- €	27 600 €
Jetons de présence	- €	- €	- €	- €
Avantages en nature ⁽³⁾	8 058 €	8 058 €	7 923 €	7 923 €
TOTAL	449 658 €	325 458 €	456 423 €	352 923 €
Jérôme BAILLY - Directeur Général Délégué⁽⁶⁾				
Rémunération fixe ⁽¹⁾	160 366 €	160 366 €	168 024 €	168 024 €
Rémunération variable ⁽¹⁾⁽²⁾	39 999 €	18 850 €	36 795 €	38 400 €
Rémunération exceptionnelle ⁽¹⁾⁽⁴⁾	- €	- €	- €	- €
Jetons de présence	- €	- €	- €	- €
Avantages en nature ⁽³⁾	4 233 €	4 233 €	3 834 €	3 834 €
Indemnité de départ à la retraite ⁽⁵⁾	18 546 €	- €	25 629 €	- €
TOTAL	223 144 €	183 449 €	234 282 €	210 258 €

(1) Rémunération brute avant taxes

(2) Rémunérations variables fixées par le Comité des Rémunérations et sur la base de l'atteinte d'objectifs stratégiques relatifs à (i) l'avancement des études cliniques avec eryaspase, (ii) la progression des autres programmes de développement et (iii) l'organisation et la sécurisation de financements additionnels

(3) Avantages en nature correspondant à des locations de véhicules.

(4) Rémunération exceptionnelle décidée par le Conseil d'administration du 7 janvier 2018, sur recommandation du Comité des Rémunérations, suite à la cotation de la Société sur le *Nasdaq Stock Exchange* et l'évolution générale de la Société. Cette rémunération correspond à 20% de la rémunération variable.

(5) Montant reflétant la variation de la provision pour indemnité de retraite. Cette montant serait à verser par la Société lors du départ en retraite, dans le cadre du contrat de travail de Jérôme Bailly, et ce conformément au Code du travail français.

(6) Montants à titre purement indicatifs dans la mesure où les éléments composant la rémunération de Jérôme Bailly sont liés à son contrat de travail et non à son mandat de Directeur Général Délégué.

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

	Exercice 2017	Exercice 2018
Luc DOCHEZ		
Jetons de présence	32 500 €	37 000 €
Autres rémunérations ⁽¹⁾	68 120 €	50 040 €
GALENOS sprl		
Jetons de présence	42 500 €	38 500 €
Autres rémunérations ⁽¹⁾	68 120 €	50 040 €
Philippe ARCHINARD		
Jetons de présence	37 000 €	48 500 €
Autres rémunérations ⁽¹⁾	68 120 €	50 040 €
Martine ORTIN GEORGE		
Jetons de présence	42 000 €	43 500 €
Autres rémunérations ⁽¹⁾	68 120 €	50 040 €
BVBA Hilde WINDELS		
Jetons de présence	33 000 €	29 500 €
Autres rémunérations ⁽¹⁾	68 120 €	50 040 €
Allene Maria DIAZ		
Jetons de présence	41 500 €	43 500 €
Autres rémunérations ⁽¹⁾⁽²⁾	111 700 €	50 040 €
TOTAL	680 800 €	540 740 €

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

(2) Ce montant n'inclut pas les frais de consultants à hauteur de 8 000 € versés en 2017 pour des prestations effectuées au cours de l'exercice 2016.

Tableau n° 4 : Options de souscription ou d'achat d'actions et instruments financiers attribués durant l'exercice 2018 à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur et par toute société du groupe

Non applicable.

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

Aucun bon ou option n'a été exercé par un dirigeant mandataire social durant l'exercice 2018.

Tableau n° 6 : Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social durant l'exercice 2018

Actions attribuées gratuitement par l'assemblée générale des actionnaires durant l'exercice à chaque mandataire social par l'émetteur et par toute société du groupe (liste nominative)	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant l'exercice	Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de Performance
Gil Beyen	N° : AGA ₂₀₁₆ Date : 24 juin 2016 Date d'attribution : 7 janvier 2018	27 000 actions divisé en trois tranches de 9 000 actions chacune	200 250 € selon la méthode de valorisation de Monte-Carlo	Tranche 1 : 07/01/2019 Tranche 2 : 07/01/2020 Tranche 3 : 07/01/2021	Tranche 1 : 07/01/2020 Tranche 2 : 07/01/2020 Tranche 3 : 07/01/2021	Objectif de performance basé sur la progression du cours de l'action de la Société entre la date d'attribution et la date d'acquisition
Jérôme BAILLY ⁽¹⁾	N° : AGA ₂₀₁₆ Date : 24 juin 2016 Date d'attribution : 7 janvier 2018	13 500 actions divisé en trois tranches de 4 500 actions chacune	100 125 € selon la méthode de valorisation de Monte-Carlo	Tranche 1 : 07/01/2019 Tranche 2 : 07/01/2020 Tranche 3 : 07/01/2021	Tranche 1 : 07/01/2020 Tranche 2 : 07/01/2020 Tranche 3 : 07/01/2021	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		40 500 divisées en trois tranches de 13 500 actions chacune				

(1) Les actions gratuites attribuées aux Directeurs Généraux Délégués sont indiquées à titre purement informatif dans la mesure où elles ont été attribuées au titre de leur contrat de travail et non de leur mandat de Directeur Général Délégué.

Tableau n° 7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque mandataire social durant l'exercice 2018

Non applicable

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

Les tableaux ci-dessous sont présentés au 31 décembre 2018.

Types de titres	BSPCE ₂₀₁₂ ⁽¹⁾	BSPCE ₂₀₁₄ ⁽²⁾	BSA ₂₀₁₂ ⁽¹⁾	BSA ₂₀₁₄ ⁽²⁾	BSA ₂₀₁₆ ⁽⁴⁾		BSA ₂₀₁₇ ⁽⁴⁾	
					BSA ₂₀₁₆₋₀₃₁₀₁₆	BSA ₂₀₁₆₋₀₈₀₁₁₇	BSA ₂₀₁₇₋₂₇₀₆₁₇	BSA ₂₀₁₇₋₀₁₀₇₁₈
Nombre de titres que la société est autorisée à émettre	33 787	19 500	11 263	3 000	60 000		100 000	
Nombre maximal de titres attribués non encore exercés ou non encore acquis	16 976	16 910	4 018	2 900	45 000	15 000	55 000	40 500
Nombre de titres attribués	33 787	18 410 ⁽³⁾	10 760	3 000	45 000	15 000	55 000	40 500
Date de l'Assemblée Générale	21-mai-12	02-avr-13	21-mai-12	02-avr-13	24-juin-16		27-juin-17	
Date d'attribution (Conseil d'administration ou décision du Président Directeur Général)	31-mai-12 18-juil.-13 17-juil.-14	22-janv.-14 23-juin-15 6-mai-16	31-mai-12 3-août-12 18-juil.-13 17-juil.-14 29-avr.-15 31-août-15	4-déc.-14 23-juin-15	03-oct.-16	08-janv.-17	27-juin-17	07-janv.-2018
Prix de souscription des titres	0.00 euro							
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	7,362 euros	12,25 euros	7,362 euros	12,25 euros	18,52 euros	13,60 euros	26,47 euros	18,00 euros
Date limite d'exercice des titres	20-mai-20	22-janv-24	20-mai-20	22-janv-24	03-oct-21	08-janv-22	27-juin-22	07-janv.-2023
Parité	1 bon pour 10 actions		1 bon pour 10 actions		1 bon pour 1 action			
Nombre d'actions émises ou acquises	168 110	15 000	67 420	1 000	-	-	-	-
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être émises relatives aux bons attribués non exercés* ou aux actions non encore acquises	169 760	169 100	40 180	29 000	45 000	15 000	55 000	40 500
<i>Dont le</i>								

nombre maximal d'actions pouvant être exercés par :	Jérôme BAILLY	3 000	24 000	-	-	-	-	-	
	Gil BEYEN	78 630	60 000	-	-	-	-	-	
	Philippe ARCHINARD					9 000	9 500	6 750	
	BVBA Hilde WINDELS, représentée par Hilde Windels			12 170		9 000	9 500	6 750	
	Allene DIAZ						15 000	7 500	6 750
	Luc DOCHEZ			8 670		9 000		9 500	6 750
	GALENOS, représentée par Sven Andréasson			7 170		9 000		9 500	6 750
	Martine GEORGE			12 170		9 000		9 500	6 750
Dilution maximale en actions et % issue de l'exercice des bons	338 860 actions soit une dilution maximale d'environ 1,89 %			224 680 actions soit une dilution maximale d'environ 1,25 %					

- (1) Conditions générales d'exercice : En cas de survivance d'une opération ferme et définitive de première cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché boursier réglementé ou non, français ou de l'Union européenne ou une bourse de valeurs étrangères, les titulaires de bons ne pourront exercer leurs bons : i. qu'en une seule fois ou ii. en plusieurs fois dans les limites de deux fois par an et d'au moins 100 bons. En cas de survivance de l'une des opérations suivantes : i. acceptation par les actionnaires représentant soixante-six virgule soixante-sept pour cent (66,67%) au moins des titres composant le capital de la Société d'une offre ferme et définitive de rachat portant sur le contrôle (au sens de l'article L.233-3 du Code de commerce) de la Société ; ii. la conclusion d'un traité de fusion prévoyant l'absorption de la Société ; les titulaires de bons pourront exercer la totalité de leurs bons. Les titres auxquels les bons donneront droit sont des actions ordinaires. Chaque bon donnera droit à dix (10) actions du capital social de la Société. Les actions nouvelles résultant de l'exercice des BSPCE feront l'objet de demandes périodiques d'admission aux négociations sur le marché réglementé NYSE Euronext.
- (2) Conditions générales d'exercice : Les BSPCE₂₀₁₄ pourront être exercés en une seule fois ou ; sauf en cas d'opération de M&A, au maximum quatre (4) fois par an, et pour l'exercice d'un minimum de cinquante (50) BSPCE₂₀₁₄. Par exception, la possibilité d'un exercice anticipé a été prévu en cas de (i) changement de contrôle au sens de l'article L. 233-3, 1° du Code de commerce ou de (ii) fusion-absorption de la Société, et ce, sans condition de seuil minimum, ni de fréquence. Les titres auxquels les bons donneront droit sont des actions ordinaires. Chaque bon donnera droit à dix (10) actions du capital social de la Société. Les actions nouvelles résultant de l'exercice des BSPCE feront l'objet de demandes périodiques d'admission aux négociations sur le marché réglementé NYSE Euronext.
- (3) 1 090 BSPCE₂₀₁₄ sont caducs suite à la démission d'un mandataire social et d'un ancien employé.
- (4) Conditions générales d'exercice : Le titulaire doit (i) soit exercer une fonction de mandataire social non soumis au régime fiscal et social des salariés de la Société ou de l'une de ses filiales, (ii) soit exercer une fonction de membre de tout comité spécifique créé par le Conseil d'administration de la Société ou de l'une de ses filiales et ne soit pas salarié de la Société ou de l'une de ses filiales par ailleurs ou (iii) soit être lié par un contrat de consultant conclu avec la Société ou l'une de ses filiales, au jour de l'exercice des bons. Les BSA₂₀₁₆₋₁₀₀₃₂₀₁₆ sont exerçables en deux tranches de douze mois alors que les BSA₂₀₁₆₋₀₁₀₇₂₀₁₇ le sont en trois tranches. Les BSA₂₀₁₇ sont exerçables en trois tranches de douze mois.

Types de titres	SOP2016 ⁽¹⁾				SOP2017 ⁽¹⁾		SOP2018 ⁽¹⁾
	SOP2016-031016	SOP2016-080117	SOP2016-270617	SOP2016-031017	SOP2017-270617	SOP2017-070118	SOP2018-090718
Nombre de titres que la société est autorisée à émettre	250 000 ⁽²⁾				300 000 ⁽²⁾		300 000
Nombre maximal de titres attribués non encore exercés ou non encore acquis	44 499	3 000	18 000	30 000	22 200	97 203	24 000
Nombre de titres attribués	44 499	3 000	18 000	30 000	22 200	97 203	24 000
Date de l'Assemblée Générale	24-juin-16				27-juin-17		28-juin-2018
Date d'attribution (Conseil d'administration ou décision du Président Directeur Général)	03-oct.-16	08-janv.-17	27-juin-17	03-oct.-17	27-juin-17	07-janv.-18	07-sept.-18
Prix de souscription des titres	0,00 euro						
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	18,52 euros	15,65 euros	26,47 euros	23,59 euros	26,47 euros	18,00 euros	9,26 euros
Date limite d'exercice des titres	03-oct-26	08-janv-27	27-juin-27	03-oct-27	27-juin-27	07-janv.-28	07-sept.-28
Parité	1 option pour 1 action						
Nombre d'actions émises ou acquises	-	-	-	-	-	-	-
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être émises relatives aux options attribuées non exercées ⁽³⁾	30 999	0	18 000	18 000	15 600	77 964	24 000
<i>Jérôme BAILLY</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Gil BEYEN</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Autres mandataires sociaux</i>	-	-	-	-	-	-	-
Dilution maximale en actions et % issue de l'exercice des options	184 563 actions soit une dilution maximale d'environ 1,03 %						

(1) Conditions générales d'exercice : Le titulaire doit (i) soit exercer une fonction de mandataire social non soumis au régime fiscal et social des salariés de la Société ou de l'une de ses filiales, (ii) soit exercer une fonction de membre de tout comité spécifique créé par le Conseil d'administration de la Société ou de l'une de ses filiales et ne soit pas

salarié de la Société ou de l'une de ses filiales par ailleurs ou (iii) soit être lié par un contrat de consultant conclu avec la Société ou l'une de ses filiales, au jour de l'exercice des options. Les options peuvent être exercées pour deux tiers deux ans après leur attribution et pour en totalité trois ans après leur attribution.

(2) Le plafond commun pour les BSA₂₀₁₈, les AGA₂₀₁₈ et les SOP₂₀₁₈ est de 325 000 titres. Le plafond commun pour les BSA₂₀₁₇, les AGA₂₀₁₇ et les SOP₂₀₁₇ est de 420 000 titres. Le plafond commun pour les BSA₂₀₁₆, AGA₂₀₁₆ et les SOP₂₀₁₆ est de 350 000 titres.

(3) Certaines options sont devenues caduques suite au départ de salariés.

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

Options de souscription ou d'achat d'actions et bons consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers	Nombre total d'options et bons attribués/d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré	Plan S.OP2017-010718	Plan S.OP2018-090718
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)	115 125	N/A	30 000	18 000
Options et bons détenus sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levés, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options et de bons ainsi achetés ou souscrits est le plus élevé (information globale)	Aucunes options ni bons n'ont été levés durant l'exercice clos le 31 décembre 2018.			

Tableau n° 10 : Historique des attributions gratuites d'actions au 31 décembre 2018

	Plan « AGA ₂₀₁₆ »					Plan « AGA ₂₀₁₇ »	
	AGA ₂₀₁₆₋₀₃₁₀₁₆	AGA ₂₀₁₆₋₀₁₀₈₁₇	AGA ₂₀₁₆₋₀₆₂₇₁₇	AGA ₂₀₁₆₋₁₀₀₃₁₇	AGA ₂₀₁₆₋₀₁₀₇₁₈	AGA ₂₀₁₇₋₀₆₂₇₁₇	AGA ₂₀₁₇₋₀₁₀₇₁₈
Date d'assemblée	Assemblée Générale Mixte du 24 juin 2016					Assemblée Générale Mixte du 27 juin 2017	
Date du Conseil d'administration	Conseil d'administration et décision du Président Directeur Général du 3 octobre 2016	Conseil d'administration et décision du Président Directeur Général du 8 janvier 2017	Conseil d'administration et décision du Président Directeur Général du 27 juin 2017	Décision du Président Directeur Général du 03 octobre 2017	Conseil d'administration du 07 janvier 2018	Conseil d'administration et décision du Président Directeur Général du 27 juin 2017	Conseil d'administration et décision du Président Directeur Général du 07 janvier 2018
Nombre total d'actions attribuées gratuitement dont le nombre attribué aux mandataires sociaux	111 261	15 000	8 652	16 650	40 500	74 475	113 940
<i>Gil Beyen</i>	21 999	-	-	-	27 000	15 000	-
<i>Jérôme Bailly</i>	11 001	-	-	-	13 500	7 500	-
<i>Autres mandataires sociaux</i>	-	-	-	-	-	-	-
Date d'acquisition des actions ¹	Tranche 1 : 03/10/2017 Tranche 2 : 03/10/2018 Tranche 3 : 03/10/2019	Tranche 1 : 08/01/2018 Tranche 2 : 08/01/2019 Tranche 3 : 08/01/2020	Tranche 1 : 27/06/2018 Tranche 2 : 27/06/2019 Tranche 3 : 27/06/2020	Tranche 1 : 03/10/2018 Tranche 2 : 03/10/2019 Tranche 3 : 03/10/2020	Tranche 1 : 07/01/2019 Tranche 2 : 07/01/2020 Tranche 3 : 07/01/2021	Tranche 1 : 27/06/2018 Tranche 2 : 27/06/2019 Tranche 3 : 27/06/2020	Tranche 1 : 07/01/2019 Tranche 2 : 07/01/2020 Tranche 3 : 07/01/2021
Date de fin de période de conservation	Tranche 1 : 03/10/2018 Tranche 2 : 03/10/2018 Tranche 3 : 03/10/2019	Tranche 1 : 08/01/2019 Tranche 2 : 08/01/2019 Tranche 3 : 08/01/2020	Tranche 1 : 27/06/2019 Tranche 2 : 27/06/2019 Tranche 3 : 27/06/2020	Tranche 1 : 03/10/2019 Tranche 2 : 03/10/2019 Tranche 3 : 03/10/2020	Tranche 1 : 07/01/2020 Tranche 2 : 07/01/2020 Tranche 3 : 07/01/2021	Tranche 1 : 27/06/2019 Tranche 2 : 27/06/2019 Tranche 3 : 27/06/2020	Tranche 1 : 07/01/2020 Tranche 2 : 07/01/2020 Tranche 3 : 07/01/2021
Nombre d'actions souscrites ² au 31 décembre 2018	7 574	2 476	0	0	0	0	0
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques	10 681	0	1 302	750	0	6 225	9 450
Actions attribuées gratuitement restantes en fin d'exercice ³	93 006	12 524	7 350	15 900	40 500	68 250	104 490
Dilution maximale en actions et % issu de l'acquisition des actions	342 020 soit une dilution maximale d'environ 1,91%						

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

(2) Actions attribuées, souscrites et acquises.

(3) Correspond aux actions gratuites attribuées moins les actions définitivement acquises moins les actions caduques à la suite du départ de plusieurs salariés.

3.1.2.1.2 *ENGAGEMENTS DE TOUTE NATURE PRIS PAR LA SOCIETE AU BENEFICE DES MANDATAIRES SOCIAUX*

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

Dirigeants Mandataires Sociaux	Contrat de Travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions		Indemnité relatives à une clause de non concurrence		Assistance fiscale		Convention de formation	
	Oui ⁽¹⁾	Non	Oui ⁽²⁾	Non	Oui ⁽³⁾	Non	Oui ⁽⁴⁾	Non	Oui	Non	Oui	Non
Gil BEYEN Président Directeur Général Début de mandat : avril 2013 Fin de mandat : AGO 2019		X	X		X			X	X			X
Jérôme BAILLY Directeur Général Délégué Début de mandat : décembre 2012 Fin de mandat : AGO 2019	X		X		X		X			X	X	

(1) M. Jérôme Bailly et M. Eric Soyer bénéficiaient d'un contrat de travail avant leur première nomination en qualité de mandataire social. Il a été considéré par le Conseil d'administration de maintenir ces contrats de travail après les dites-nominations dans la mesure où ces contrats couvrent des missions distinctes de leurs mandats.

(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 à 65 ans (hors option) au 22 mars 2019 pour :

- Jérôme Bailly : 14 K€
- Eric Soyer : 6 K€
- Gil Beyen : 5 K€

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

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

Par ailleurs, les dirigeants mandataires sociaux bénéficient également d'un régime complémentaire de frais de santé et de prévoyance et de l'intéressement (voir également la section 3.2.2 du Document de Référence).

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

La Société a provisionné une somme de 26 K€ aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux et/ou dirigeants mandataires sociaux qui n'ont pas bénéficié de prime de départ ou d'arrivée au sein de la Société (se référer au rapport spécial des commissaires aux comptes portant sur les conventions réglementées et notamment les indemnités prévues pour les dirigeants mandataires sociaux).

3.1.2.1.3 *APPROBATION DES ELEMENTS DE REMUNERATION VERSES OU ATTRIBUES AUX DIRIGEANTS MANDATAIRES SOCIAUX PAR L'ASSEMBLEE GENERALE ORDINAIRE DU 22 JUIN 2018*

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-100 du Code de commerce, les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages en nature de toute nature versés ou attribués au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018 à Gil Beyen seront soumis au vote de l'assemblée générale ordinaire du 21 juin 2019.

Chapitre 3. Gouvernement d'entreprise

Le versement des éléments de rémunération variables et exceptionnels attribués au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018 à Gil Beyen est conditionné, conformément à l'article L. 225-37-2, à l'approbation par la prochaine assemblée générale ordinaire des éléments de rémunérations dans les conditions prévues à l'article L. 225-100 du Code de commerce.

La résolution suivante sera proposée à l'assemblée générale ordinaire du 21 juin 2019 :

« En application des articles L. 225-37-2 et L. 225-100 du Code de commerce, l'assemblée générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises par les assemblées générales ordinaires, approuve les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués au titre de l'exercice antérieure à Gil Beyen tels que présentés dans le rapport sur le gouvernement d'entreprise de la société visé à l'article L. 225-37 du même code et détaillée dans la section 3.1.2.1 du document de référence 2018 . »

3.1.2.2 POLITIQUE DE REMUNERATION DES DIRIGEANTS MANDATAIRES SOCIAUX POUR L'EXERCICE 2019

Conformément à l'article L. 225-37-2, ce rapport expose les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature, attribuables aux dirigeants mandataires sociaux en raison de leur mandat, et présente le projet de résolution établi par le Conseil d'administration en vue de l'Assemblée Générale ordinaire annuelle portant sur l'exercice clos le 31 décembre 2018.

À la date du présent rapport, ERYTECH compte trois dirigeants mandataires sociaux : Gil Beyen, Président-Directeur Général, Eric Soyer, Directeur Financier, Directeur des Opérations et Directeur Général Délégué et Jérôme Bailly, Vice-Président des Opérations Pharmaceutiques, Pharmacien Responsable, et Directeur Général Délégué. La rémunération de Gil Beyen est payée au titre de son/ses mandat(s) social(aux) et ce dernier n'est pas lié au Groupe par un contrat de travail. Eric Soyer et Jérôme Bailly, directeur généraux délégués sont rémunérés au titre de leur contrat de travail, et non de leur mandat social.

A la suite de l'entrée en vigueur de la loi Sapin 2 (loi française n° 2016-1691 du 9 décembre 2016), il est proposé, lors de chaque assemblée générale à compter de l'Assemblée Générale comptant pour l'exercice clos le 31 décembre 2017, de voter la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice suivant (voir ci-dessous pour l'exercice 2019) et de voter l'enveloppe de rémunération versée ou attribuée aux dirigeants mandataires sociaux au cours de l'exercice écoulé (voir la section 3.1.2.1.3 pour l'exercice clos le 31 décembre 2018).

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

3.1.2.2.1 PRINCIPES DE DETERMINATION, DE REPARTITION ET D'ATTRIBUTION DE L'ENSEMBLE DES ELEMENTS COMPOSANT LA REMUNERATION TOTALE ET LES AVANTAGES DES DIRIGEANTS MANDATAIRES SOCIAUX

Le Comité des Rémunérations et de Nominations, dont le rôle, le fonctionnement et les attributions sont rappelés à la section 3.1.1.2.5.2, se réunit au moins deux fois par an avant le Conseil d'administration qui procède à l'examen des rémunérations fixes, variables et exceptionnelles, et des avantages au profit des dirigeants mandataires sociaux, ou qui arrête l'ordre du jour d'une assemblée générale appelée à statuer sur les projets de résolution relatifs aux questions relevant de son domaine de compétence.

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

Chapitre 3. Gouvernement d'entreprise

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

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

En cas de dissociation des fonctions de président du conseil d'administration et de directeur général, les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixe, variable et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature du président du conseil d'administration et des dirigeants mandataires sociaux exécutifs seront établis par le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité des rémunérations et des nominations et conformément au Code Middenext, en cohérence avec les pratiques existantes au sein de la Société et les principes et critères visés dans le présent rapport, et seront soumis à l'Assemblée générale des actionnaires.

3.1.2.2.2 COMPOSANTES ET CRITERES DE LA REMUNERATION ET DES AVANTAGES DES DIRIGEANTS MANDATAIRES SOCIAUX

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

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

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

3.1.2.2.2.1 ELEMENTS FIXES DE LA REMUNERATION DES DIRIGEANTS MANDATAIRES SOCIAUX

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

Le Conseil d'administration arrête la partie fixe de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux sur base annuelle. Cette rémunération est payable mensuellement.

3.1.2.2.2.2 ELEMENTS VARIABLES ET EXCEPTIONNELS DE LA REMUNERATION DES DIRIGEANTS MANDATAIRES SOCIAUX

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

Chapitre 3. Gouvernement d'entreprise

Chacun des objectifs fait l'objet d'une pondération, reflet de la priorité stratégique qui est la sienne, et son degré de réalisation est évalué sur une échelle de 0 % à 120 %, où 0 % signifie que l'objectif n'est pas atteint, n'importe quel autre pourcentage signifie un niveau de réalisation partielle et 100 % signifie que l'objectif est intégralement atteint. Un degré de réalisation de 120 % est envisageable en cas de performance exceptionnelle ou de dépassement d'objectif.

L'objectif en matière de rémunération variable peut être versée en tout ou en partie :

- en numéraire et dans ce cas ira jusqu'à 35% de la rémunération fixe de Eric Soyer et Jérôme Bailly perçue du Groupe pendant l'année en cours et jusqu'à 50 % de la rémunération fixe de Gil Beyen perçue du Groupe pendant l'année en cours, et/ou
- en tout et en partie sous forme d'options sur actions et/ou d'actions gratuites assorties de critères de performance.

Une rémunération exceptionnelle peut être accordée en cas de fusion-acquisition aboutie, de plan de financement réussi ou de performances individuelles exceptionnelles.

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

Le potentiel de rémunération variable des dirigeants mandataires sociaux dépend ainsi de la réalisation de critères de performance préétablis et/ou exceptionnels, notamment en lien avec les jalons clés de la Société tels qu'indiqués dans la Présentation de la Société et déterminés par le Conseil d'administration lors du premier trimestre de chaque exercice.

3.1.2.2.3 INTERESSEMENTS SOUS FORME D' ACTIONS

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

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

La politique de rémunération long terme mis en place pour les dirigeants mandataires sociaux est basée sur l'attribution en tout ou en partie d'actions gratuites et/ou d'options sur actions assorties (i) de conditions de performance ainsi que (ii) d'une condition de présence. Ces conditions s'appliquent de la même manière à tous les dirigeants bénéficiaires de telles attributions ainsi que les conditions d'acquisition définitive et de présence, les périodes d'acquisition et de détention.

L'acquisition définitive de tout ou partie des actions gratuites et/ou l'exercice de tout ou partie des options attribuées aux dirigeants mandataires sociaux est soumise à la constatation par le Conseil de la satisfaction de conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution/l'exercice.

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

Politique d'attribution et d'acquisition

Lors de ses réunions du 7 janvier 2018, du 7 septembre 2018 et du 6 janvier 2019, le Conseil d'administration et/ou le Président Directeur Général sur délégation sur Conseil d'administration, ont décidé, sur recommandation du Comité des Rémunérations, d'attribuer aux salariés et aux dirigeants mandataires sociaux de l'entité française des actions gratuites assorties de conditions de performance (AGA). Aucun autre intéressement sous forme d'actions, tel que des options d'achat d'actions et des bons de souscription, n'a été accordé à Gil Beyen en 2018.

Chapitre 3. Gouvernement d'entreprise

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

Politique de conservation

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

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

3.1.2.2.4 INDEMNITES, AVANTAGES ET REMUNERATIONS ACCORDES AUX DIRIGEANTS MANDATAIRES SOCIAUX A RAISON DE LA CESSATION OU DU CHANGEMENT DE LEURS FONCTIONS

Conformément à la loi « TEPA » et au Code de gouvernement d'entreprise Middledent, les Conseil d'administration du 24 mai 2013, du 31 août 2015 et du 2 novembre 2016 ont fixé les termes d'indemnités de départ et en cas de changement de contrôle consenties aux dirigeants mandataires sociaux en raison de leur mandat. Ainsi, l'indemnité de départ n'excèdera pas deux ans de rémunération fixe et variable perçue du Groupe et le Groupe 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 à la section 3.1.1.2.7 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 ».

3.1.2.2.5 PRESTATIONS SOCIALES COMPLEMENTAIRES

Le Conseil d'administration a approuvé la souscription par le Groupe à des prestations sociales complémentaires (Santé, Prévoyance, Retraite) au profit des dirigeants mandataires sociaux dans les mêmes conditions que les autres salariés de même catégorie. A titre d'exemple, la Société a souscrit auprès d'AXA à un régime de retraite complémentaire à cotisations définies, dans le cadre d'un contrat de retraite collective. L'investissement des comptes individuels provient des cotisations de retraite de 5 % des salaires bruts, plafonné à quatre fois le plafond annuel de la sécurité sociale (*se référer à la section 3.1.2.1.2 Tableau n° 11*).

3.1.2.2.6 AVANTAGES EN NATURE

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

3.1.2.2.3 APPROBATION DES ELEMENTS DE LA POLITIQUE DE REMUNERATION DES DIRIGEANTS MANDATAIRES SOCIAUX PAR L'ASSEMBLEE GENERALE ORDINAIRE ANNUELLE DU 21 JUIN 2019

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

Chapitre 3. Gouvernement d'entreprise

A ce jour, Monsieur Gil Beyen est, en sa qualité de Président Directeur Général, le seul concerné par ce vote. Les Directeurs Généraux Délégués, Messieurs Jérôme Bailly et Eric Soyer, sont rémunérés pour leur fonction respective de Pharmacien Responsable et Directeur des Opérations Pharmaceutiques et de Directeur Financier et Directeur de Opérations au titre de leur contrat de travail. Ils ne bénéficient pas de rémunération au titre de leur mandat social.

L'ensemble des éléments de rémunération du Président Directeur Général est présenté de manière détaillée à la section 3.1.2.2 du document de référence 2018.

La résolution suivante sera proposée à l'assemblée générale ordinaire du 21 juin 2019 :

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

3.2 OPERATIONS AVEC LES APPARENTES

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

Depuis la clôture de l'exercice clos le 31 décembre 2018, le Conseil d'administration a autorisé en date du 6 janvier 2019 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 à 170 000€.

L'annexe des comptes consolidés en normes IFRS détaille les parties liées au paragraphe 7.13 de la section 5.3 du Document de Référence.

3.2.1 OPERATIONS INTRA-GROUPE

Convention de trésorerie

Durant l'exercice clos le 31 décembre 2018, la Société n'a conclu aucune nouvelle convention de trésorerie avec sa filiale ERYTECH Pharma Inc.

Convention inter-compagnie

Durant l'exercice clos le 31 décembre 2018, la Société n'a conclu aucune nouvelle convention de prestation de services avec ladite filiale.

**3.2.2 OPERATIONS AVEC LES APPARENTES : RAPPORT SPECIAL DU COMMISSAIRE AUX COMPTES
SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES – EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2018**

ERYTECH PHARMA

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

**RAPPORT SPECIAL
DES COMMISSAIRES AUX COMPTES
SUR LES CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS REGLEMENTES**

ASSEMBLEE GENERALE D'APPROBATION DES COMPTES
DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2018

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

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

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé, ni à rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. Il vous appartient, selon les termes de l'article R.225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'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 à l'approbation de l'assemblée générale

Conventions et engagements autorisés et conclus au cours de l'exercice écoulé

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement autorisé et conclu au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du code de commerce.

Conventions et engagements autorisés et conclus depuis la clôture

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

A - Avec Monsieur Jérôme BAILLY

Personne concernée : Monsieur Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué de la Société.

Nature et objet : Modification de la rémunération annuelle brute fixe dans le cadre du contrat de travail de Monsieur Jérôme Bailly à compter du 1er janvier 2019. Cette convention a été autorisée par le Conseil d'administration du 6 janvier 2019.

Modalités : La rémunération annuelle fixe brute de Monsieur Jérôme BAILLY est fixée à 170 000 euros.

Motif justifiant de son intérêt pour la société : Fidélisation et motivation de l'équipe dirigeante de votre société.

B - Avec Monsieur Gil BEYEN

Personne concernée : Monsieur Gil BEYEN, Président Directeur Général de la Société.

Nature et objet : Modification du montant de la prestation d'accompagnement fiscal autorisée par le Conseil d'administration du 6 janvier 2019. Ce contrat avait été souscrit auprès du cabinet d'avocats Delsol au profit de Monsieur Gil BEYEN et autorisé par le Conseil d'administration du 24 juin 2016.

Modalités : Le montant est désormais fixé à environ 5 000 euros HT chaque année.

Motif justifiant de son intérêt pour la société : Fidélisation et motivation de l'équipe dirigeante de votre société et meilleure sensibilisation au respect des règles fiscales.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS DEJA APPROUVES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article R.225-30 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

A - Convention d'indemnisation

Personnes concernées :

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

Nature et objet :

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

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

Modalités : Aucune charge n'a été supportée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018 au titre de cette convention.

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

Personnes concernées :

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

Nature et objet :

La société a mis en place à partir du 23 octobre 2017 auprès de la société AON, chef de file, un contrat d'assurance de la responsabilité civile des administrateurs et des dirigeants (D&O), autorisé par le Conseil d'administration du 6 novembre 2017. Ce contrat a été renégocié au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Modalités :

La charge supportée au titre de l'exercice 2018 ne peut être divisée individuellement entre chaque dirigeant et/ou administrateur et le montant mentionné correspond à l'intégralité de la police d'assurance soit un montant de 479 428 euros.

C - Avec 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 2018.

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 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 2018.

c - Prestation d'assistance fiscale (Delsol Avocats)

Nature et objet :

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

Modalités : La charge supportée au titre de l'exercice s'est élevée à 1 950 euros HT.

D - Avec 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 2018. Cette convention a été autorisée par le Conseil d'administration du 7 janvier 2018.

Modalités :

La rémunération brute versée au cours de l'exercice 2018, part variable incluse, s'est élevée à 210 258 euros.

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

Nature et objet :

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

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

Modalités : Aucune charge n'a été supportée au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018 au titre de cette convention

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 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 2018.

d - 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 2018.

e - Convention de formation :

Nature et objet :

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

Modalités : Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2018.

E - Prestations et frais au bénéfice des Directeurs Généraux

Personnes concernées :

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

Nature et objet :

Votre Conseil de surveillance en date 24 janvier 2013 et votre Conseil d'Administration en date du 24 mai 2013 ont autorisé la prise en charge par la société de certaines prestations et frais au bénéfice des Directeurs Généraux selon le tableau ci-après, exprimé en euros.

Modalités

Charges supportées sur l'exercice 2018	Gil BEYEN	Jérôme Bailly
Prévoyance professionnelle conventionnelle APGIS (PRC)	2 789	1 853
Prévoyance complémentaire (VIVENS)	1 240	1 240
Retraite supplémentaire (AXA)	7 946	7 946

Les commissaires aux comptes

Lyon, le 28 mars 2019

Pour KPMG Audit, département de KPMG S.A.

Sara RIGHENZI DE VILLERS

Associée

Pour RSM Rhône Alpes

Gaël DHALLUIN

Associé

3.3 PARTICIPATION DES SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX DE LA SOCIETE

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 2018, les participations détenues par les salariés non mandataires sociaux à titre personnel et individuel peuvent être résumées comme suit :

Types de titres détenus par les salariés non mandataires sociaux	Nombre de titres attribués à l'origine	Somme de Nombre de titres perdus (caducité)	Options levées / Bons Exercés	Actions AGA acquises définitivement	Nombre de titres dilutifs restants (dilution totale)
Actions ordinaires détenues au nominatif	8 939				
AGA	284 478	28 408		7 731	248 339
AGA₂₀₁₆	118 563	12 733		7 731	98 099
AGA ₂₀₁₆₋₀₃₁₀₁₆	78 261	10 681		5 255	62 325
AGA ₂₀₁₆₋₀₁₀₈₁₇	15 000	0		2 476	12 524
AGA ₂₀₁₆₋₁₇₀₆₂₇	8 652	1 302		0	7 350
AGA ₂₀₁₆₋₁₀₀₃₁₇	16 650	750		0	15 900
AGA₂₀₁₇	165 915	15 675		0	150 240
AGA ₂₀₁₇₋₁₈₀₁₀₇	113 940	9 450		0	104 490
AGA ₂₀₁₇₋₁₇₀₆₂₇	51 975	6 225		0	45 750
BSA⁽¹⁾	30 000	0	1 000		29 000
BSA _{2014⁽¹⁾}	30 000	0	1 000		29 000
BSPCE⁽¹⁾	321 660	10 900	137 530		173 230
BSPCE _{2012⁽¹⁾}	210 660	0	122 530		88 130
BSPCE _{2014⁽¹⁾}	111 000	10 900	15 000		85 100
S.OP	238 902	54 339	0	0	184 563
S.OP₂₀₁₆	95 499	28 500	0		66 999
S.OP ₂₀₁₆₋₁₀₀₃₁₆	44 499	13 500	0		30 999
S.OP ₂₀₁₆₋₀₁₀₈₁₇	3 000	3 000	0		0
S.OP ₂₀₁₆₋₁₇₀₆₂₇	18 000	0	0		18 000
S.OP ₂₀₁₆₋₁₀₀₃₁₇	30 000	12 000	0		18 000
S.OP₂₀₁₇	119 403	25 839	0		93 564
S.OP ₂₀₁₇₋₁₇₀₆₂₇	22 200	6 600	0		15 600
S.OP ₂₀₁₇₋₁₈₀₁₀₇	97 203	19 239	0		77 964
S.OP₂₀₁₈	24 000	0	0	0	24 000
S.OP ₂₀₁₈₋₁₈₀₉₀₇	24 000	0	0		24 000
Total général	883 979	93 647	137 530	7 731	635 132

(1) Les chiffres sont présentés pour ces instruments en nombres d'actions et non en nombre de bons. Chaque bon exercé donne droit à 10 actions ordinaires de la Société.

3.4 DISPOSITIONS STATUTAIRES RELATIVES A LA GOUVERNANCE DE LA SOCIETE

3.4.1 CONSEIL D'ADMINISTRATION

3.4.1.1 NOMINATION/ REVOCATION 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.

3.4.1.2 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.

3.4.1.3 VACANCE, DECES, DEMISSION

En cas de vacance par décès ou par démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateur, le Conseil d'administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire.

Lorsque le nombre des administrateurs est devenu inférieur au minimum légal, les administrateurs restants doivent convoquer immédiatement l'Assemblée Générale Ordinaire en vue de compléter l'effectif du conseil.

Les nominations provisoires effectuées par le conseil sont soumises à ratification de la plus prochaine Assemblée Générale Ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement par le conseil n'en demeurent pas moins valables.

En cas d'absence à plus de quatre réunions consécutives d'un administrateur aux réunions du Conseil d'administration, ce dernier sera considéré démissionnaire d'office.

3.4.2 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.

3.4.3 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.

3.4.4 POUVOIRS DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués par la loi aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

Dans les rapports avec les tiers, la Société est engagée même par les actes du Conseil d'administration qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant exclu que la seule publication des statuts suffise à constituer cette preuve.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Chaque administrateur peut se faire communiquer tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Le Conseil d'administration peut décider la création de comité d'études chargés d'étudier les questions que le Conseil d'administration ou son Président lui soumet.

Le Conseil d'administration peut également apporter toutes les modifications aux statuts à l'effet de les mettre en conformité avec les dispositions législatives et réglementaires, sous réserve de ratification de ces modifications par la prochaine Assemblée Générale.

3.4.5 DIRECTION GENERALE

3.4.5.1 MODALITES 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.

3.4.5.2 DIRECTION GENERALE

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.

3.4.5.3 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.

3.4.6 REMUNERATION DES ADMINISTRATEURS

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.

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.

3.4.7 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.

3.4.8 CONVENTIONS RÉGLEMENTÉES

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 intervenantes 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. »

CHAPITRE 4. ACTIONNARIAT

4.1 REPARTITION DU CAPITAL ET DES DROITS DE VOTE

Conformément aux dispositions de l'article L.233-13 du Code de commerce, nous vous indiquons ci-après l'identité des actionnaires dont le seuil dépasse 5 % du capital et/ou 5 % des droits de vote.

L'évolution du capital social sur les trois derniers exercices est présentée tel que suit :

		31/12/2016			31/12/2017			31/12/2018 ⁽¹⁾		
	ACTIONNAIRES	ACTIONS	% du capital	% des droits de vote	ACTIONS	% du capital	% des droits de vote total ¹	ACTIONS	% du capital	% des droits de vote total ¹
NOMINATIF	MANAGEMENT	3 130	0,04 %	0,04 %	10 457	0,06%	0,06%	11538	0,06%	0,07%
	Gil BEYEN	0	0,00 %	0,00 %	1 546	0,01%	0,01%	1 546	0,01%	0,01%
	Eric SOYER	0	0,00 %	0,00 %	773	0,00%	0,00%	773	0,00%	0,00%
	Jérôme BAILLY	280	0,00 %	0,00 %	1 053	0,01%	0,01%	1 053	0,01%	0,01%
	Autres management	2 850	0,03 %	0,04 %	7 085	0,04%	0,05%	8 166	0,05%	0,05%
	AURIGA Partners²	1 018 212	11,66 %	19,54 %	1 018 212	5,68%	10,42%	1 018 212	5,68%	10,43%
	RECORDATI ORPHAN DRUGS	431 034	4,94 %	8,27 %	431 034	2,40%	4,41%	431 034	2,40%	4,42%
	MEMBRES DU CA	10 300	0,12%	0,13%	10 303	0,06%	0,09%	10 303	0,06%	0,11%
	AUTRES ACTIONNAIRES	301 634	3,45%	5,14%	158 664	0,88%	1,58%	127 336	0,71%	1,29%
	SOUS-TOTAL NOMINATIF	1 764 310	20,20%	33,13%	1 628 670	9,08%	16,56%	1 598 423	9%	16%
PORTEUR	Actions auto- détenues	2 500	0,03 %	0,00 %	2 500	0,01%	0,00%	2 500	0,01%	0,00%
	RA Capital Management LLP	0	0,00 %	0,00 %	0	0,00 %	0,00 %	2 000 000	11,15%	10,24%
	Baker Bros ³	842 795	9,65%	8,09%	4 898 337	27,31%	25,06%	0	0,00%	0,00%
	BVF Partners L.P.	0	0,00 %	0,00 %	925 000	5,16%	4,73%	4 547 662	25,35%	23,29%
	JP Morgan ³	608 061	6,96 %	5,84 %	586 077	3,27%	3,00%	586 077	3,27%	3,00%
	Flottant	5 514 982	63,15%	52,95%	9 896 975	55,17%	50,65%	9 205 373	51,31%	47,15%
	SOUS-TOTAL PORTEUR	6 968 338	79,80%	66,87%	16 308 889	90,92%	83,44%	16 341 612	91%	84%
TOTAL	8 732 648	100,00%	100%	17 937 559	100%	100,00%	17 940 035	100%	100%	

¹ cf. section 4.3 du Document de Référence sur les droits de vote.

² Sur la base des dernières déclarations de franchissement de seuils et des informations disponibles, AURIGA Partners détient en sus 129 310 actions au porteur, portant sa détention totale d'actions à 6,40 % et à 11,09 % de droits de vote.

³ Sur la base des dernières déclarations de franchissement de seuils et des informations disponibles.

⁴ A la connaissance de la Société, la répartition du capital social au 28 février 2019 demeure inchangée à l'exception du nombre d'actions « Autres Management » porté à 8 271 actions (0,05% du capital et 0,05% des droits de vote) ainsi que le nombre d'actions Autres actionnaires portés à 127 032 actions (0,71% du capital et 1,29% des droits de vote) portant ainsi le total du nominatif à 1 600 724 (9% du capital et 16% des droits de vote).

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, la Société a reçu les franchissements de seuil suivants :

- le 18 janvier 2018, la société BVF Partner LP a franchi le seuil de 5 % des droits de vote à la hausse. À cette date, la société BVF Partner LP détenait 1 278 429 actions représentant 7,13 % du capital et 6,54 % des droits de vote ;
- les 28 et 29 juin 2018, la Société Baker Bros, Advisors L. P a franchi les seuils de 20% des droits de vote et de 25 % du capital à la hausse. À cette date, la société Baker Bros, Advisors L. P détenait 3 085 969 actions représentant 17,20 % du capital et 15,79 % des droits de vote ;
- le 28 juin 2018, la société BVF Partner LP a franchi le seuil de 10 % du capital à la hausse. À cette date, la société BVF Partner LP détenait 1 937 227 actions représentant 10,80 % du capital et 9,91 % des droits de vote ;
- le 29 juin 2018, la société BVF Partner LP a franchi les seuils de 10 % des droits de vote et de 15% du capital social à la hausse. À cette date, la société BVF Partner LP détenait 3 437 227 actions représentant 19,16 % du capital et 17,59 % des droits de vote ;
- le 16 juillet 2018, la société BVF Partner LP a franchi à la hausse le seuil de 20% du capital de la Société représentant 3 630 662 actions, soit 20,24% du capital et 18,59% des droits de vote ;
- le 6 novembre 2018, la société Baker Bros. Advisors L.P. a franchi à la baisse les seuils de 15%, 10% et 5% du capital et des droits de vote de la Société et a déclaré ne plus détenir aucune action ;
- le 6 novembre 2018, la société BVF Partner LP a franchi à la hausse les seuils de 20% des droits de vote et 25% du capital de la Société en détenant 4 547 662 actions, soit 25,35% du capital et 23,29% des droits de vote ;
- le 12 novembre 2018, la société RA Capital Management LLC a franchi à la hausse les seuils de 5% et 10% du capital et des droits de vote de la Société en détenant 2 000 000 actions, soit 11,15% du capital et 10,24% des droits de vote.
- Depuis le 31 décembre 2018, la Société n'a reçu aucune déclaration de franchissement de seuil.

4.2 ACTIONNAIRES SIGNIFICATIFS NON REPRESENTES AU CONSEIL D'ADMINISTRATION

A la date du Document de Référence, trois actionnaires significatifs à savoir Auriga Venture III, BVF Partners LP et RA Capital Management LLC ne sont pas représentés au Conseil d'administration.

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.

4.3.1 DISPOSITIONS STATUTAIRES RELATIVES AUX ASSEMBLEES GENERALES

Les dispositions statutaires concernant les assemblées générales se trouvent aux articles 26 à 30 des statuts.

4.3.1.1 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.

4.3.1.2 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.

4.3.1.3 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.

4.3.1.4 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.

4.3.1.5 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.

4.4 CONTROLE DE LA SOCIETE

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.

Aucune clause statutaire n'est susceptible d'avoir pour effet de retarder, de différer ou empêcher le changement de contrôle de la Société.

4.4.1 PACTE D'ACTIONNAIRES

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

4.4.2 CONCERTS

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

4.4.3 ACCORDS SUSCEPTIBLES D'ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE

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.

4.5 DISPOSITIONS STATUTAIRES RELATIVES AUX ACTIONS

4.5.1 DROITS, PRIVILEGES ET RESTRICTIONS ATTACHES AUX ACTIONS (ARTICLES 9 A 16 DES STATUTS)

4.5.1.1 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.

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).

4.5.1.2 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.

4.5.1.3 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.

4.5.1.4 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.

4.5.1.5 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.

4.5.1.6 INDIVISIBILITE DES ACTIONS – NUE-PROPRIETE – USUFRUIT

Les actions sont indivisibles à l'égard de la Société. Les copropriétaires indivis d'actions sont représentés aux Assemblées Générales par l'un d'eux ou par un mandataire commun de leur choix. A défaut d'accord entre eux sur le choix d'un mandataire, celui-ci est désigné par Ordonnance du Président du Tribunal de Commerce statuant en référé à la demande du copropriétaire le plus diligent.

Le droit de vote attaché à l'action appartient à l'usufruitier dans les Assemblées Générales Ordinaires et au nu-propiétaire dans les Assemblées Générales Extraordinaires. Cependant, les actionnaires peuvent convenir entre eux de toute autre répartition pour l'exercice du droit de vote aux Assemblées Générales. En ce cas, ils devront porter leur convention à la connaissance de la Société par lettre recommandée adressée au siège social, la Société étant tenue de respecter cette convention pour toute Assemblée Générale qui se réunirait après l'expiration d'un délai d'un mois suivant l'envoi de la lettre recommandée, le cachet de la poste faisant foi de la date d'expédition.

Le droit de l'actionnaire d'obtenir communication de documents sociaux ou de les consulter peut également être exercé par chacun des copropriétaires d'actions indivises, par l'usufruitier et le nu-propiétaire d'actions.

4.5.1.7 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.

4.5.1.8 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.

4.5.2 ACTIONS NECESSAIRES 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.

4.6 CAPITAL

4.6.1 MONTANT DU CAPITAL SOUSCRIT

Au 31 décembre 2018, le capital social, entièrement libéré, s'élève à 1 794 003,50 euros, divisé en 17 940 035 actions ordinaires de 0,10 euro de valeur nominale chacune, toutes de même catégorie.

4.6.2 ACTIONS NON REPRESENTATIVES DU CAPITAL

Néant.

4.6.3 STIPULATIONS PARTICULIERES REGISSANT LES MODIFICATIONS DU CAPITAL SOCIAL

Toute modification du capital social est soumise aux prescriptions légales, les statuts ne prévoyant pas de stipulations spécifiques.

4.6.4 ACQUISITION PAR LA SOCIETE DE SES PROPRES ACTIONS

L'Assemblée Générale Mixte des actionnaires de la Société réunie le 28 juin 2018 a maintenue l'autorisation donnée au Conseil d'administration par l'Assemblée Générale Mixte du 27 juin 2017 de mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société conformément aux dispositions de l'article L.225-209 du Code de commerce et au Règlement Général de l'AMF.

Nombre maximum d'actions pouvant être rachetées : 5 % du montant du capital social existant au jour de la présente Assemblée Générale (étant précisé que lorsque les actions sont rachetées pour favoriser la liquidité dans les conditions visées ci-après, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de cette limite de 5 % correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de la présente autorisation).

Objectifs des rachats d'actions :

- attribuer des actions aux salariés ou aux mandataires ;
- assurer la liquidité du marché de l'action par l'intermédiaire d'un ou plusieurs prestataires de services d'investissement agissant de manière indépendante, dans le cadre d'un contrat de liquidité, conforme à une charte de déontologie admise par l'AMF, étant précisé que le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10 % susvisée correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de la présente autorisation ; réduire le capital de la Société en application de la vingt-quatrième résolution de la présente Assemblée Générale, sous réserve de son adoption ; affecter à la couverture de titres de créance échangeables en titres de la Société et plus généralement de valeurs mobilières donnant droit à des titres de la Société notamment par conversion, présentation d'un bon, remboursement ou échange ; et
- plus généralement, réaliser toute opération qui viendrait à être autorisée par la loi ou toute pratique de marché qui viendrait à être admise par les autorités de marché, étant précisé que, dans une telle hypothèse, la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué.

Prix d'achat maximum : quatre-vingt-dix (90) euros par action ou sa contrevaletur en devises étrangères, étant précisé qu'en cas d'opérations sur le capital, notamment par incorporation de réserves et attribution d'actions gratuites, et/ou de division ou de regroupement des actions, ce prix maximum sera ajusté en conséquence et sera déterminé conformément aux limites prévues par les lois et règlements en vigueur au moment de l'utilisation de la présente délégation (à ce jour, le prix d'achat maximal hors frais par action ne devra pas être supérieur à celui de la dernière opération indépendante, ou, s'il est plus élevé, à celui de l'offre indépendante actuelle la plus élevée sur la place où l'achat est effectué).

Volume maximal : la Société s'abstiendra d'acheter au-delà du volume maximal quotidien autorisé par les lois et règlements en vigueur au moment de l'utilisation (à ce jour, 25% du volume quotidien moyen des actions négociées sur le marché réglementé d'Euronext Paris).

Depuis la date du Document de Référence 2016, aucun programme de rachat d'actions n'a été mise en œuvre et la délégation n'a pas été utilisée par le Conseil d'administration (étant précisé qu'aucun contrat de liquidité n'est en cours). La Société dispose, dans son portefeuille de titres au 31 décembre 2018, de 2 500 actions en auto-détention (0,01 % du capital social).

4.6.5 ETAT RECAPITULATIF DES OPERATIONS DES DIRIGEANTS ET DES PERSONNES MENTIONNEES A L'ARTICLE L. 621-18-2 DU CODE MONETAIRE ET FINANCIER SUR LES TITRES DE LA SOCIETE REALISEES AU COURS DE L'EXERCICE ECOULE

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018 et depuis le 31 décembre 2018, aucun dirigeant ni personnes mentionnées à l'article L.621-18-2 du Code monétaire et financier n'ont réalisé d'opérations sur les titres de la Société.

4.6.6 AUTRES TITRES DONNANT ACCES AU CAPITAL

L'ensemble des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en circulation à la date du 31 décembre 2018, est décrit dans le Tableau n°8 et le Tableau n°10 de la section 3.1.2.1.1 du Document de Référence.

4.6.7 CAPITAL AUTORISE NON EMIS

Le capital autorisé non émis est décrit en section 3.1.1.2.8 du Document de Référence.

4.6.8 CAPITAL DE LA SOCIETE FAISANT L'OBJET D'UNE OPTION OU D'UN ACCORD CONDITIONNEL OU INCONDITIONNEL PREVOYANT 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.

4.6.9 ÉVOLUTION DU CAPITAL SOCIAL

Le tableau ci-dessous présente de façon synthétique les opérations survenues sur le capital social au cours des trois derniers exercices :

Date	Opération	Titres émis / exercés	Montant de l'augmentation de capital (hors prime d'émission)	Nombre d'actions/ titres émis	Valeur nominale	Prime d'émission par action	Nombre d'actions après opération	Prix par action (prime d'émission incluse)	Capital post opération
23/06/15	Augmentation de capital	BSA ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₂	653 €	6 530	0,10 €	7,262 €	6 889 291	7,362 €	688 929,10 €
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 €

Date	Opération	Titres émis / exercés	Montant de l'augmentation de capital (hors prime d'émission)	Nombre d'actions/titres émis	Valeur nominale	Prime d'émission par action	Nombre d'actions après opération	Prix par action (prime d'émission incluse)	Capital post opération
07/12/16 ⁽²⁾	Augmentation de capital	Emissions d'actions nouvelles	79 387,70 €	793 877	0,10 €	12,40 €	8 732 648	12,50 €	873 264,80 €
12/04/2017	Augmentation de capital	BSPCE ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₄ BSA ₂₀₁₄	800€	8000	0,10€	7,262€ BSPCE ₂₀₁₂ 12,15€ BSPCE ₂₀₁₄ BSA ₂₀₁₄	8 740 648	7,262€ BSPCE ₂₀₁₂ 12,25€ BSPCE ₂₀₁₄ BSA ₂₀₁₄	874 064,80€
19/04/2017	Augmentation de capital	Emissions d'actions nouvelles	300 000€	3 000 000	0,10€	23,40€	11 740 648	23,50€	1 174 064,80€
06/11/2017	Augmentation de capital	Acquisition définitive d'actions gratuites AGA ₂₀₁₆ Tranche 1 BSPCE ₂₀₁₄	1 377,40€	13 774	0,10€	NA AGA ₂₀₁₆ 12,15€ BSPCE ₂₀₁₄	11 754 422	NA AGA ₂₀₁₆ 12,25€ BSPCE ₂₀₁₄	1 175 442,20€
14/11/2017	Augmentation de capital	Emissions d'actions nouvelles	537 403,30€	5 374 033	0,10€	19,90€	17 128 455	20,00€	1 712 845,50€
27/11/2017	Augmentation de capital	Emissions d'actions nouvelles	80 610,40€	806 104	0,10€	19,90€	17 934 559	20,00€	1 793 455,90€
07/01/2018 ⁽³⁾	Augmentation de capital	BSPCE ₂₀₁₄	300€	3 000	0,10€	12,15€	17 937 559	12,25€	1 793 755,90€
09/03/2018	Augmentation de capital	Acquisition définitive d'actions gratuites AGA ₂₀₁₆ Tranche 1	247,60	2 476	0,10€	NA	17 940 035	NA	1 794 003,50€

⁽¹⁾Date de constatation de l'augmentation de capital par le Conseil d'administration suite à l'exercice le 23 décembre 2015 de 7 508 bons BSPCE₂₀₁₂.

⁽²⁾ Augmentation de capital constatée par le Conseil d'administration en date du 08 janvier 2017.

⁽³⁾ Date de constatation de l'augmentation de capital par le Conseil d'administration suite à l'exercice entre le 1^{er} novembre et le 31 décembre 2017 de 300 bons BSPCE₂₀₁₄.

La Société n'a pas, à sa connaissance, de nantissement sur son capital.

4.6.10 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 2018 un nombre de 63 203 709 titres a été échangé. Le titre, qui cotait 11,60 euros lors de la première cotation des actions de la Société cotait 6,25 euros au 31 décembre 2018. Le cours le plus bas enregistré au cours de l'exercice annuel clos au 31 décembre 2018 s'est situé à 5,60 euros le 20 décembre 2018 et le cours le plus haut à 19,57 euros le 10 octobre 2018. La capitalisation boursière au 31 décembre 2018 ressortait à 112 125 219 euros. Depuis le 31 décembre 2018 et jusqu'au 27 mars 2019 un nombre de 2 508 027 titres ont été échangés. Le titre cotait 7,00 euros au 27 mars 2019. La capitalisation boursière au 27 mars 2019 ressortait à 125 580 245 euros.

CHAPITRE 5. INFORMATIONS FINANCIERES ET COMPTABLES

5.1 EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE

5.1.1 PRESENTATION GENERALE

Erytech est une société biopharmaceutique de stade clinique qui développe des thérapies innovantes pour lutter contre des cancers et des maladies orphelines. En s'appuyant sur sa plateforme propriétaire, ERYCAPS, qui utilise une nouvelle technologie permettant l'encapsulation de médicaments dans les globules rouges, Erytech a développé un portefeuille de produits candidats ciblant des marchés avec de forts besoins médicaux insatisfaits.

La Société s'est focalisée initialement sur le développement de produits ciblant le métabolisme des acides aminés dans les tumeurs cancéreuses, les privant ainsi des nutriments nécessaires à leur survie. Le produit phare de la Société, eryaspase, également connue sous le nom de marque GRASPA®, consiste en l'encapsulation d'une enzyme, la L-asparaginase, dans les globules rouges provenant de donneurs. La L-asparaginase détruit dans le plasma sanguin l'asparagine, un acide aminé essentiel à la survie et à la prolifération des cellules cancéreuses. Eryaspase est en étude clinique de Phase III clinique pour le traitement en seconde ligne du cancer du pancréas et en étude de Phase II pour le traitement du cancer du sein triple négatif.

Le prochain candidat produit, l'erymethionase, qui encapsule la méthionine gamma-lyase dans les globules rouges, pour cibler le métabolisme des acides aminés dans les cellules tumorales, a démontré des résultats précliniques prometteurs une étude clinique de Phase I est en cours de préparation.

La Société réfléchit également à l'utilisation de sa technologie ERYCAPS pour le développement d'immunothérapies du cancer (ERYMMUNE) et de thérapies enzymatiques de substitution (ERYZYME).

La Société produit eryaspase sur son propre site de production opérationnel et certifié GMP à Lyon, en France, et dans un site de production clinique à Philadelphie, en Pennsylvanie, aux États-Unis. La Société est également en train de construire un site de production à grande échelle à Princeton, dans le New Jersey, aux États-Unis.

5.1.2 COMPARAISON DES COMPTES DES TROIS DERNIERS EXERCICES

Le lecteur est invité à lire les informations qui suivent relatives à la situation financière et aux résultats de la Société et de sa filiale avec l'ensemble du Document de Référence et notamment les Comptes consolidés établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2018. Le lecteur pourra ainsi consulter les notes annexées aux états financiers, telles qu'insérées à la section 5.3.1 du Document de Référence. Les commentaires sur les comptes présentés ci-après sont établis sur la seule base des comptes consolidés établis en normes IFRS insérés à la section 5.3.1 du Document de référence.

5.1.2.1 FORMATION DU RESULTAT OPERATIONNEL ET DU RESULTAT NET

5.1.2.1.1 PRODUITS DE L'ACTIVITE COURANTE

A la date du Document de Référence, la Société ne génère aucun chiffre d'affaires compte tenu du stade de développement des produits.

Les autres produits de l'activité se décomposent comme suit :

(en K€)	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
Crédit d'impôt Recherche	3 347	3 187	4 375
Subventions	463	—	—
Autres produits	327	178	72
Autres produits de l'activité	4 138	3 364	4 447

Étant donné qu'aucune dépense de recherche et développement n'est capitalisée avant l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, le crédit d'impôt recherche (« CIR ») lié aux programmes de recherche est entièrement comptabilisé en autres produits. Le CIR comptabilisé au titre des exercices présentés s'est élevé à respectivement 3 347 K€ en 2016, 3 187 K€ en 2017 et 4 375 K€ en 2018.

Les subventions enregistrées en 2016 concernent les subventions octroyées par BPI France dans le cadre du programme de recherche TEDAC. Aucune subvention n'a été comptabilisée au titre de ce programme pour les exercices 2017 et 2018. (*se référer à la section 5.2.1.2 du Document de Référence*).

Les autres produits se sont élevés à respectivement 327 K€ en 2016, 178 K€ en 2017 et 72 K€ en 2018. Ces montants représentent des coûts internes engagés dans le cadre des études sur la LAM et NOPHO et qui ont été refacturés à Orphan Europe.

5.1.2.1.2 CHARGES OPERATIONNELLES PAR FONCTION

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement sont essentiellement constitués :

- De frais de sous-traitance, de collaboration et de conseil, qui comprennent principalement les coûts des sociétés de recherche sous contrat (*Contract research organization* « CRO ») qui mènent les études et essais cliniques et non clinique ;
- Des coûts de personnel, comprenant les salaires et autres avantages liés ainsi que les paiements en actions pour les effectifs affectés à des fonctions de recherche et de développement ;
- Des coûts de licence et de propriété intellectuelle ;
- Des coûts de location immobilière rattachés à la production ;
- Des frais de conférence et de déplacement ;
- Des charges de dépréciation et d'amortissement.

Depuis 2015, la Société a concentré ses efforts de recherche et développement sur le développement de l'eryaspase pour le traitement du cancer du pancréas, de la LAL et de la LAM. En juin 2018, la Société a décidé de mettre fin au programme de développement d'eryaspase dans la LAL et de concentrer ses efforts de développement sur eryaspase pour le traitement de certaines tumeurs solides (incluant le cancer du pancréas). Les ressources devenues disponibles du fait de cette décision stratégique ont été affectées à des pathologies au besoin médical largement insatisfait et à des

opportunités de marché que la Société juge considérablement plus importantes dans le traitement potentiel des tumeurs solides (incluant le cancer du pancréas). En conséquence, cette décision n'a pas eu d'impact significatif sur les états financiers consolidés.

Les frais de recherche et développement pour les périodes présentées se décomposent comme suit :

(en K€)	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
ERYASPASE / GRASPA	5 636	10 264	12 883
TEDAC (ERYMETHIONASE / ERYMINASE)	3 120	2 378	2 472
ERYMMUNE	139	146	389
ERYZYME	15	99	256
Total frais de recherche et développement directs	8 910	12 887	16 000
Consommables	2 071	663	938
Locations et maintenance	645	628	793
Prestations, sous-traitance et honoraires	2 499	3 028	4 532
Charges de personnel ⁽¹⁾	5 282	7 916	10 914
Dotations nettes amortissements et provisions	277	81	233
Autres	35	259	58
Total frais de recherche et développement indirects	10 810	12 575	17 468
Total frais de recherche et développement ⁽²⁾	19 720	25 463	33 468

(1) dont des charges de paiements en actions de 688 K€ en 2016, 833 K€ en 2017 et 1 158 K€ en 2018.

(2) dont respectivement 14 397 K€ en 2016, 19 476 K€ en 2017 et 23 965 K€ relatifs à des études cliniques

Les hausse des frais de recherche et développement sur les exercices présentés est principalement due à :

- Une hausse des dépenses liées au développement d'eryaspase :
 - + 4 628 K€ entre 2016 et 2017 compte tenu des travaux complémentaires réalisés tel que requis par l'EMA en amont de la re-soumission d'un dossier d'AMM pour GRASPA en octobre 2017.
 - + 2 619 K€ entre 2017 et 2018, hausse résultant de la combinaison de la décision d'arrêter le programme de développement sur les tumeurs liquides et de se focaliser sur les tumeurs solides. La phase 3 d'étude clinique dans le cancer du pancréas « TRYbeCA1 » a débuté en septembre 2018.
- Une hausse des frais de personnel :
 - + 2 634 K€ entre 2016 et 2017 liée à une augmentation des salaires et des effectifs temps plein (« ETP ») en lien avec les études cliniques en cours et à venir ;
 - + 2 998 K€ entre 2017 et 2018 liée à un renforcement de l'équipe R&D avec une augmentation des ETP, en particulier dans les départements opérations pharmaceutiques et préclinique. Cette hausse est liée aux études précliniques et cliniques en cours et en particulier le lancement de la phase 3 de l'étude clinique dans le cancer du pancréas « TRYbeCA1 » en septembre 2018. L'ETP moyen affecté à la recherche et développement était de 71 en 2017 et 99 en 2018.

Frais généraux et administratifs

Les frais généraux et administratifs sont essentiellement constitués :

- Des coûts de personnel, comprenant les salaires et autres avantages liés ainsi que les paiements en actions pour les effectifs occupant des fonctions autres que des fonctions des recherche et de développement ;
- D'honoraires d'audit, informatique, de comptabilité, de recrutement et juridiques, de frais de communication et de frais d'assurance ;
- De coûts de locations immobilières ;
- De frais de déplacement ;
- Des jetons de présences ;
- D'autres frais généraux, tels que les frais de télécommunications.

Les frais généraux et administratifs pour les périodes présentées se décomposent comme suit :

(en K€)	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2017</u>	<u>31/12/2018</u>
Consommables	66	148	33
Locations et maintenance	511	894	1 584
Prestations, sous-traitance et honoraires	2 793	2 867	5 409
Charges de personnel ⁽¹⁾	2 713	3 688	5 925
Dotations nettes amortissements et provisions	148	266	529
Autres ⁽²⁾	<u>577</u>	<u>927</u>	<u>1 122</u>
Total frais généraux et administratifs	<u>6 808</u>	<u>8 791</u>	<u>14 600</u>

(1) dont des charges de paiements en actions de 490 K€ en 2016, 936 K€ en 2017 et 849 K€ en 2018.

(2) dont des charges de paiements en actions (en lien avec des BSA alloués à des administrateurs) de 37 K€ en 2016, 300 K€ en 2017 et 442 K€ en 2018.

Les hausses des frais généraux et administratifs sur les exercices présentés est principalement due à :

- Une hausse des frais de personnel :
 - + 975 K€ entre 2016 et 2017 ;
 - + 2 237 K€ entre 2017 et 2018 principalement liée à une hausse des effectifs temps plein (« ETP »). L'ETP moyen affecté aux frais généraux et administratifs était de 25 en 2017 et 39 en 2018.
- Une hausse des honoraires et frais de conseil de 2 542 K€ entre 2017 et 2018 principalement liée à une augmentation des honoraires juridiques et des coûts du projet *Sarbanes-Oxley* (SOX) suite à la cotation de la Société sur le *Nasdaq Global Select Market* en novembre 2017.

5.1.2.1.3 RESULTAT FINANCIER

Le résultat financier est principalement constitué :

- De gains et pertes de change sur les comptes bancaires libellés en dollars ainsi que sur les achats en devises ;
- D'intérêts et autres charges liés aux emprunts et autres dettes financières, y compris les contrats de location ;
- De produits sur la trésorerie et les équivalents de trésorerie détenus.

Le résultat financier pour les périodes présentées se décompose comme suit :

(en K€)	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2017</u>	<u>31/12/2018</u>
Charges financières	(70)	(3 183)	(29)
Produits financiers	558	539	5 427
Résultat financier	488	(2 644)	5 399

Le résultat financier se compose principalement :

- De gains et pertes de change :
 - En 2016 et 2017, pertes de change de respectivement 43 K€ et 3 026 K€ (dont 3 159 K€ lié à la conversion des comptes bancaires libellés en USD) ;
 - En 2018, gain de change de 3 993 K€ (dont 3 981 K€ lié à la conversion des comptes bancaires libellés en USD) et gain sur l'utilisation de swaps de 1 254 K€.
- D'intérêts sur des dépôts à terme de 558 K€ en 2016, 539 K€ en 2017 et 163 K€ en 2018.

5.1.2.1.4 IMPOTS SUR LES SOCIETES

La Société n'a pas enregistré de charge d'impôts sur les sociétés. Des actifs d'impôts différés sont comptabilisés au titre des pertes fiscales reportables, lorsqu'il est probable que la Société disposera de bénéfices imposables futurs sur lesquels ces pertes fiscales non utilisées pourront être imputées. En application de ce principe, aucun impôt différé actif n'est comptabilisé dans les comptes de la Société au-delà des impôts différés passifs.

5.1.2.1.5 RESULTAT PAR ACTION

(en K€)	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2017</u>	<u>31/12/2018</u>
Résultat net (en K€)	(21 913)	(33 530)	(38 224)
Nombre d'actions pondéré de la période	7 983 642	11 370 557	17 937 481
Résultat de base par action (€/action)	(2,74)	(2,95)	(2,13)
Résultat dilué par action (€/action)	(2,74)	(2,95)	(2,13)

5.1.2.2 ANALYSE DU BILAN

5.1.2.2.1 ACTIFS NON COURANTS

(en K€)	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2017</u>	<u>31/12/2018</u>
Immobilisations incorporelles	57	53	1 613
Immobilisations corporelles	2 245	3 406	15 274
Actifs financiers non courants	132	234	1 046
Total actifs non courants	2 434	3 693	17 933

Les immobilisations incorporelles sont essentiellement constituées de licences de logiciels en 2016 et 2017. En 2018, elles incluaient les coûts des études de modélisation d'un nouveau procédé de production pour 1 596 K€. Ce montant était reconnu en immobilisations en cours au 31 décembre 2017.

Les immobilisations corporelles sont essentiellement constituées d'installations techniques, matériel et outillage & d'installations générales et aménagements divers.

En 2017, l'augmentation était principalement liée à la capitalisation de coûts liés à un nouveau procédé de production en immobilisations en cours pour 868 K€ et à l'acquisition d'installations

techniques et d'installations générales pour les sites de Lyon (France) et Cambridge (Massachusetts) pour 864 K€.

En 2018, l'augmentation des immobilisations corporelles est essentiellement liée aux coûts de construction d'un nouveau site de production à Princeton (New Jersey) pour 11 873 K€ et à l'accroissement des capacités de production en France (Lyon) pour 1 194 K€. Ces montants sont reconnus en immobilisations en cours au 31 décembre 2018.

Les actifs financiers non courants sont principalement liés à des dépôts et cautionnements dans le cadre des locations immobilières en cours. Ils incluaient également des paiements d'avance fournisseurs pour un montant de 511 K€ en 2018.

5.1.2.2.2 ACTIFS COURANTS

(en K€)	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2017</u>	<u>31/12/2018</u>
Stocks	145	176	1 396
Clients et comptes rattachés	218	76	30
Autres actifs courants	4 524	5 791	14 111
<i>dont crédit d'impôt recherche</i>	<i>3 321</i>	<i>3 326</i>	<i>7 701</i>
<i>dont créances fiscales (TVA...) et autres créances</i>	<i>863</i>	<i>1 114</i>	<i>1 949</i>
<i>dont charges constatées d'avance</i>	<i>339</i>	<i>1 327</i>	<i>4 461</i>
Trésorerie et équivalents de trésorerie	37 646	185 525	134 371
Total actifs courants	<u>42 533</u>	<u>191 568</u>	<u>149 907</u>

Les stocks sont constitués de stocks d'Asparaginase. La forte hausse entre 2017 et 2018 est liée au lancement de l'étude clinique de phase 3 dans l'indication du cancer du pancréas (étude TRYbeCA1).

Les autres créances incluent principalement :

- Le crédit impôt recherche. Aux 31 décembre 2016 et 2017, les créances de CIR incluaient le crédit d'impôt recherche des périodes correspondantes. Au 31 décembre 2018, la créance de CIR incluait le crédit d'impôt recherche des exercices 2017 et 2018. Le remboursement est attendu en 2019.
- Les créances fiscales et autres créances correspondent essentiellement à des créances de TVA (711 K€ en 2016, 1 016 K€ en 2017 et 949 K€ en 2018) et des avoirs à recevoir (7 K€ en 2016, 101 K€ en 2017 et 863 K€ en 2018).
- Les charges constatées d'avance correspondant principalement à des facturations d'avances effectuées par les fournisseurs d'asparaginase (570 K€ en 2017 et 3 180 K€ en 2018).

5.1.2.2.3 CAPITAUX PROPRES

(en K€)	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2017</u>	<u>31/12/2018</u>
Capital	873	1 794	1 794
Primes	105 090	281 745	281 745
Réserves	(48 247)	(68 386)	(99 524)
Réserves de conversion	(165)	(203)	(188)
Résultat net	(21 913)	(33 530)	(38 224)
Total capitaux propres	<u>35 638</u>	<u>181 419</u>	<u>145 602</u>

La variation des capitaux propres de la Société entre 2016 et 2017 est principalement liée à la combinaison des facteurs suivants :

- La levée de fonds réalisée en avril 2017 et la levée de fonds réalisée dans le cadre de la cotation sur le *Nasdaq Global Select Market* en novembre 2017 pour un montant total, net de frais, de 177 millions d'euros ;
- La perte de l'exercice 2017 de 33 530 K€.

La variation des capitaux propres de la Société entre 2017 et 2018 est principalement liée à la perte de l'exercice 2018 de 38 224 K€. La Société n'a pas procédé à des augmentations de capital au cours de l'exercice 2018.

Au 31 décembre 2018, le capital de la Société se composait de 17 940 035 actions, totalement libérées, et d'une valeur nominale de 0,10 €.

5.1.2.2.4 PASSIFS NON COURANTS

(en K€)	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
Provisions - Part à plus d'un an	163	214	347
Passifs financiers - Part à plus d'un an	2 816	2 019	1 243
<i>dont avances conditionnées</i>	<i>1 182</i>	<i>1 182</i>	<i>1 181</i>
<i>dont emprunts bancaires</i>	<i>1 480</i>	<i>799</i>	<i>62</i>
Impôt différé passif	3	3	0
Total passifs non courants	2 982	2 236	1 590

Les provisions non courantes sont exclusivement constituées de la provision pour indemnités de départ en retraite.

Les passifs financiers non courants comprennent essentiellement :

- L'avance conditionnée BPI pour le projet TEDAC ;
- La part non courante de l'emprunt bancaire pour 1 480 K€ en 2016, 799 K€ en 2017 et 62 K€ en 2018).

(se référer aux sections 5.2.1.2, 5.2.1.4 et à la note 6.10 de l'annexe aux comptes consolidés, section 5.3.1 du Document de Référence)

5.1.2.2.5 PASSIFS COURANTS

(en K€)	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
Passifs financiers - Part à moins d'un an	50	824	776
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 832	8 076	16 655
Autres passifs courants	1 465	2 706	3 217
<i>dont dettes fiscales et sociales</i>	<i>1 465</i>	<i>2 706</i>	<i>3 148</i>
Total passifs courants	6 347	11 606	20 648

Les passifs financiers courants comprennent essentiellement la part courante de l'emprunt bancaire pour 735 K€ en 2017 et 738 K€ en 2018. La part courante de l'emprunt bancaire était nulle en 2016.

La hausse des dettes fournisseurs et comptes rattachés sur les périodes présentées est principalement due à une augmentation des dépenses engagées par la Société dans le cadre des études cliniques et des conditions de paiement des fournisseurs.

Les autres passifs courants sont essentiellement composés de dettes fiscales et sociales. La hausse est principalement due à une augmentation des salaires et des effectifs sur les périodes présentées.

5.1.3 EXPOSE SUR LES RESULTATS ECONOMIQUES ET FINANCIERS DE ERYTECH SA

Les commentaires sur les comptes présentés ci-après sont établis sur la seule base des comptes statutaires établis en normes françaises de ERYTECH Pharma SA et présentés à la section 5.3.3 du Document de Référence.

Le chiffre d'affaires H.T. 2018 est de 1 392 777 € en augmentation sensible par rapport à 2017, 1 080 015 €. Cette augmentation concerne les refacturations de frais de service à Erytech Inc (filiale à 100%) représentant 1 282 257 € en 2018 pour 902 515 € en 2017.

Le total des produits d'exploitation s'élève à 1 505 385 € contre 1 217 216 € au titre de l'exercice précédent.

La société n'a pas perçu de subvention en 2018 au titre du projet TEDAC (financement par BPI France). Les versements sont conditionnés par l'atteinte d'étape clef, le dernier versement reçu en 2016 était d'un montant de 463 054 €.

Les charges d'exploitation de l'exercice se sont élevées à 37 834 483 € contre 29 206 597 € au titre de l'exercice précédent, soit une variation de +29,5 %. 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 de l'exercice est une perte de (36 329 098) €, pour une perte (27 989 381) € au titre de l'exercice précédent, soit une variation de +29,8 %, en ligne avec l'augmentation des charges d'exploitation.

L'effectif salarié en équivalent temps plein est en hausse à 116,5 contre 84,8 au titre de l'exercice précédent, soit une variation de 37%. Cette augmentation est directement liée au programme de développement des études cliniques lancées par la Société en 2018. L'effectif fin de période augmente de 44 personnes, de 102 à fin 2017 à 146 à fin 2018.

Le résultat financier est positif à 6 042 496 € en 2018 pour une perte de (2 998 615) € au titre de l'exercice précédent, en nette amélioration, liée principalement au résultat de change. Le résultat net de change 2018 est positif à 5 235 397€, pour une perte de change en 2017 de (3 018 560) €. Les gains de change sont liés à la conversion du compte courant bancaire en USD au taux de clôture de 1.145 \$ pour 1 € au 31/12/2018 (1,1993 \$ pour 1 € au 31/12/2017).

Le résultat courant avant impôt de l'exercice ressort en perte à (30 286 602) € pour une perte de (30 987 996) € pour l'exercice précédent, l'amélioration du résultat financier compensant l'augmentation des charges d'exploitation.

Le résultat exceptionnel 2018 est de (173 315) € pour (131 886) € en 2017. Le résultat exceptionnel 2018 est majoritairement composé de dotations aux amortissement exceptionnel des agencements pour 169 941 €.

Le poste impôt sur les bénéficiaires est en augmentation sensible à 4 374 728 € pour 3 186 956 € en 2017. Il correspond au crédit d'impôt recherche, en lien avec l'augmentation des frais de personnel et de la sous-traitance de recherche.

Compte tenu des éléments ci-dessus,

le résultat de l'exercice se solde par une perte de (26 085 189) € pour une perte de (27 932 926) € au titre de l'exercice précédent, soit une variation de 8 %.

Au 31 décembre 2018, le total du bilan de la Société s'élevait à 175 555 673 € pour 203 283 879 € pour l'exercice précédent, soit une baisse de 27 278 206 euros.

5.2 TRESORERIE ET CAPITAUX

Le lecteur est invité à se reporter également aux notes 6.8 et 6.10 en annexe des comptes consolidés établis en normes IFRS figurant à la section 5.3.1 du Document de Référence.

5.2.1 INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX, LIQUIDITES ET SOURCES DE FINANCEMENT DE LA SOCIETE

Le montant de la trésorerie et équivalents de trésorerie détenus par la Société s'élevaient à 37 646 K€ au 31 décembre 2016, 185 525 K€ au 31 décembre 2017 et 134 371 K€ au 31 décembre 2018.

La trésorerie et équivalents de trésorerie comprennent les disponibilités et les instruments financiers courants détenus par la Société (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.

La situation financière nette de la Société se présente comme suit :

	(en K€)	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
(a)	Trésorerie et équivalents de trésorerie	37 646	185 525	134 371
(b)	Passifs financiers - Part à moins d'un an	50	824	776
(c)	Passifs financiers - Part à plus d'un an	2 816	2 019	1 243
(b) + (c)	Endettement financier	2 866	2 843	2 019
(b) + (c) - (a)	Endettement financier net	(34 780)	(182 682)	(132 351)
	Situation financière nette	34 780	182 682	132 351

5.2.1.1 FINANCEMENT PAR LE CAPITAL

Au 31 décembre 2018, la Société a reçu un total de 294.8 millions d'euros au cours de tours de financement successifs.

Année	Opérations	Montant brut (en millions d'euros)
2012	Tours de financement par émission d'actions nouvelles de plusieurs catégories : actions ordinaires, actions de préférence catégorie P, U et A	17,7
2013	Introduction en bourse sur Euronext	17,7
2014	Levée de fonds en bourse	30,0
2015	Levée de fonds en bourse	25,4
2016	Levée de fonds en bourse	9,9
2017	Levée de fonds en bourse	70,5
2017	Introduction en bourse sur le Nasdaq	123,6
	TOTAL	294,8

5.2.1.2 FINANCEMENT PAR SUBVENTIONS ET AVANCES REMBOURSABLES

Depuis la création de la Société et jusqu'au 31 décembre 2018, la Société a reçu de BPI France des subventions non remboursables d'un montant de 2,7 millions d'euros au titre de programmes de recherche préclinique.

La Société a également reçu trois avances conditionnées de BPI France concernant le développement de la technologie de plate-forme d'encapsulation. La Société a procédé au remboursement d'avances conditionnées pour un montant de 508 K€ au cours de l'exercice 2016. Aucun remboursement n'a eu lieu au titre de ces avances lors des exercices clos les 31 décembre 2017 et 31 décembre 2018. Seule l'avance conditionnée relative au projet TEDAC est en cours au 31 décembre 2018.

Le programme de recherche TEDAC, qui est financé par des subventions non remboursables et des avances conditionnées de BPI, est financé selon un calendrier spécifié dans le contrat, sous réserve de l'atteinte d'étapes clés. Des rapports d'avancement intermédiaires sur la base de l'avancement du programme et un rapport final sont fournis à BPI France à la fin des étapes clés. Sur la base de ces rapports, la Société peut bénéficier d'avances conditionnées et de subventions non remboursables, chaque versement étant effectué pour aider à financer une étape de développement spécifique.

Le montant total des subventions prévues au contrat est de 2 058 K€, dont 1 455 K€ ont été perçus au 31 décembre 2018.

Le montant total des avances conditionnées prévues au contrat est de 4 895 K€, dont la Société a reçu un montant global de 1 182 K€ au 31 décembre 2018. La Société devra procéder au remboursement de cette avance conditionnée en fonction de l'atteinte d'un montant de chiffre d'affaires cumulé. Dans un second temps, la Société sera amenée à payer des redevances basées sur un pourcentage du chiffre d'affaires réalisé.

(se référer à la note 6.10 de l'annexe aux comptes consolidés présentés dans la section 5.3.1 du Document de Référence pour plus d'informations).

5.2.1.3 FINANCEMENT PAR LE CREDIT D'IMPOT RECHERCHE

La Société bénéficie du crédit impôt recherche depuis sa création et bénéficie des dispositions des articles 244 quater B et 49 septies F du Code général des impôts relatifs au crédit d'impôt recherche. La Société a comptabilisé un produit de crédit d'impôt recherche de 10,9 millions d'euros au titre des exercices 2016 à 2018, dont 3,3 millions d'euros ont été perçus à la date du Document de Référence. Le remboursement du solde est attendu en 2019.

(se référer aux notes 4.16 et 6.6 de l'annexe aux comptes consolidés présentés dans la section 5.3.1 du Document de Référence pour plus d'informations).

5.2.1.4 FINANCEMENT PAR EMPRUNT

La Société a également financé son activité par :

- 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.
- 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 en 2017.

Seul l'emprunt bancaire est en cours au 31 décembre 2018. Le montant principal restant dû s'élève à 0,8 millions d'euros au 31 décembre 2018.

5.2.2 FLUX DE TRESORERIE

5.2.2.1 FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES OPERATIONNELLES

(en K€)	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
Capacité d'autofinancement	(20 255)	(28 031)	(38 864)
Variation du besoin en fonds de roulement	2 641	3 329	(407)
Flux de trésorerie utilisés par les activités opérationnelles	(17 614)	(24 702)	(39 270)

Les flux de trésorerie utilisés par les activités opérationnelles étaient de respectivement 17 614 K€, 24 702 K€ et 39 270 K€ pour les exercices 2016, 2017 et 2018. La hausse de la trésorerie utilisée par les activités opérationnelles est liée à l'avancement des programmes de recherches et développement à la fois précliniques et cliniques.

5.2.2.2 FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES D'INVESTISSEMENT

(en K€)	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
Acquisitions d'immobilisations corporelles	(1 726)	(1 664)	(14 222)
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	(25)	(25)	(3)
Acquisitions d'immobilisations financières, nettes des cessions	(35)	(102)	(812)
Flux de trésorerie utilisés par les activités d'investissement	(1 786)	(1 791)	(15 037)

Les flux de trésorerie utilisés par les activités d'investissement étaient de respectivement 1 786 K€, 1 791 K€ et 15 037 K€ pour les exercices 2016, 2017 et 2018. En 2017, celles-ci étaient essentiellement liées à des acquisitions pour les sites de Cambridge et de Lyon ainsi que le projet de développement et d'optimisation des installations des production. En 2018, les activités d'investissement étaient essentiellement liées aux immobilisations en cours liées à la construction d'un nouveau site de production à Princeton (New Jersey) et l'accroissement des capacités de production en France (Lyon) pour respectivement 11,9 millions d'euros et 1,2 millions d'euros.

5.2.2.3 FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES DE FINANCEMENT

(en K€)	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
Augmentation de capital en numéraire, nette de frais	9 239	177 576	—
Emission d'emprunts, nette des remboursements	2 154	(31)	(818)
Flux de trésorerie générés (utilisés) par les activités de financement	11 393	177 545	(818)

Les flux de trésorerie liés aux activités de financement étaient de respectivement 11,4 millions d'euros, 177,5 millions d'euros en 2017 et – 0,8 millions d'euros en 2018. En 2017, les flux de financement étaient principalement liés la levée de fonds en avril 2017 et à l'offre globale au Nasdaq en novembre 2017, comprenant l'émission d'actions ordinaires et d'ADS. En 2018, les flux de trésorerie utilisés par les activités de financement étaient essentiellement liés au remboursement d'une part de l'emprunt en cours avec la Société Générale.

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

Les informations relatives au financement des activités de la Société figurent à la section 5.2.1 du Document de Référence.

5.2.4 RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX

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

5.2.5 SOURCES DE FINANCEMENT NECESSAIRES A L'AVENIR

Au 31 décembre 2018, la Société dispose de trésorerie et d'équivalents de trésorerie pour un montant de 134,4 millions d'euros. La direction estime que la trésorerie et les équivalents de trésorerie disponibles sont suffisants pour financer les activités prévues de la Société des douze prochains mois au minimum. Afin de financer son développement et ses investissements futurs, la Société pourrait avoir recours à des financements par le capital et/ou par de la dette.

5.3 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE

5.3.1 COMPTES CONSOLIDES ETABLIS EN NORME IFRS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2018

ÉTAT DU RÉSULTAT NET CONSOLIDÉ

en K€	Notes	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
Chiffre d'affaires		—	—	—
Autres produits de l'activité	5.1	4 138	3 364	4 447
Produit des activités courantes		4 138	3 364	4 447
Frais de recherche et développement	5.2 , 5.3	(19 720)	(25 463)	(33 468)
Frais généraux et administratifs	5.2 , 5.3	(6 808)	(8 791)	(14 600)
Charges opérationnelles		(26 528)	(34 254)	(48 068)
Résultat opérationnel courant		(22 390)	(30 889)	(43 621)
Produits financiers	5.5	558	539	5 427
Charges financières	5.5	(70)	(3 183)	(29)
Résultat financier		488	(2 644)	5 399
Impôt sur le résultat	5.6	(10)	3	(2)
Résultat net		(21 913)	(33 530)	(38 224)
Résultat de base / dilué par action (€ / action)	6.7	(2,74)	(2,95)	(2,13)

ÉTAT DU RÉSULTAT GLOBAL CONSOLIDÉ

en K€	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
Résultat net	(21 913)	(33 530)	(38 224)
Éléments recyclables ultérieurement en résultat			
Variation de la réserve de conversion	21	(38)	15
Éléments non recyclables ultérieurement en résultat			
Réévaluation du passif au titre des régimes à prestations définies	(30)	8	(60)
Effet d'impôt	10	(3)	3
Autres éléments du résultat global	1	(33)	(42)
Résultat global	(21 912)	(33 563)	(38 266)

ÉTAT DE LA SITUATION FINANCIÈRE CONSOLIDÉE

ACTIF (en K€)	Notes	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
Actifs non courants				
Immobilisations incorporelles	6.1	57	53	1 613
Immobilisations corporelles	6.2	2 245	3 406	15 274
Actifs financiers non courants	6.3	132	234	1 046
Total actifs non courants		2 434	3 693	17 933
Actifs courants				
Stocks	6.4	145	176	1 396
Clients et comptes rattachés	6.5	218	76	30
Autres actifs courants	6.6	4 524	5 791	14 111
Trésorerie et équivalents de trésorerie	6.7	37 646	185 525	134 371
Total actifs courants		42 533	191 568	149 907
TOTAL ACTIF		44 967	195 261	167 840
PASSIF ET CAPITAUX PROPRES (en K€)				
Capitaux propres				
Capital		873	1 794	1 794
Primes		105 090	281 745	281 745
Réserves		(48 247)	(68 386)	(99 524)
Réserves de conversion		(165)	(203)	(188)
Résultat net		(21 913)	(33 530)	(38 224)
Total capitaux propres	6.8	35 638	181 419	145 602
Passifs non courants				
Provisions - Part à plus d'un an	6.9	163	214	347
Passifs financiers - Part à plus d'un an	6.10	2 816	2 019	1 243
Impôt différé passif		3	3	0
Total passifs non courants		2 982	2 236	1 590
Passifs courants				
Passifs financiers - Part à moins d'un an	6.10	50	824	776
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	6.11	4 832	8 076	16 655
Autres passifs courants	6.12	1 465	2 706	3 217
Total passifs courants		6 347	11 606	20 648
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES		44 967	195 261	167 840

TABLEAU DES FLUX DE TRÉSORERIE CONSOLIDÉS

en K€		31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
Résultat net		(21 913)	(33 530)	(38 224)
Charges (produits) sans incidence sur la trésorerie				
Gains ou pertes de change calculées		—	3 159	(3 981)
Dotations (reprises) aux amortissements	6.1 , 6.2	425	532	797
Dotations (reprises) aux provisions - Part à plus d'un an	6.9	31	57	73
Charges au titre des paiements en actions	5.3	1 178	1 769	2 449
Charges d'intérêt		13	23	4
Charge d'impôt (exigible et différé)	5.6	10	(3)	2
Variation des créances et dettes en devises		—	(38)	15
Flux net de trésorerie utilisés par l'activité avant variation du BFR		(20 255)	(28 031)	(38 864)
(Augmentation) diminution des stocks	6.4	21	(31)	(1 219)
(Augmentation) diminution des clients et comptes rattachés	6.5	206	142	47
(Augmentation) diminution des autres actifs courants	6.6	1 181	(1 266)	(8 321)
Variation des dettes fournisseurs et comptes rattachés	6.11	1 160	3 243	8 579
Augmentation (diminution) des autres passifs courants	6.12	154	1 241	508
Augmentation (diminution) des provisions (part à moins d'un an)		(81)	—	—
Variation du besoin en fonds de roulement		2 641	3 329	(407)
Flux net de trésorerie utilisés par les activités opérationnelles		(17 614)	(24 702)	(39 270)
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement				
Acquisitions d'immobilisations corporelles	6.2	(1 726)	(1 664)	(14 222)
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	6.1	(25)	(25)	(3)
Acquisitions d'immobilisations financières	6.3	(40)	(102)	(812)
Cession d'immobilisations corporelles	6.2	—	—	—
Cessions d'immobilisations financières	6.3	5	—	—
Flux net de trésorerie utilisés par les opérations d'investissement		(1 786)	(1 791)	(15 037)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement				
Augmentation de capital en numéraire, net de frais	6.8	9 239	177 576	—
Emission d'emprunts	6.10	2 717	421	—
Remboursement d'emprunts	6.10	(563)	(452)	(818)
Titres auto détenus		—	—	—
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement		11 393	177 545	(818)
Effet de la variation des taux de change sur la trésorerie détenue		19	(3 183)	3 981
Variation de trésorerie		(7 988)	147 869	(51 144)
Trésorerie nette en début d'exercice	6.7	45 634	37 646	185 514
Trésorerie nette en fin d'exercice	6.7	37 646	185 514	134 371
Intérêts versés		72	115	14
Impôts versés		—	—	—

VARIATION DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS

(En K€, sauf pour le nombre d'actions)

	Capital	Prime d'émission	Réserves	Réserves de conversion	Résultat	Total capitaux propres
Au 1er janvier 2016	792	95 932	(34 578)		(15 013)	47 133
Résultat de la période					(21 913)	(21 913)
Autres éléments du résultat global			166	(165)		1
Résultat global			166	(165)	(21 913)	(21 912)
Affectation du résultat n-1			(15 013)		15 013	
Emission d'actions ordinaires (1)	81					81
Augmentation prime d'émission (1)		9 158				9 158
Paiements fondés sur des actions			1 178			1 178
Au 31 décembre 2016	873	105 090	(48 247)	(165)	(21 913)	35 638
Résultat de la période					(33 530)	(33 530)
Autres éléments du résultat global			5	(38)		(33)
Résultat global			5	(38)	(33 530)	(33 563)
Affectation du résultat n-1			(21 913)		21 913	
Emission d'actions ordinaires (2)	921					921
Augmentation prime d'émission (2)		176 655				176 655
Paiements fondés sur des actions			1 769			1 769
Au 31 décembre 2017	1 794	281 745	(68 386)	(203)	(33 530)	181 419
Résultat de la période					(38 224)	(38 224)
Autres éléments du résultat global			(58)	15		(42)
Résultat global	—	—	(58)	15	(38 224)	(38 266)
Affectation du résultat n-1			(33 530)		33 530	—
Emission d'actions ordinaires	0	(0)				0
Paiements fondés sur des actions			2 449			2 449
Au 31 décembre 2018	1 794	281 745	(99 524)	(188)	(38 224)	145 602

(1) levée de fonds en décembre 2016 d'un montant total (net des frais) de 9 millions d'euros.

(2) levée de fonds en avril 2017 d'un montant total (net de frais) de 65 millions d'euros et levée de fonds en novembre 2017 d'un montant total (net de frais) de 112 millions d'euros dans le cadre de la cotation sur le *Nasdaq Global Select Market*.

NOTES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

La présente annexe fait partie intégrante des états financiers consolidés. Les états financiers consolidés ont été arrêtés et ont été autorisés à la publication par le conseil d'administration en date du 8 mars 2019.

1. DESCRIPTION DE L'ACTIVITE DU GROUPE

ERYTECH Pharma S.A. (“**ERYTECH**” et sa filiale, ci-après dénommée “la Société”) a été créée à Lyon, France en 2004 pour développer et commercialiser des thérapies innovantes basées sur les globules rouges pour lutter contre des cancers et des maladies orphelines. Les produits candidats les plus avancés de la Société sont développés pour le traitement du cancer du pancréas.

La Société s'est introduite en bourse sur Euronext Paris en mai 2013 en levant 17,7 millions d'euros et a réalisé une offre secondaire de 30,0 millions d'euros en octobre 2014 (montant brut avant déduction des frais). L'introduction en bourse a déclenché la conversion de la totalité des obligations convertibles précédemment émises. Deux placements privés représentant respectivement un montant brut, avant déduction des frais, de 25,4 millions d'euros (940 000 actions ordinaires) et 9,9 millions d'euros (793 877 actions ordinaires) ont par ailleurs été réalisés avec des investisseurs institutionnels aux États-Unis et en Europe. En avril 2017, la Société a réalisé une offre subséquente de 70,5 millions d'euros (montant brut avant déduction des frais). La Société a réalisé une introduction en bourse sur le *Nasdaq Global Select Market* pour un montant brut, avant déduction de frais, de 124 millions d'euros (144 millions \$).

Depuis sa création, la Société a encouru des pertes et a des flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles négatifs. Au 31 décembre 2018, elle disposait de capitaux propres d'un montant de 145 602 K€ compte tenu de plusieurs tours de financement et notamment son introduction en bourse. La Société prévoit d'encourir des pertes supplémentaires jusqu'à ce qu'elle puisse, le cas échéant, générer des revenus importants liés à ses produits candidats en développement. Des financements additionnels supplémentaires substantiels seront nécessaires pour financer l'activité de la Société et développer commercialement les produits candidats.

Les activités futures de la Société dépendent fortement de la combinaison de plusieurs facteurs, notamment : (i) le succès de ses activités de recherche et développement ; (ii) les autorisations réglementaires et l'autorisation de mise sur le marché des produits proposés par la Société; (iii) l'obtention dans un délai opportun de financements supplémentaires; et (iv) le développement de thérapies concurrentes par d'autres sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques. En conséquence, la Société est et devra continuer, à court et moyen terme, à être financée par le biais de partenariats pour le développement et la commercialisation de ses candidats médicaments et par l'émission de nouveaux instruments de dettes ou de capitaux propres.

Les comptes consolidés ainsi que les annexes aux comptes consolidés (les “**Etats financiers consolidés**”) présentent l'activité d'ERYTECH Pharma S.A. et de sa filiale, ERYTECH Pharma, Inc., créée en avril 2014, et dont le siège social se situe à Cambridge, Massachusetts – Etats Unis.

Faits caractéristiques de l'exercice 2018

Activité

Février 2018 :

- La Société a annoncé la sélection du cancer du sein triple négatif en tant que prochaine indication cible pour eryaspase (GRASPA®).

Avril 2018 :

- Présentation des résultats complets de son étude de Phase 1 menée aux États-Unis évaluant eryaspase (GRASPA®) en association avec une chimiothérapie pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), ainsi que des données précliniques sur le programme erymethionase

Juin 2018 :

- La Société a présenté les données de caractérisation pharmacodynamique de son étude de phase 2/3 évaluant eryaspase (GRASPA®) en association avec une chimiothérapie pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)
- La Société a présenté des données précliniques sur l'action enzymatique d'eryaspase (GRASPA®) dans la leucémie aiguë lymphoblastique récidivante (LAL) et les résultats de l'essai clinique de Phase 2b avec eryaspase (GRASPA®) dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM)
- La Société a annoncé le recentrage de ses activités de développement avec le produit candidat eryaspase pour le traitement potentiel de certaines indications choisies de tumeurs solides. La Société a également annoncé qu'elle prévoit d'interrompre son programme de développement dans la LAL, y compris le retrait de la demande d'AMM en Europe qui avait été redéposée pour eryaspase dans le traitement de la LAL en rechute ou réfractaire.
- La Société a signé un contrat de location dans le but de construire un nouveau site de production à Princeton (New Jersey) aux États-Unis, et d'accroître les capacités de son site français de Lyon.

September 2018:

- La Société a annoncé le recrutement des trois premiers patients pour l'étude clinique de Phase 3, nommée 'TRYbeCA1', évaluant l'efficacité d'eryaspase, le produit candidat phare, dans le traitement en seconde ligne du cancer métastatique du pancréas.

Novembre 2018:

- La Société a annoncé la conclusion d'un partenariat stratégique avec le New York Blood Center (NYBC) pour l'approvisionnement et la recherche sur les globules rouges.

Management

Janvier 2018 :

- Attribution de 40 500 BSA à des membres du conseil d'administration, 97 203 stock-options (dont 40 500 à des dirigeants et 56 703 à des employés) et 154 440 actions gratuites (dont 67 500 à des dirigeants et 86 940 à des employés).

Mai 2018 :

- La Société a renforcé son équipe de direction avec la nomination d'Alex Dusek au poste de Vice-Président pour la stratégie commerciale. M. Dusek apporte une expérience de 25 années en stratégie marketing et commerciale pour des produits pharmaceutiques, tant au sein de biotechs que de grands laboratoires pharmaceutiques internationaux.

Septembre 2018 :

- Attribution de 24 000 stock-options à des dirigeants.

Faits caractéristiques de l'exercice 2017

Avril 2017 :

- La Société a finalisé un placement privé de 3 000 000 actions ordinaires auprès d'investisseurs aux Etats Unis et Europe, pour un montant brut d'environ 70,5 millions d'euros.

Novembre 2017 :

- La Société a finalisé une offre globale d'un montant de 6 180 137 actions ordinaires, incluant l'exercice intégral de l'option des banques garantes d'acquérir des actions additionnelles, pour un montant brut de 144 millions \$. L'offre globale consiste en une introduction en bourse sur le Nasdaq sous la forme de 5 389 021 *American Depositary Shares (ADS)*, chacune représentant une action ordinaire et un placement privé concomitant en Europe et dans certains pays à l'exception des Etats-Unis et du Canada de 791 116 actions ordinaires. La levée de fonds réalisée dans le cadre de cette offre globale s'élevait à un montant net d'environ 112 millions d'euros (130 millions \$).

Faits caractéristiques de l'exercice 2016

Décembre 2016 :

- La Société a finalisé un placement privé de 793 877 actions ordinaires auprès d'investisseurs aux Etats Unis et Europe, pour un montant brut d'environ 10 millions d'euros.

2. BASE DE PREPARATION

Les Etats financiers consolidés au 31 décembre 2016, 2017 et 2018 ont été préparés sous la responsabilité de la direction de la Société selon le principe de la continuité d'exploitation de la Société ; la situation déficitaire de la Société s'expliquant par le caractère innovant des produits développés et impliquant une phase de recherche et développement sur plusieurs années.

Les conventions comptables générales ont été appliquées en conformité avec le principe de prudence, et en accord avec les hypothèses sous-jacentes que sont (i) la continuité d'exploitation, (ii) la permanence des méthodes d'une année à l'autre et (iii) la séparation des exercices, et en conformité avec les règles générales de préparation et de présentation des états financiers consolidés conformément aux IFRS telles que définies ci-après.

Sauf indication contraire, tous les montants sont présentés en milliers d'euros.

3. DECLARATION DE CONFORMITE

Les Etats financiers consolidés ont été préparés conformément aux normes et interprétations IFRS adoptées par l'Union Européenne (UE) et ont été arrêtés et autorisés à la publication par le conseil d'administration en date du 8 mars 2019.

En raison de la cotation des actions de la Société sur le Nasdaq, les Etats financiers consolidés de la Société sont également préparés conformément aux normes et interprétations IFRS publiées par l'International Accounting Standards Boards (« IASB »).

Au 31 décembre 2018, toutes les normes IFRS publiées par l'IASB et d'application obligatoire sont les mêmes que celles adoptées par l'UE et obligatoire dans l'UE. En conséquence, les Etats financiers consolidés sont conformes aux normes et interprétations IFRS tels que publiés par l'IASB and adoptés par l'UE.

Le terme « IFRS » désigne conjointement les normes comptables internationales (International Financial Reporting Standards « IFRS » et International Accounting Standards « IAS ») et les interprétations des comités d'interprétation (Standing Interpretations Committee « SIC » et IFRS Interpretations Committee « IFRS IC »). Les principales méthodes comptables utilisées pour préparer les Etats financiers sont présentées ci-après, et ce pour toutes les périodes présentées.

La Société a adopté les normes, amendements et interprétations qui sont applicables au 1^{er} janvier 2018 :

- IFRS 15 – Produits des activités ordinaires
- Clarifications à IFRS 15
- IFRS 9 – Instruments financiers
- IFRIC 22 – Transactions en monnaies étrangères et contrepartie anticipée
- Amendements à IFRS 2 - Classification et évaluation des transactions dont le paiement est fondé sur des actions
- Amélioration annuelle des IFRS (cycle 2014-2016), pour les amendements applicables pour les exercices commençant au 1^{er} janvier 2018.

Ces nouveaux textes n'ont pas eu d'incidence significative sur les résultats ou la situation financière de la Société.

Les normes et interprétations d'application non encore obligatoires au 31 décembre 2018 n'ont pas été appliqués par anticipation.

Les normes récemment publiées mais non encore adoptées qui pourraient être applicables à la Société sont les suivantes :

- IFRS 16 – Locations
- IFRIC 23 – Incertitude relative aux traitements fiscaux
- Amendements à IFRS 9 - Clauses de remboursement anticipé prévoyant une compensation négative
- Amendements à IAS 28 – Intérêts à long terme dans les entreprises associées et coentreprises
- Amendements à IAS 19 - Modification, réduction ou liquidation d'un régime
- Amélioration annuelle des IFRS (cycle 2015-2017)

Le Groupe n'anticipe pas d'impact significatif sur ses états financiers liés à la première adoption de ses nouvelles normes, à l'exception d'IFRS 16. IFRS 16 supprime la distinction entre contrat de location simple et contrat de location financement et requiert la comptabilisation de tous les contrats de location au bilan des preneurs, avec constatation d'un actif (représentatif du droit d'utilisation de l'actif loué pendant la durée du contrat) et d'une dette (au titre de l'obligation de paiement des loyers). La norme affectera également la présentation du compte de résultat (allocation de la charge entre résultat opérationnel et charges financières) et du tableau des flux de trésorerie (allocation des sorties de trésorerie entre flux liés aux activités opérationnelles et flux liés aux opérations de financement).

La Société prévoit d'appliquer l'approche rétrospective modifiée. Selon cette approche, l'impact cumulé de la première application d'IFRS 16 est reconnu en ajustement de capitaux propres à la date de transition. A la date d'arrêté des Etats financiers consolidés, la Société estime que la première application d'IFRS 16 va donner lieu à une augmentation des dettes financières de la Société d'approximativement €7 millions au 1^{er} janvier 2019. Ces estimations pourraient être révisées compte tenu des changements de locations en cours à la fois en France et aux Etats Unis.

4. PRINCIPALES METHODES COMPTABLES

4.1 Principes de consolidation

Conformément à la IFRS 10 *Etats financiers consolidés* (« **IFRS 10** »), une entité est consolidée lorsqu'elle est contrôlée par la Société. La Société contrôle une entité si elle est exposée ou a le droit à des rendements variables en raison de ses liens avec l'entité et si elle a la capacité d'influer sur le montant de ces rendements à travers son pouvoir sur l'entité. Tous les soldes et transactions intragroupe, les gains et pertes de change latents résultant de transactions intragroupe et les dividendes sont totalement éliminés. Aucun intérêt ne conférant pas le contrôle n'est reconnu au titre de la filiale détenue.

Les détails de la filiale de la Société au 31 décembre 2018 sont les suivants :

	<u>Date de création</u>	<u>Pourcentage d'intérêt</u>	<u>Méthode de consolidation</u>
ERYTECH Pharma, Inc.	Avril 2014	100%	Intégration globale

4.2 Transactions intragroupe

Les transactions impliquant des actifs et passifs réciproques, ainsi que des produits et charges, entre ERYTECH et ERYTECH Pharma, Inc. sont éliminées dans les Etats financiers consolidés.

4.3 Monnaies étrangères

Monnaie fonctionnelle et conversion des états financiers dans la monnaie de présentation

Les Etats financiers consolidés sont présentés en euros, qui est la monnaie fonctionnelle de la société mère, ERYTECH Pharma S.A. (la « Société mère »). Les états de situation financière d'une entité consolidée pour lesquelles la monnaie fonctionnelle n'est pas l'euro sont convertis en euros au taux de change de clôture (taux de change spot à la date des états financiers) et l'état du résultat net, l'état du résultat global et l'état des flux de trésorerie sont convertis au taux de change moyen de la période, sauf si les taux de change varient significativement. Les différences de change résultant sont incluses dans l'état du résultat global et écarts de conversion.

Conversion des transactions en devises étrangères

Les transactions en devises étrangères sont converties dans la monnaie fonctionnelle (euros) au taux de change en vigueur à la date de transaction. A la clôture, les actifs et passifs monétaires libellés en devises sont convertis au taux en vigueur à cette date. Les pertes et gains latents résultant sont comptabilisés en « résultat financier » dans l'état du résultat net.

Le prêt en dollars de la Société mère à ERYTECH Pharma, Inc. est considéré comme un investissement net à l'étranger. Les écarts de change sur ce prêt sont reconnus en autres éléments du résultat global.

4.4 Tableau des flux de trésorerie consolidés

Le tableau de flux de trésorerie consolidés est établi en utilisant la méthode indirecte et présente séparément les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles, d'investissement et de financement.

Les activités opérationnelles correspondent aux principales activités génératrices de produits de la Société et toutes les autres activités qui ne remplissent pas les critères d'investissement ou de financement. Le Groupe a choisi de classer les subventions reçues, telles que le Crédit Impôt Recherche (« CIR ») dans les activités opérationnelles dans le tableau des flux de trésorerie.

Les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement correspondent aux flux de trésorerie liés aux acquisitions d'immobilisations corporelles, nettes des dettes fournisseurs sur immobilisations, et aux cessions d'immobilisations et autres placements.

Les activités de financement sont les opérations qui résultent des changements dans le montant et la composition du capital social et des emprunts de la Société. Les augmentations de capital, les obtentions ou remboursements des emprunts sont classés dans cette catégorie. Le Groupe a choisi de classer les avances remboursables dans cette catégorie.

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 présentée. La diminution de la dette financière liée aux locations financement est ainsi incluse dans les la catégorie « remboursement d'emprunts » de la période.

4.5 Recours à des estimations et jugements

La préparation des états financiers consolidés en conformité avec les règles prévues par les IFRS implique l'utilisation d'estimations et la formulation d'hypothèses ayant un impact sur les états financiers. Ces estimations peuvent être révisées si les circonstances sur lesquelles elles étaient fondées évoluent. Les résultats réels peuvent de ce fait s'avérer différents des estimations initialement formulées. L'utilisation d'estimations et jugements porte principalement sur l'évaluation des paiements fondés en actions (Note 4.15 et Note 5.3).

4.6 Immobilisations incorporelles

Immobilisations incorporelles générées en interne – Frais de Recherche et développement

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

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 remplis :

- (a) Il est techniquement possible d'achever le projet de développement ;
- (b) Intention de la Société d'achever le projet et de l'utiliser ;
- (c) Capacité à utiliser l'immobilisation incorporelle ;
- (d) Démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif ;
- (e) Disponibilités des ressources techniques, financières et autres pour achever le projet ; et
- (f) Evaluation fiable des dépenses de développement.

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.

Compte tenu des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et développement, la Société estime que les six critères définis par IAS 38 ne sont pas remplis à date. Par application de ce principe, tous les coûts de développement sont comptabilisés en charges de la période au cours de laquelle ils sont encourus.

Autres immobilisations incorporelles

Les autres immobilisations incorporelles sont enregistrées à leur coût d'acquisition plus les coûts directement attribuables à la préparation de l'immobilisation pour son utilisation attendue.

Les autres immobilisations incorporelles comprennent principalement les coûts des études de modélisation d'un nouveau procédé de production et les coûts d'acquisition des licences de logiciels.

Compte tenu que le nouveau procédé de production est relatif à des équipements non encore construits, l'amortissement commencera à la date à laquelle l'équipement sera disponible pour son utilisation attendue (ie quand il sera dans les locaux et dans les conditions nécessaires à son utilisation). Tant que l'actif ne fera pas l'objet d'un amortissement, un test de dépréciation sera réalisé (cf. note 4.8).

Les immobilisations incorporelles avec une durée de vie déterminée font l'objet d'un amortissement linéaire sur leur durée d'utilisation.

Catégories d'immobilisations incorporelles

Durée d'amortissement

Logiciels	1 à 5 ans
-----------	-----------

4.7 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont comptabilisées à leur coût d'acquisition, composé de leur prix d'achat et de tous les coûts directs engagés pour mettre l'actif en état de fonctionnement selon l'utilisation prévue par la direction de la Société.

Les immobilisations corporelles font l'objet d'un amortissement linéaire sur leur durée d'utilisation. Les agencements de locaux loués sont amortis sur la durée de leur propre durée de vie ou sur la durée du contrat de location si elle est plus courte.

Les périodes d'amortissement retenues sont les suivantes :

Catégories d'immobilisations corporelles

Durée d'amortissement

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.

4.8 Tests de dépréciation

Selon la norme IAS 36 *Dépréciation d'actifs* (« **IAS 36** »), une perte de valeur doit être comptabilisée lorsque la valeur nette comptable de l'actif ou de l'unité génératrice de trésorerie à laquelle l'actif appartient (s'il n'est pas possible d'estimer la valeur recouvrable individuelle d'un actif) est inférieure à sa valeur recouvrable. La valeur recouvrable d'un actif correspond à sa juste valeur diminuée des coûts de sortie ou sa valeur d'utilité si elle est supérieure.

Les immobilisations corporelles et les immobilisations incorporelles avec une durée vie déterminée sont soumises à un test de dépréciation lorsque leur valeur nette comptable est remise en question par l'existence d'indices de perte de valeur.

Les immobilisations incorporelles non amorties sont soumises à un test de dépréciation à la fin de la période de laquelle elles sont acquises puis annuellement et chaque fois qu'il y a un indice de perte de valeur de l'immobilisation incorporelle.

Une dépréciation est comptabilisée dans les Etats financiers consolidés pour le montant de la valeur excédant la valeur recouvrable de l'actif.

4.9 Actifs et passifs financiers – Evaluation et présentation

L'évaluation et la comptabilisation des instruments financiers sont définies par la norme IFRS 9 *Instruments financiers* (« **IFRS 9** »).

Créances

Ces instruments sont initialement comptabilisés à leur juste valeur dans les Etats financiers consolidés, puis au coût amorti calculé selon la méthode du taux d'intérêt effectif (« **TIE** »). Les créances clients sans composante de financement significative sont évaluées à leur valeur nominale.

La Société comptabilise des provisions pour pertes de crédit attendues qui, pour les créances clients et les actifs liés aux contrats avec les clients, sont évaluées en prenant en compte toutes les pertes résultant des événements de défaillance possibles sur la durée de vie des actifs. Les provisions pour pertes attendues sont déduites du montant brut des actifs.

Passifs financiers au coût amorti

Les emprunts et autres passifs financiers sont initialement comptabilisés à leur juste valeur diminuée des coûts de transaction directement attribuables, puis au coût amorti calculé selon la méthode du TIE.

Présentation des actifs et passifs financiers évalués à la juste valeur

Conformément à IFRS 13 *Evaluation de la juste valeur* (« **IFRS 13** »), les instruments financiers sont présentés en trois catégories selon la méthode hiérarchique utilisée pour déterminer leur juste valeur :

- Niveau 1 : juste valeur évaluée sur la base de prix cotés sur un marché actif pour des actifs et passifs identiques ;
- Niveau 2 : juste valeur évaluée selon des méthodes de valorisation utilisant des données observables, tels que des prix pour des actifs et passifs similaires ou des données observables sur un marché actif ;
- Niveau 3 : juste valeur évaluée selon des méthodes de valorisation utilisant totalement ou partiellement des données non observables, tels que des prix sur un marché non actif ou des valorisations basées sur des multiples de titres non cotés.

4.10 Stocks

Conformément à la norme IAS 2 *Stocks* (« **IAS 2** »), les stocks sont comptabilisés à leur coût ou à leur valeur nette de réalisation, si celle-ci est inférieure. Le coût est déterminé selon la méthode First-In First-Out (FIFO). La direction de la Société effectue une revue périodique de l'obsolescence des stocks et effectue si besoin un ajustement.

4.11 Trésorerie et équivalents de trésorerie

Le poste « Trésorerie et équivalents de trésorerie » dans l'état de situation financière consolidé inclut les comptes bancaires ainsi que les placements liquides. Ces placements sont facilement convertibles en un montant de trésorerie connu et sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur.

Le classement en équivalents de trésorerie est effectué si les critères suivants sont remplis :

- Détenus dans le but de faire faire aux besoins de trésorerie à court terme plutôt qu'à des fins d'investissement ;
- Existence d'options de sortie :
 - Exerçables à tout moment et au moins tous les trois mois ;
 - Initialement prévus au contrat et cette option de sortie est systématiquement prévue dans le contrat initial ;
 - Exerçables sans pénalités de sortie et sans risque significatif de variation de valeur du montant de trésorerie reçu en remboursement.
- Il n'existe pas de risque de valeur lié au niveau de rémunération minimum acquise (i.e. celle obtenue en cas de sortie anticipée) car sur toute la durée et à chaque instant cette rémunération sera identique à celle obtenue d'un placement de trois mois maximum répondant à la définition d'un équivalent de trésorerie. Cela peut être le cas lorsque le taux est variable ou révisable.

Ils sont comptabilisés en équivalents de trésorerie à leur juste valeur à l'actif et les variations de valeur sont comptabilisés en résultat financier.

4.12 Provisions

Une provision est comptabilisée lorsque la Société a une obligation juridique actuelle ou implicite résultant d'un événement passé, que l'obligation peut être estimée de façon fiable et qu'il est probable qu'une sortie de ressources représentatives d'avantages économiques sera nécessaire pour éteindre l'obligation. La part d'une provision due à moins d'un an est enregistrée en dettes courantes, et le solde en dettes non courantes. Les provisions sont actualisées lorsque l'impact est significatif.

Les provisions comptabilisées dans l'état de situation financière consolidée comprennent principalement les obligations relatives aux indemnités de départ en retraite et les provisions pour risques.

Une information est donnée sur les actifs et passifs éventuels dans les notes détaillées si l'impact attendu est significatif, sauf si la probabilité de survenance est faible.

Provisions pour indemnités de départ en retraite - régimes à prestations définies

Les salariés de la Société bénéficient d'indemnités de départ en retraite prévues par la loi en France :

- une indemnité de départ à la retraite versée par la Société lors du départ en retraite (régime à prestations définies) et;
- le versement de pensions de retraite par les organismes de Sécurité Sociale, lesquels sont financés par les cotisations des entreprises et des salariés (régime à cotisations définies).

Pour les régimes à prestations définies, le coût des indemnités de départ en retraite est évalué selon la méthode des unités de crédits projetées. Selon cette méthode, le coût des indemnités de départ en retraite est comptabilisé dans l'état du résultat net et réparti uniformément sur la durée de service des employés. L'engagement lié aux indemnités de départ en retraite est évalué à la valeur actualisée des paiements futurs estimés en utilisant le taux de marché des obligations des entreprises très bien cotées dont la durée correspond à la durée estimée du paiement des prestations.

La différence entre le montant de la provision en début de période et à la clôture est reconnue dans l'état du résultat net pour la partie représentant le coût des services rendus et le coût financier et en autres éléments du résultat global pour la partie représentant les gains et pertes actuarielles.

Les paiements de la Société au titre des régimes à cotisations définies sont comptabilisés en charges dans l'état du résultat net de la période durant laquelle ils deviennent exigibles.

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 en provision dans les Etats financiers consolidés est la meilleure estimation des coûts nécessaires à l'extinction de l'obligation.

4.13 Contrats de location

Les contrats de location portant sur des immobilisations corporelles sont classés en tant que contrats de location financement lorsque la Société supporte l'essentiel des avantages et risques inhérents à la propriété du bien. Les actifs couverts par des contrats de location financement sont comptabilisés à l'actif à compter de la date de début du contrat de location sur la base de la juste valeur de l'actif loué ou de la valeur actualisée des paiements minimaux futurs, si celle-ci est inférieure. Chaque loyer est réparti entre la dette et le coût financier de manière à déterminer un taux d'intérêt constant sur le principal restant dû. L'engagement au titre des loyers dus correspondant, net des charges financières, est classé en dettes financières. Les immobilisations corporelles acquises dans le cadre d'un contrat de location financement sont amorties sur la durée d'utilité ou la durée du contrat de location, si celle-ci est inférieure.

Les contrats de location pour lesquels une partie importante des risques et avantages est conservée par le bailleur sont classés en tant que contrats de location simple. Les paiements effectués au titre de ces contrats de location simple, déduction faite de toute mesure incitative, sont comptabilisés en charges dans l'état du résultat net consolidé de manière linéaire sur la durée du contrat.

4.14 Capital social

Les actions ordinaires sont classées dans les capitaux propres. Les coûts de transaction directement attribuables à l'émission d'actions nouvelles ou d'option sont comptabilisés nets d'impôt dans les capitaux propres en déduction des fonds perçus au titre de l'émission.

4.15 Paiements fondés sur des actions

La Société a appliqué IFRS 2 *Paiements fondés sur des actions* (« **IFRS 2** ») à tous les instruments de capitaux propres, tels que les actions gratuites (« AGA »), stock-options (« SO »), bons de souscription d'actions (« BSA ») et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« BSPCE ») attribués depuis sa création à ses employés, membres du conseil d'administration et autres personnes physiques. Conformément à IFRS 2, le coût de la rémunération payée en instruments de capitaux propres est reconnu en charges en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres sur la période au cours de laquelle les droits à bénéficier des instruments de capitaux propres sont acquis. Les variations de valeur postérieure à la date d'attribution n'ont pas d'impact sur l'évaluation de sa juste valeur initiale.

La juste valeur est estimée en utilisant le modèle de valorisation Black & Scholes (pour la valorisation des BSA, SO et BSPCE), le modèle de valorisation Monte-Carlo (pour la valorisation des AGA), le modèle de valorisation Cox-Ross-Rubinstein (pour la valorisation des BSA 2016 et 2017). Ces modèles permettent à la Société de prendre en compte les caractéristiques du plan (prix d'exercice, période d'acquisition des droits), les données de marché à la date d'attribution (volatilité, dividendes attendus, marge de repo), éventuelles conditions de performances attachées aux instruments et hypothèses de comportement attendu du bénéficiaire.

4.16 Présentation de l'état du résultat net

La Société présente son état du résultat net par fonction. Aujourd'hui, la principale activité de la Société est la recherche et développement. En conséquence, seules les fonctions « frais de recherche et développement » et « frais généraux et administratifs » sont considérées comme représentative. La distinction reflète l'affectation analytique du personnel, des charges externes et des amortissements. Le détail des charges par nature est précisé en note 5.2.

4.17 Produits opérationnels

Crédit d'impôt recherche

Le crédit d'impôt recherche (« **CIR** ») est attribué aux sociétés par les autorités fiscales françaises afin de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui prouvent qu'elles engagent des dépenses répondant aux critères requis (dépenses de recherche en France ou, depuis le 1er janvier 2005, dans l'Union européenne ou dans un autre État partie à l'accord sur l'Espace économique européen qui a conclu un convention fiscale avec la France contenant une clause d'assistance administrative) bénéficient d'un crédit d'impôt qui (a) peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû pour l'exercice au cours duquel les dépenses ont été effectuées et pour les trois prochains exercices ou, (b) dans certains cas, peut être remboursé en trésorerie. Les dépenses prises en compte pour le calcul du crédit d'impôt recherche ne comprennent que des dépenses de recherche.

La société bénéficie du crédit d'impôt recherche depuis sa création.

Le CIR est présenté en autres produits de l'activité dans l'état du résultat net consolidé car il correspond à la définition d'une subvention publique telle que définie par IAS 20 *Comptabilisation des subventions publiques et Informations à fournir sur l'aide publique* (« **IAS 20** »).

Subventions et avances conditionnées

Compte tenu du caractère innovant de ses programmes de développement de produits candidats, la Société a bénéficié d'une assistance financière de la *Banque Publique d'Investissement* (« **BPI France** »). BPI France fournit une assistance financière et un soutien aux entreprises françaises en développement afin de faciliter le développement et la commercialisation de technologies innovantes. Les fonds reçus par la Société sont destinés à financer ses efforts de recherche et développement et le recrutement de personnel spécifique. La Société a reçu ces financements sous forme de subventions et d'avances remboursables.

Subventions

Les subventions reçues sont non remboursables par la Société et sont reconnues dans les états financiers en produits des activités courantes lorsqu'il existe une assurance raisonnable que la Société se conformera aux conditions attachées à ces subventions et que ces subventions seront reçues.

Les subventions qui sont des paiements initiaux sont présentées en produits constatés d'avance et reconnues en produits sur la durée du programme de recherche auxquelles elles se rapportent.

Une subvention publique qui doit être reçue en compensation de dépenses ou pertes déjà engagées, ou pour une assistance financière immédiate de la Société sans coût futurs associés, est reconnue dans les Etats financiers consolidés en autres produits lorsqu'il existe une assurance raisonnable que ces subventions seront reçues.

Avances conditionnées

Les fonds reçus de BPI France sous la forme d'avances remboursables sont comptabilisés en dette financières, compte tenu que la Société a une obligation contractuelle de rembourser ses avances conditionnées en trésorerie à BPI France sur la base d'un échéancier de remboursement si les conditions sont remplies.

La réception ou le remboursement d'avances conditionnés est reflété dans les transactions de financement dans l'état des flux de trésorerie.

Le montant résultant de l'avantage de l'avance conditionné ne portant pas intérêt à un taux de marché est considéré comme une subvention. Cet avantage est déterminé par l'application d'un taux actualisation égal au taux d'intérêt que la Société devrait payer pour un emprunt bancaire d'une maturité similaire.

Le taux d'intérêt implicite résulte dans la prise en compte de tous les remboursements et des paiements additionnels dus en cas de succès commercial tel que décrits en note 6.10 est utilisé pour déterminer le montant annuel reconnu en charges financières.

Dans le cas d'un changement dans l'échéancier des remboursements prévus de l'avance conditionnée, la Société recalcule la valeur nette comptable de la dette résultat de l'actualisation à taux d'intérêt effectif initial des nouvelles sorties de trésorerie anticipées. L'ajustement qui en résulte est reconnu dans l'état du résultat net de la période durant laquelle la modification est reconnue.

Les avances conditionnées pouvant être sujettes à ce type de modification sont les avances reçues de BPI France et présentées en note 6.10.

Autres produits

La norme IFRS 15 *Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients* (« **IFRS 15** ») est d'application obligatoire depuis le 1^{er} janvier 2018. Cette norme remplace IAS 18 *Produits des activités ordinaires* (« **IAS 18** ») et les interprétations correspondantes. La première

application d'IFRS 15 n'a pas changé de façon significative le montant ou le calendrier de reconnaissance des revenus de la Société.

Pour chacun des contrats de partenariat, la Société détermine si elle agit en tant que principal ou en tant qu'agent.

Partenariat avec Orphan Europe (étude clinique LAM)

Dans le cadre de son ancien accord de partenariat avec Orphan Europe sur le développement de la Leucémie Aiguë Myéloïde (« LAM »), la Société refacture sans marge certains coûts cliniques encourus et facturés à la Société par des prestataires externes.

La Société estimait qu'elle agissait en tant qu'agent dans le cadre de partenariat en ce qui concerne les coûts externes refacturés compte tenu que :

- La Société n'avait 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, la société de recherche sous contrat (*contract research organization* « CRO ») facture désormais Orphan Europe. La Société était directement facturée pour les prestations annexes uniquement ;
- La Société ne supportait pas le risque lié à la possession des stocks ;
- La Société n'avait aucune capacité à déterminer les prix, l'ensemble des coûts externes étant facturés pour le montant exact de la facture initiale, sans marge, et elle n'était pas affectée par les changements de prix appliqués par les fournisseurs.

Dans le cadre de ce même accord, la Société facturait également certains coûts cliniques internes, tels que les frais de personnel liés à la gestion des essais cliniques, ou de personnel de production des lots nécessaires à l'essai clinique LAM.

En conséquence, pour l'ensemble des années présentées :

- La refacturation de coûts externes à Orphan Europe est présentée en diminution des charges de recherche et développement correspondantes encourues par la Société ;
- La facturation de coût internes à Orphan Europe est présentée en autres produits.

Partenariat avec Orphan Europe (étude clinique NOPHO)

Dans le cadre de cet accord, Orphan Europe a donné son accord pour financer l'étude NOPHO pour un montant total de 600 K€. Ce montant est reconnu en autres produits dans l'état du résultat net pour toutes les années présentées.

4.18 Résultat financier

Le résultat financier est lié aux emprunts, gains et pertes sur variation de taux de change et aux autres dettes financières (notamment les concours bancaires courants et les locations financement) et inclut les charges d'intérêts sur les dettes financières et l'amortissement des frais d'émission d'emprunt, et les produits reçus sur la trésorerie et les équivalents de trésorerie.

4.19 Impôts sur le résultat

Impôts exigibles

Compte tenu du niveau de déficits fiscaux de la Société, aucune charge d'impôt exigible n'est due.

Impôts différés

Sauf dans certains cas, des impôts différés sont calculés sur les différences temporelles entre la valeur comptable d'un actif ou d'un passif et sa valeur fiscale. Les modifications de taux d'imposition sont comptabilisées en résultat de l'exercice au cours duquel la modification du taux est décidée. Les actifs d'impôts différés résultant de différences temporelles ou de pertes fiscales reportées sont limités aux passifs d'impôts différés ayant la même échéance, sauf si leur imputation sur des bénéfices taxables futurs est probable. Les impôts différés sont calculés sur la base des taux d'imposition les plus récents 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.

Par ailleurs, la Société mère, en tant que société enregistrée en France, est assujettie 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, dans certains cas plafonné à un pourcentage de la valeur ajoutée, présente des similitudes importantes avec la taxe sur le chiffre d'affaires et est comptabilisée en charges opérationnelles.
- la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises répond, selon l'analyse de la Société, à la définition d'un impôt sur le résultat selon IAS 12 *Impôt sur le résultat* (« IAS 12 »), paragraphe 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 ce montant net peut être différent du résultat net comptable. La Société a jugé que la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises remplissait les caractéristiques mentionnées dans cette conclusion, dans la mesure où la valeur ajoutée constitue le niveau intermédiaire de résultat qui sert systématiquement de base, selon les règles fiscales françaises, à la détermination du montant dû au titre de la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises.
- Conformément aux dispositions d'IAS 12, la qualification de la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises en tant qu'impôt sur le résultat conduit à comptabiliser des impôts différés relatifs aux différences temporelles existant à la date de clôture, en contrepartie d'une charge nette dans l'état du résultat net de l'année. Le cas échéant, cette charge d'impôt différé est présentée sur la ligne impôt sur le résultat. Pour l'instant, la Société ne paie pas de CVAE.

4.20 Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net de la Société par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de la période correspondante.

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, les stocks options, les actions gratuites et les bons de souscription de parts de créateur d'entreprise tels que détaillés en note 5.3 et 6.8.

La dilution est définie comme une réduction du bénéfice par action ou une augmentation de la perte par action. Lorsque l'exercice de stock-options et de bons de souscription diminue la perte par action, ceux-ci sont considérés comme anti-dilutifs et sont exclus du calcul de la perte par action. Ainsi, le résultat par action et le résultat dilué sont égaux car tous les instruments de capitaux propres ont été considérés comme anti-dilutifs.

4.21 Information sectorielle

Conformément à IFRS 8 *Secteurs opérationnels*, l'information par segment opérationnel est dérivée de l'organisation interne des activités de la Société ; elle reflète la vue du management et est établie sur la base du reporting interne utilisé par le décideur opérationnel (le directeur général et le président du conseil d'administration) pour allouer les ressources et évaluer la performance.

La Société opère sur un seul segment opérationnel : la conduite de la recherche et du développement de thérapies innovantes basées sur les globules rouges pour lutter contre des cancers et des maladies orphelines dans l'objectif de les commercialiser dans le futur. Les actifs, passifs et la perte opérationnelle sont principalement localisés en France.

4.22 Engagements hors bilan

La Société a défini et mis en place un suivi de ses engagements hors bilan de manière à en connaître la nature et l'objet. Les engagements hors bilan identifiés sont principalement relatifs à :

- les coûts futurs relatifs aux études cliniques pour lesquelles le recrutement a débuté ;
- les contrats de locations simples, les obligations d'achats et d'investissements.

4.23 Evènements postérieurs à la clôture

L'état de la situation financière consolidée et l'état du résultat net consolidé de la Société sont ajustés pour refléter les évènements postérieurs à la clôture modifiant les montants relatifs aux situations existants à la date de clôture. Des modifications peuvent être apportées jusqu'à la date d'arrêté et d'autorisation de publication des Etats financiers consolidés par le conseil d'administration.

Janvier 2019 :

- Attribution de 36 150 actions gratuites et 38 025 stock-options à des employés.

La Société a évalué les évènements postérieurs au 31 décembre 2018 jusqu'à la date d'arrêté et d'autorisation de publication des Etats financiers consolidés. La Société a tenu compte dans les Etats financiers consolidés au 31 décembre 2018 des principales remarques de l'administration fiscale dans le cadre du contrôle fiscal en cours.

5. NOTES RELATIVES A L'ÉTAT DU RÉSULTAT NET CONSOLIDÉ

5.1 Produits des activités courantes

Les produits opérationnels se composent comme suit :

(en K€)	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2017</u>	<u>31/12/2018</u>
Crédit d'impôt Recherche	3 347	3 187	4 375
Subventions	463	—	—
Autres produits	327	178	72
Autres produits de l'activité	4 138	3 364	4 447

Crédit impôt recherche (« CIR »)

L'augmentation du crédit impôt recherche entre 2017 et 2018 est liée à l'augmentation des dépenses d'études cliniques.

Entre 2016 et 2017, il y avait eu une hausse des dépenses d'études cliniques mais cette hausse était principalement liée à des fournisseurs non agréés pour le crédit impôt recherche. En conséquence, l'augmentation des dépenses d'études cliniques n'avait pas donné lieu à une hausse du crédit impôt recherche entre 2016 et 2017.

Subventions

La Société a reçu des subventions en 2016 dans le cadre du projet TEDAC financé par BPI France.

Le 5^e point d'étape technique du programme TEDAC n'est pas atteint. Ainsi, la Société n'est pas éligible à recevoir la subvention relative à ce point d'étape et aucun revenu n'a été reconnu au titre de ce projet en 2017 et 2018.

Autres produits

Les autres produits comprennent principalement :

- la refacturation de coûts internes encourus par la Société dans le cadre de l'étude LAM en 2016 ;
- les produits liés à la part de l'étude NOPHO financée par Orphan Europe en 2017 et 2018. Le montant global financé par Orphan Europe pour l'étude NOPHO est de 600 K€.

5.2 Charges opérationnelles par nature

31/12/2016 (en K€)	Frais de recherche et développement	<i>dont Autres frais de recherche et développement</i>	<i>dont Etudes cliniques</i>	Frais généraux et administratifs	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	3 000	8 410	2 793	14 203
Charges de personnel	5 282	1 212	4 070	2 713	7 995
Autres	35	8	27	577	613
Dotations nettes amortissements et provisions	277	25	252	148	425
Total général	19 720	5 323	14 395	6 808	26 528

Chapitre 5. Informations financières et comptables

31/12/2017 (en K€)	Frais de recherche et développement	<i>dont Autres frais de recherche et développement</i>	<i>dont Etudes cliniques</i>	Frais généraux et administratifs	Total général
Consommables	2 391	1 859	532	148	2 539
Locations et maintenance	636	140	496	894	1 531
Prestations, sous-traitance et honoraires	14 175	1 768	12 407	2 867	17 042
Charges de personnel	7 916	2 089	5 828	3 688	11 604
Autres	81	37	44	927	1 008
Dotations nettes amortissements et provisions	263	94	169	266	530
Total général	25 463	5 987	19 476	8 791	34 254

31/12/2018 (en K€)	Frais de recherche et développement	<i>dont Autres frais de recherche et développement</i>	<i>dont Etudes cliniques</i>	Frais généraux et administratifs	Total général
Consommables	1 789	1 061	728	33	1 822
Locations et maintenance	805	279	526	1 584	2 389
Prestations, sous-traitance et honoraires	19 632	5 043	14 589	5 409	25 041
Charges de personnel	10 914	3 013	7 901	5 925	16 838
Autres	67	38	30	1 122	1 189
Dotations nettes amortissements et provisions	260	68	192	529	789
Total général	33 468	9 502	23 965	14 600	48 068

L'augmentation des charges opérationnelles entre 2016 et 2017 est principalement due à :

- L'augmentation des services extérieurs (+ 2 839 K€) principalement liée à la re-soumission de l'AMM, la phase 2 d'eryaspase dans le traitement de la LAM et la phase 2 d'eryaspase dans le traitement du cancer du pancréas ;
- L'augmentation des charges de personnel de + 3 609 K€ (voir note 5.3).

L'augmentation des charges opérationnelles entre 2017 et 2018 est principalement due à :

- L'augmentation des services extérieurs (+ 7 999 K€) principalement liée aux études cliniques en cours d'eryaspase dans le traitement des tumeurs solides, et en particulier avec le début de la phase 3 de l'étude clinique dans le traitement du cancer du pancréas en septembre 2018 ;
- L'augmentation des charges de personnel de + 5 234 K€ (voir note 5.3).

5.3 Charges de personnel

31/12/2016 (en K€)	Frais de recherche et développement	<i>dont Autres frais de recherche et développement</i>	<i>dont Etudes cliniques</i>	Frais de structure et généraux	Total général
Salaires et traitements	3 371	701	2 670	1 486	4 857
Rémunération basée sur des actions (employés et dirigeants)	674	142	532	490	1 164
Charges sociales	1 237	369	868	736	1 973
Charges de personnel	5 282	1 211	4 070	2 713	7 995
31/12/2017 (en K€)	Frais de recherche et développement	<i>dont Autres frais de recherche et développement</i>	<i>dont Etudes cliniques</i>	Frais de structure et généraux	Total général
Salaires et traitements	5 229	1 200	4 028	1 990	7 218
Rémunération basée sur des actions (employés et dirigeants)	833	292	541	642	1 475
Charges sociales	1 854	596	1 259	1 057	2 911
Charges de personnel	7 916	2 088	5 828	3 688	11 604
31/12/2018 (en K€)	Frais de recherche et développement	<i>dont Autres frais de recherche et développement</i>	<i>dont Etudes cliniques</i>	Frais de structure et généraux	Total général
Salaires et traitements	7 279	1 887	5 393	3 721	11 000
Rémunération basée sur des actions (employés et dirigeants)	1 158	334	824	849	2 007
Charges sociales	2 476	792	1 684	1 355	3 831
Charges de personnel	10 914	3 013	7 901	5 925	16 838

L'augmentation des charges de personnel pour les exercices présentés est principalement due à l'augmentation des effectifs. L'effectif moyen temps plein pondéré était de 66 en 2016, 98 en 2017 et 138 en 2018.

Paiement fondé sur des actions (IFRS 2)

Des instruments de capitaux propres ont été attribués à des dirigeants, à certains salariés ainsi qu'à des membres du conseil d'administration sous la forme de bons de souscription d'actions (« **BSA** »), de stock-options (« **SO** »), d'actions gratuites (« **AGA** ») ou de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« **BSPCE** »). Le conseil d'administration a été autorisé par l'assemblée générale des actionnaires à attribuer des instruments sous la forme d'AGA, SO, BSA et BSPCE via les plans suivants :

Plan de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« BSPCE »)

Les types de BSPCE émis par la Société sont les suivants :

Type d'instruments	BSPCE₂₀₁₂	BSPCE₂₀₁₄
Nombre de bons attribués	33 787	19 500
Nombre de bons exercés	16 811	1 500
Nombre de bons caducs	0	1 090
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite (en €)	Dépend de la date d'attribution	
Date limite d'exercice des bons	20-mai-20	22-janv-24
Parité	1 bon pour 10 actions	1 bon pour 10 actions
Nombre maximum d'actions pouvant être émises	169 760	169 100

En cas de départ d'un bénéficiaire pour quelque motif que ce soit, celui-ci conservera les BSPCE₂₀₁₄ auxquels il avait souscrit avant son départ. Néanmoins, en cas de départ d'un bénéficiaire de la Société avant la souscription des BSPCE₂₀₁₄ auquel le bénéficiaire a droit, et ce pour quelque raison que ce soit, les BSPCE₂₀₁₄ seront annulés. Dans ce cas, les BSPCE₂₀₁₄ non souscrits peuvent être réaffecté à d'autres bénéficiaires de la même catégorie et / ou remplaçant la personne qui a quitté la Société.

À la suite de la démission de l'ancien directeur scientifique de la Société en janvier 2016, 1 000 BSPCE sur les 3 000 BSPCE initialement alloués ont été perdus et ne seront pas accordés.

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des plans attribués en 2016, 2017 et 2018 sont les suivantes :

	Attribution en mai 2016
Nombre de bons	5 000 BSPCE ₂₀₁₄
Prix d'exercice	24,75 €
Prix du sous-jacent	24,75 €
Taux d'intérêt sans risque	-0.18% à -0.11%
Dividendes attendus	0,00%
Volatilité (1)	21.25% à 22.27%
Terme attendu	5 à 5.51 ans
Juste valeur du plan (en K€)	636

(1) sur la base des volatilités historiques observées sur l'index NextBiotech

Plan de bons de souscription d'actions (« BSA »)

Type d'instruments	BSA₂₀₁₂	BSA₂₀₁₄	BSA₂₀₁₆	BSA₂₀₁₇
Nombre de bons attribués	10 760	3 000	60 000	95 500
Nombre de bons exercés	6 742	100	0	0
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite (en €)	7 362	12 250	Fonction de la date d'attribution	
Parité	1 bon pour 10 actions	1 bon pour 10 actions	1 bon pour 1 action	1 bon pour 1 action
Période d'acquisition des droits	NA	NA	Tranche 1: 1 ans Tranche 2: 2 ans	Tranche 1: 1 an Tranche 2: 2 ans Tranche 3: 3 ans
Nombre maximum d'actions pouvant être émises	40 180	29 000	60 000	95 500

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des plans attribués en 2016, 2017 et 2018 sont les suivantes :

	Attribution en Octobre 2016	Attribution en Janvier 2017	Attribution en Juin 2017	Attribution en Janvier 2018
Nombre de bons	45 000 BSA ₂₀₁₆	15 000 BSA ₂₀₁₆	55 000 BSA ₂₀₁₇	40 500 BSA ₂₀₁₇
Prix d'exercice	18,52 €	13,46 €	26,47 €	18,00 €
Prix du sous-jacent	18,52 €	15,51 €	28,25 €	18,00 €
Taux d'attrition	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Dividendes attendus	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Volatilité (1)	45,00%	48,00%	48,00%	43,94%
Marge de repo	5,00%	5,00%	5,00%	n/a
Terme attendu	3 ans	3 ans	3 ans	T1 : 5,5 ans T2 : 6 ans T3 : 6,5 ans
Juste valeur du plan (en K€)	198	58	394	300

(1) sur la base des volatilités historiques observées sur l'index ERYP sur Euronext

Plan de stock-options (« SO »)

Type d'instruments	SO₂₀₁₆	SO₂₀₁₇	SO₂₀₁₈
Nombre d'options attribuées	95 499	119 403	24 000
Nombre d'options caduques	28 500	25 839	0
Nombre de tranches	2	2	2
Période d'acquisition des droits	Tranche 1: 2 ans Tranche 2: 3 ans	Tranche 1: 2 ans Tranche 2: 3 ans	Tranche 1: 2 ans Tranche 2: 3 ans
Nombre maximum d'actions pouvant être émises	66 999	93 564	24 000

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des plans attribués en 2016, 2017 et 2018 sont les suivantes :

	Attribution en Octobre 2016	Attribution en Janvier 2017	Attribution en Juin 2017
Nombre d'options	44 499 SO ₂₀₁₆	3 000 SO ₂₀₁₆	18 000 SO ₂₀₁₆ 22 200 SO ₂₀₁₇
Prix d'exercice	18,52 €	15,65 €	26,47 €
Prix du sous-jacent	18,52 €	15,51 €	28,25 €
Taux d'attrition	0,00%	0,00%	0,00%
Dividendes attendus	0,00%	0,00%	0,00%
Volatilité (1)	45,00%	48,00%	48,00%
Marge de repo	5,00%	5,00%	5,00%
Terme attendu	3 ans	3 ans	3 ans
Juste valeur du plan (en K€)	202	13	308

	Attribution en Octobre 2017	Attribution en Janvier 2018	Attribution en Septembre 2018
Nombre d'options	30 000 SO ₂₀₁₆	97 203 SO ₂₀₁₇	24 000 SO ₂₀₁₈
Prix d'exercice	23,59 €	18,00 €	9,26 €
Prix du sous-jacent	24,70 €	18,00 €	8,75 €
Taux d'attrition	0,00%	0,00%	0,00%
Dividendes attendus	0,00%	0,00%	0,00%
Volatilité (1)	48,00%	43,94%	41,59%
Marge de repo	5,00%	n/a	n/a
Terme attendu	3 ans	T1 : 6 ans T2 : 6,5 ans	T1 : 6 ans T2 : 6,5 ans
Juste valeur du plan (en K€)	208	731	80

(1) sur la base des volatilités historiques observées sur l'index ERYP sur Euronext

Plan d'actions gratuites (« AGA »)

Type d'instruments	AGA ₂₀₁₆	AGA ₂₀₁₇
Nombre d'actions gratuites attribuées	192 063	188 415
Nombre d'actions gratuites caduques	12 733	15 675
Nombre d'actions gratuites acquises	10 050	0
Nombre de tranches	3	3
Période d'acquisition des droits	Tranche 1: 1 an Tranche 2: 2 ans Tranche 3: 3 ans	Tranche 1: 1 an Tranche 2: 2 ans Tranche 3: 3 ans
Nombre maximum d'actions pouvant être émises	169 280	172 740

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des plans attribués en 2016, 2017 et 2018 sont les suivantes :

	Attribution en Octobre 2016	Attribution en Janvier 2017	Attribution en Juin 2017
Nombre d'actions	111 261 AGA ₂₀₁₆	15 000 AGA ₂₀₁₆	8 652 AGA ₂₀₁₆ 74 475 AGA ₂₀₁₇
Prix du sous-jacent	18,52 €	15,51 €	28,25 €
Taux d'attrition	0,00%	0,00%	0,00%
Dividendes attendus	0,00%	0,00%	0,00%
Volatilité (1)	45,00%	48,00%	48,00%
Marge de repo	5,00%	5,00%	5,00%
Maturité	3 ans	3 ans	3 ans
Critère de performance	(2)	(3)	(3)
Juste valeur du plan (en K€)	974	115	1 081

	<u>Attribution en Octobre 2017</u>	<u>Attribution en Janvier 2018</u>
Nombre d'actions	16 650 AGA ₂₀₁₆	40 500 AGA ₂₀₁₆ 113 940 AGA ₂₀₁₇
Prix du sous-jacent	24,70 €	18,00 €
Taux d'attrition	0,00%	0,00%
Dividendes attendus	0,00%	0,00%
Volatilité (1)	48,00%	42,17%
Marge de repo	5,00%	5,00%
Maturité	3 ans	3 ans
Critère de performance	(3)	(4)
Juste valeur du plan (en K€)	180	1 145

(1) sur la base des volatilités historiques observées sur l'index ERYP sur Euronext

(2) critère de performance : progression du cours de bourse de l'action entre la date d'attribution et la date d'acquisition de la tranche

- ERYP2016 : moyenne des cours de bourse des 40 jours précédant la date d'attribution, qui était de 20,22 € à la date d'attribution.
- ERYPi : moyenne des cours de bourse des 40 jours précédant la date d'attribution
- Taux d'atteinte des objectifs (« T ») : $ERYPi / (ERYP2016-1)$
 - Si $T \leq 0\%$, aucune action n'est acquise ;
 - Si $T > 100\%$, toutes les actions sont acquises ;
 - Si $0\% < T < 100\%$, les actions sont acquises au prorata du pourcentage T

(3) critère de performance : progression du cours de bourse de l'action entre la date d'attribution et la date d'acquisition de la tranche

- ERYP2017 : moyenne des cours de bourse des 40 jours précédant la date d'attribution (13,46€ pour le plan attribué en Janvier 2017, 26,47€ pour le plan attribué en Juin 2017, 24,48€ pour le plan attribué en octobre 2017)
- ERYPi : moyenne des cours de bourse des 40 jours précédant la date d'attribution
- Taux d'atteinte des objectifs (« T ») : $ERYPi / (ERYP2017-1)$
 - Si $T \leq 0\%$, aucune action n'est acquise ;
 - Si $T > 100\%$, toutes les actions sont acquises ;
 - Si $0\% < T < 100\%$, les actions sont acquises au prorata du pourcentage T

(4) critère de performance : progression du cours de bourse de l'action entre la date d'attribution et la date d'acquisition de la tranche

- ERYP2017 : moyenne des cours de bourse des 40 jours précédant la date d'attribution, qui était de 20,12 € à la date d'attribution.
- ERYPi : moyenne des cours de bourse des 40 jours précédant la date d'attribution
- Taux d'atteinte des objectifs (« T ») : $ERYPi / (ERYP2017-1)$
 - Si $T \leq 0\%$, aucune action n'est acquise ;

- Si $T > 100\%$, toutes les actions sont acquises ;
- Si $0\% < T < 100\%$, les actions sont acquises au prorata du pourcentage T

Synthèse des instruments en circulation

	31.12.2016		31.12.2017		31.12.2018	
	Nombre d'options	Prix d'exercice moyen pondéré	Nombre d'options	Prix d'exercice moyen pondéré	Nombre d'options	Prix d'exercice moyen pondéré
Nombre d'options en circulation avec une parité de 1 bon = 10 actions						
En circulation au 1er janvier	45 533	97,62 €	42 524	98,01 €	40 804	97,34 €
Attribuées durant l'exercice	—	- €	—	- €	—	- €
Caduques durant l'exercice	(1 593)	122,50 €	—	- €	—	- €
Exercées durant l'exercice	(1 416)	75,52 €	(1 720)	113,55 €	—	- €
En circulation au 31 décembre	42 524	98,01 €	40 804	97,34 €	40 804	97,34 €
Exercçables au 31 décembre	42 524	98,01 €	40 804	97,34 €	40 804	97,34 €

	31.12.2016		31.12.2017		31.12.2018	
	Nombre d'options	Prix d'exercice moyen pondéré	Nombre d'options	Prix d'exercice moyen pondéré	Nombre d'options	Prix d'exercice moyen pondéré
Nombre d'options en circulation avec une parité de 1 bon = 1 action						
En circulation au 1er janvier	—	- €	89 499	18,52 €	232 699	22,07 €
Attribuées durant l'exercice	89 499	18,52 €	143 200	24,29 €	161 703	16,70 €
Caduques durant l'exercice	—	- €	—	- €	(54 339)	20,26 €
Exercées durant l'exercice	—	- €	—	- €	—	- €
En circulation au 31 décembre	89 499	18,52 €	232 699	22,07 €	340 063	19,87 €
Exercçables au 31 décembre	—	- €	—	- €	88 999	19,88 €

Nombre d'actions gratuites en circulation	31.12.2016	31.12.2017	31.12.2018
En circulation au 1er janvier	—	111 261	217 447
Attribuées durant l'exercice	111 261	114 777	154 440
Caduques durant l'exercice	—	(1 017)	(27 391)
Acquises durant l'exercice	—	(7 574)	(2 476)
En circulation au 31 décembre	111 261	217 447	342 020

Détail de la charge par exercice

Nom du plan	Montant au CR en K€ au 31/12/2016	dont Salariés	dont Direction	dont Administrateurs
Attribution en Octobre 2016	151	71	80	
TOTAL AGA	151	71	80	0
Attribution en Juin 2015	187		187	
Attribution en Octobre 2016	37			37
TOTAL BSA	224	0	187	37
Attribution en Janvier 2014	21		21	
Attribution en Septembre 2015	261		261	
Attribution en Mai 2016	498	339	159	
TOTAL BSPCE	780	339	441	0
Attribution en Octobre 2016	22	11	11	
TOTAL SO	22	11	11	0
Total charge IFRS 2	1 178	421	719	37

Nom du plan	Montant au CR en K€ au 31/12/2017	dont Salariés	dont Direction	dont Administrateurs
Attribution en Octobre 2016	533	250	283	
Attribution en Janvier 2017	92		92	
Attribution en Juin 2017	348	156	192	
Attribution en Octobre 2017	27	27		
TOTAL AGA	1 000	433	567	0
Attribution en Juin 2015	50		50	
Attribution en Octobre 2016	126			126
Attribution en Janvier 2017	10			10
Attribution en Juin 2017	165			165
TOTAL BSA	350	0	50	301
Attribution en Janvier 2014	7		7	
Attribution en Septembre 2015	51		51	
Attribution en Mai 2016	138	94	44	
TOTAL BSPCE	196	94	102	0
Attribution en Octobre 2016	90	45	44	
Attribution en Janvier 2017	46	46		
Attribution en Juin 2017	65	44	21	
Attribution en Octobre 2017	23	23		
TOTAL SO	223	158	65	0
Total charge IFRS 2	1 769	685	784	301

Nom du plan	Montant au CR en K€ au 31/12/2018	dont Salariés	dont Direction	dont Administrateurs
Attribution en Octobre 2016	219	103	116	—
Attribution en Janvier 2017	31	—	31	—
Attribution en Juin 2017	483	222	262	—
Attribution en Octobre 2017	99	99	—	—
Attribution en Janvier 2018	538	303	235	—
TOTAL AGA	1 371	727	644	—
Attribution en Octobre 2016	71	—	—	71
Attribution en Janvier 2017	16	—	—	16
Attribution en Juin 2017	178	—	—	178
Attribution en Janvier 2018	177	—	—	177
TOTAL BSA	442	—	0	442
Attribution en Octobre 2016	73	37	36	—
Attribution en Janvier 2017	6	6	—	—
Attribution en Juin 2017	137	96	41	—
Attribution en Octobre 2017	92	92	—	—
Attribution en Janvier 2018	317	185	132	—
Attribution en Septembre 2018	11	—	11	—
TOTAL SO	636	416	220	—
Total charge IFRS 2	2 449	1 142	865	442

5.4 Dotation nette aux amortissements et dépréciations

(en K€)	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
Etudes cliniques	252	169	192
Autres frais de recherche et développement	26	94	68
Frais de recherche et développement	277	263	260
Frais généraux et administratifs	148	266	529
Total dotation nette aux amortissements et aux provisions	425	530	789

5.5 Résultat financier

(en K€)	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
Intérêts sur crédits-bails	(4)	(8)	(4)
Intérêts sur emprunts	—	(7)	(5)
Autres charges financières	(66)	(3 168)	(19)
Charges financières	(70)	(3 183)	(29)
Revenus de CAT	545	405	163
Autres produits Financiers	13	134	5 264
Produits financiers	558	539	5 427
Résultat financier	488	(2 644)	5 399

Les autres produits et charges financiers correspondent principalement à :

- Une perte de change de 43 K€ en 2016 ;
- Une perte de change de 3 026 K€ en 2017 ;
- Un gain de change de 3 993 K€ et un gain sur l'utilisation de swaps de devises de 1 254 K€ en 2018.

La conversion des comptes bancaires libellés en USD a généré une charge de 3 159 K€ en 2017 et un produit de 3 981 K€ en 2018.

5.6 Impôts différés

Réconciliation du taux effectif d'impôt

(en K€)	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
Résultat avant impôt	(21 902)	(33 533)	(38 224)
Produit d'impôt théorique	7 541	11 545	10 703
Déficit de l'exercice non activé	(8 303)	(12 071)	(11 222)
CICE	24	34	35
Crédit impôt recherche	1 144	1 097	1 225
Différence de taux d'imposition	(51)		
Paiements fondés en actions	(398)	(592)	(686)
Différences permanentes		(10)	(54)
Autres différences	33		(2)
(Charge) / Produit d'impôt effective	(10)	3	(2)

Aux 31 décembre 2016, 2017 et 2018, le montant des déficits fiscaux reportables accumulés depuis la création de la Société et indéfiniment reportables sont de respectivement 80 281 K€, 128 802 K€ et 175 955 K€.

La preuve d'impôt a été calculée sur la base du taux d'impôt en France applicable à ERYTECH Pharma S.A. soit :

- 34,43 % pour les exercices 2016 et 2017 ;
- 28 % pour l'exercice 2018.

Ce taux va diminuer progressivement pour atteindre 25% en 2022.

6. NOTES RELATIVES A L'ÉTAT DE SITUATION FINANCIÈRE CONSOLIDÉE

6.1 Immobilisations incorporelles

(en K€)	01/01/2016	Acquisitions/ Dotations aux amort.	Cessions	Reclassement	31/12/2016
Autres immobilisations incorporelles	184	25			209
Brut	184	25			209
Amortissement et dépréciation des autres immobilisations incorporelles	(122)	(29)			(152)
Amortissement et dépréciation	(122)	(29)			(152)
Valeur nette comptable	61	(4)			57

(en K€)	01/01/2017	Acquisitions / Dotations aux amort.	Cessions	Reclassement	31/12/2017
Autres immobilisations incorporelles	209	25			234
Brut	209	25			234
Amortissement et dépréciation des autres immobilisations incorporelles	(152)	(29)			(181)
Amortissement et dépréciation	(152)	(29)			(181)
Valeur nette comptable	57	(4)			53

(en K€)	01/01/2018	Acquisitions/ Dotations aux amort.	Cessions	Reclassement	31/12/2018
Autres immobilisations incorporelles	234	3		1 596	1 833
Brut	234	3	—	1 596	1 833
Amortissement et dépréciation des autres immobilisations incorporelles	(181)	(39)			(220)
Amortissement et dépréciation	(181)	(39)	—	—	(220)
Valeur nette comptable	53	(36)	—	1 596	1 613

Le reclassement de 1 596 K€ correspond aux dépenses encourues dans le cadre d'un nouveau procédé de production qui étaient reconnues en immobilisations en cours au 31 décembre 2017.

6.2 Immobilisations corporelles

(en K€)	01/01/2016	Acquisitions/ Dotations aux amort.	Cessions	Reclassement	31/12/2016
Immobilisations en cours	44	862	(44)		862
Installations techniques, matériel et outillage	1 701	123			1 824
Installations générales et aménagement divers	1 079	387			1 466
Matériel de bureau et informatique	134	398			532
Brut	2 958	1 770	(44)	—	4 684
Amortissement des installations techniques, matériel et outillage	(1 257)	(149)			(1 406)
Amortissement des installations générales et aménagements divers	(733)	(175)			(908)
Amortissement du matériel de bureau et informatique	(51)	(74)			(125)
Amortissement et dépréciation	(2 041)	(398)	—	—	(2 439)
Valeur nette comptable	917	1 372	(44)	—	2 245

(en K€)	01/01/2017	Acquisitions/ Dotations aux amort.	Cessions	Reclassement	31/12/2017
Immobilisations en cours	862	868			1 730
Installations techniques, matériel et outillage	1 824	270			2 094
Installations générales et aménagement divers	1 466	389			1 855
Matériel de bureau et informatique	532	137			669
Brut	4 684	1 664	—	—	6 348
Amortissement des installations techniques, matériel et outillage	(1 406)	(165)			(1 571)
Amortissement des installations générales et aménagements divers	(908)	(208)			(1 116)
Amortissement du matériel de bureau et informatique	(125)	(130)			(255)
Amortissement et dépréciation	(2 439)	(503)	—	—	(2 942)
Valeur nette comptable	2 245	1 161	—	—	3 406

(en K€)	01/01/2018	Acquisitions/ Dotations aux amort.	Cessions	Reclassement	31/12/2018
Immobilisations en cours	1 730	13 425		(1 596)	13 559
Installations techniques, matériel et outillage	2 094	490		—	2 584
Installations générales et aménagement divers	1 855	152		—	2 007
Matériel de bureau et informatique	669	155		—	824
Brut	6 348	14 222	—	(1 596)	18 974
Amortissement des installations techniques, matériel et outillage	(1 571)	(248)		(5)	(1 824)
Amortissement des installations générales et aménagements divers	(1 116)	(355)			(1 471)
Amortissement du matériel de bureau et informatique	(255)	(155)		5	(405)
Amortissement et dépréciation	(2 942)	(758)	—	—	(3 700)
Valeur nette comptable	3 406	13 464	—	(1 596)	15 274

La forte hausse des immobilisations en cours est principalement due à la construction d'un nouveau site de production aux Etats-Unis (Princeton, New Jersey) pour un montant de 11 873 K€ et l'augmentation des capacités de production en France (Lyon) pour un montant de 1 194 K€.

La valeur nette comptable des installations techniques, matériel et outillages sous la forme de locations financement s'élevaient respectivement à 92 K€ et 37 K€ aux 31 décembre 2016 et 2017. La valeur nette comptable des installations techniques, matériel et outillages sous la forme de locations financement était nulle au 31 décembre 2018.

La valeur nette comptable du matériel de bureau et informatique sous la forme de locations financement s'élevaient respectivement à 111 K€, 76 K€ et 37 K€ aux 31 décembre 2016, 2017 et 2018.

6.3 Autres actifs financiers non courants

(en K€)	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
Cautions versées dans le cadre des locations immobilières	132	168	446
Fournisseurs - paiements d'avance	0	0	510
Autres	0	67	91
Total autres actifs financiers non courants	132	234	1 046

Les paiements d'avance comprennent des paiements effectués à des prestataires de services, et en particulier aux sociétés de recherche sous contrat (*contract research organization* « **CRO** ») impliquées dans la conduite des études cliniques dans les indications des tumeurs solides (études TRYbeCA1 et TRYbeCA2).

6.4 Stocks

(en K€)	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2017</u>	<u>31/12/2018</u>
Stocks production	71	104	1 336
Stocks laboratoire	74	72	59
Total stocks	145	176	1 396

La forte hausse des stocks de production entre 2017 et 2018 est liée au lancement de l'étude clinique de phase 3 dans l'indication du cancer du pancréas (étude TRYbeCA1).

6.5 Clients et comptes rattachés

(en K€)	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2017</u>	<u>31/12/2018</u>
Créances clients	218	76	30
Total créances clients et comptes rattachés	218	76	30

Les créances clients au 31 décembre 2016 étaient principalement liées aux créances sur Orphan Europe dans le cadre de l'étude LAM.

6.6 Autres actifs courants

(en K€)	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2017</u>	<u>31/12/2018</u>
Crédit d'impôt recherche	3 321	3 326	7 701
Créances fiscales (TVA...) et autres créances	863	1 114	1 949
Actionnaires - Apports en numéraire	0	23	—
Charges constatées d'avance	339	1 327	4 461
Total autres actifs courants	4 524	5 791	14 111

Crédit d'impôt recherche

La Société bénéficie des dispositions des articles 244 quater B et 49 septies F du Code général des impôts relatifs au crédit d'impôt recherche. Conformément aux principes décrits à la note 4.16, le crédit d'impôt recherche est comptabilisé en « autres produits » dans l'état du résultat net de l'exercice au cours duquel les dépenses de recherche éligibles ont été engagées.

Au 31 décembre 2016 et au 31 décembre 2017, les créances de CIR incluait le crédit d'impôt recherche des périodes correspondantes.

Au 31 décembre 2018, la créance de CIR incluait le crédit d'impôt recherche des exercices 2017 et 2018. Le remboursement est attendu en 2019.

Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance correspondaient principalement aux facturations d'avances effectuées par les fournisseurs d'asparaginase (570 K€ au 31 décembre 2017 et 3 180 K€ au 31 décembre 2018).

6.7 Trésorerie et équivalents de trésorerie

(en K€)	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2017</u>	<u>31/12/2018</u>
Trésorerie et équivalents de trésorerie	37 646	185 525	134 371
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	37 646	185 525	134 371
Découverts bancaires		(11)	—
Total trésorerie nette	37 646	185 514	134 371

Au 31 décembre 2016, la position de trésorerie était composée des éléments suivants : (i) 10,6 M€ de comptes courants et (ii) 27,0 M€ de comptes à terme, avec des maturités de 1 mois à 3 ans, mais facilement disponibles sans pénalités sous respect d'un préavis de 32 jours.

Au 31 décembre 2017, la position de trésorerie était composée des éléments suivants : (i) 174,5 M€ de comptes courants et (ii) 11,0 M€ de comptes à terme, avec une maturité au 1^{er} janvier 2019, mais facilement disponibles sans pénalités sous respect d'un préavis de 32 jours.

Au 31 décembre 2018, la position de trésorerie était composée des éléments suivants : (i) 118,4 M€ de comptes courants et (ii) 16,0 M€ de comptes à terme, avec une maturité en janvier 2019.

6.8 Capitaux propres

Au 31 décembre 2018, le capital de la Société-mère se composait de 17 940 035 actions, totalement libérées, et d'une valeur nominale de 0,10 €.

	<u>Nombre d'actions</u>
Nombre d'actions au 1er janvier 2016	7 924 611
Emission d'actions nouvelles sur Euronext	793 877
Exercice de bons de souscriptions	14 160
Nombre d'actions au 31 décembre 2016	8 732 648
Exercice de bons de souscriptions	17 200
Actions gratuites acquises	7 574
Placement privé avec des investisseurs institutionnels en Avril	3 000 000
IPO (incluant 5,389,021 ADS sur US Nasdaq)	6 180 137
Nombre d'actions au 31 décembre 2017	17 937 559
Actions gratuites acquises	2 476
Nombre d'actions au 31 décembre 2018	17 940 035

Les frais d'émission d'actions ordinaires s'élevaient à 16 722 K€ en 2017 et ont été imputés sur l'augmentation de la prime d'émission. Ces coûts correspondaient principalement aux commissions bancaires, à des honoraires d'avocats, de conseil et de commissaires aux comptes.

Résultat de base par action et résultat dilué par action

	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2017</u>	<u>31/12/2018</u>
Résultat net (en K€)	(21 913)	(33 530)	(38 224)
Nombre d'actions pondéré de la période	<u>7 983 642</u>	<u>11 370 557</u>	<u>17 937 481</u>
Résultat de base par action (€/action)	(2,74)	(2,95)	(2,13)
Résultat dilué par action (€/action)	(2,74)	(2,95)	(2,13)

(1) après déduction des actions auto-détenues (2 500 actions sont détenues en propre par la Société et comptabilisées en diminution des capitaux propres).

Aux 31 décembre 2016, 2017 et 2018, les actions potentielles pouvant être émises (respectivement 626 000, 858 186 et 1 090 123 aux 31 décembre 2016, 2017 et 2018) n'ont pas été prises en compte dans le calcul du résultat dilué compte tenu que leur effet serait anti-dilutif.

6.9 Provisions

Les provisions se décomposent comme suit :

(en K€)	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2017</u>	<u>31/12/2018</u>
Provision pour indemnités de retraite	163	214	347
Autres provisions	0	0	—
Total provisions	163	214	347

Le détail des provisions est le suivant :

(en K€)	Ouverture	Autres (1)	Dotations	Reprises	Clôture
Du 1er janvier au 31 décembre 2016					
Provisions pour indemnités de retraite	100	30	33		163
Provisions pour litiges	<u>81</u>			<u>(81)</u>	
Total	181	30	33	(81)	163
Du 1er janvier au 31 décembre 2017					
Provisions pour indemnités de retraite	163	(8)	59		214
Provisions pour litiges					
Total	163	(8)	59		214
Du 1er janvier au 31 décembre 2018					
Provisions pour indemnités de retraite	214	60	73		347
Provisions pour litiges	<u>—</u>				<u>—</u>
Total	214	60	73	—	347

(1) Les autres variations correspondent aux écarts actuariels.

Provisions pour indemnités de départ en retraite

Le régime des indemnités de départ en retraite applicable à la Société mère est défini par la convention collective de l'industrie pharmaceutique en France.

La Société reconnaît les écarts actuariels dans les 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.

Dans le cadre de l'estimation des engagements de retraite, les hypothèses suivantes ont été utilisées pour l'ensemble des catégories d'employés :

	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2017</u>	<u>31/12/2018</u>
Taux d'actualisation	1,36%	1,30%	1,57%
Augmentation des salaires	2%	2%	2%
Taux de contribution sociale	Non cadre 44%	Non cadre 44%	Non cadre 44%
	Cadre 54%	Cadre 54%	Cadre 54%
Taux de rotation du personnel	0 - 10%	0 - 10%	0 - 10%
Age de départ à la retraite	65 - 67 ans	65 - 67 ans	65 - 67 ans
Table de mortalité	INSEE 2014	INSEE 2014	INSEE 2014

Provisions pour litiges

La Société a résolu le litige avec BPI France relatif à la subvention GR-SIL pour 81 K€ ainsi que l'avance conditionnée résiduelle pour 23 K€. Le paiement a eu lieu en Janvier 2016 pour 104 K€.

6.10 Passifs financiers

Passifs financiers par type

(en K€)	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2017</u>	<u>31/12/2018</u>
Dettes financières - locations financement	204	117	39
Concours bancaires courants	0	11	—
Avances conditionnées	1 182	1 182	1 181
Emprunts bancaires	1 480	1 534	799
Total passifs financiers	2 865	2 843	2 019

Passifs financiers par maturité

La maturité des dettes financières au 31 décembre 2016 est la suivante :

(en K€)	A moins d'un an	D'un à 3 ans	D'un à 5 ans	Plus de 5 ans	Total
Emprunts bancaires		1 480			1 480
Avances conditionnées				1 182	1 182
Dettes financières - locations financement	50	154			204
Total passifs financiers	50	1 634	0	1 182	2 865

La maturité des dettes financières au 31 décembre 2017 est la suivante :

(en K€)	A moins d'un an	D'un à 3 ans	D'un à 5 ans	Plus de 5 ans	Total
Emprunts bancaires	735	799			1 534
Avances conditionnées				1 182	1 182
Dettes financières - locations financement	79	39			118
Concours bancaires courants	11				11
Total passifs financiers	824	838	0	1 182	2 843

La maturité des dettes financières au 31 décembre 2018 est la suivante :

(en K€)	A moins d'un an	D'un à 3 ans	D'un à 5 ans	Plus de 5 ans	Total
Emprunts bancaires	738	62			799
Avances conditionnées				1 181	1 181
Dettes financières - locations financement	39				39
Total passifs financiers	776	62	—	1 181	2 019

Emprunts bancaires

En 2017, la société a obtenu un emprunt bancaire d'un montant de 1 900 K€ auprès de la Société Générale, remboursable sur 36 mois au taux de 0,40 % l'an afin de financer ses investissements.

Avances conditionnées

Les avances conditionnées auprès des collectivités publiques sont relatives à des contrats avec BPI France. La Société bénéficie de trois contrats d'avances conditionnées avec BPI France. 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 l'obtention 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 reconnues dans l'état du résultat net sur la durée estimée des projets financés par ces avances.

La part des avances conditionnées due à plus d'un an est enregistrée en dettes financières – part non courante, tandis que la part à moins d'un an est enregistrée en dettes financières - part courante.

Depuis sa création, la Société a bénéficié de 3 aides conditionnées de BPI France, remboursables sous certaines conditions. Les principaux termes de ces contrats ainsi que les soldes aux 31 décembre 2016, 2017 et 2018 sont présentées ci-dessous :

(en K€)	BPI France - Pancreas	BPI France - GR-SIL	BPI France - TEDAC	TOTAL
Passifs financiers au 1er janvier 2016	478	23	63	564
Remboursement	(485)	(23)		(508)
Avances reçues			1 118	1 118
Intérêts	7			7
Passifs financiers au 31 décembre 2016	—	—	1 181	1 181
Intérêts	—	—	—	—
Passifs financiers au 31 décembre 2017	—	—	1 181	1 181
Intérêts	—	—	—	—
Passifs financiers au 31 décembre 2018	—	—	1 181	1 181

- **BPI France / Pancréas**

La première aide accordée par BPI France, d'un montant total de 735 K€, concernait le développement d'un nouveau traitement contre le cancer du pancréas par l'administration de globules rouges allogéniques incorporant la L-Asparaginase.

Le remboursement de cette avance conditionnée a été effectué selon un échéancier de paiement qui s'est terminé le 30 juin 2016 après un dernier remboursement de 260 K€.

Cette avance conditionnée est totalement remboursée au 31 décembre 2018.

- **BPI France / GR-SIL**

La seconde aide accordée par BPI France, qui prévoyait un montant total de 135 K€, concernait un programme pour 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 avance conditionnée est totalement remboursée au 31 décembre 2018.

- **BPI France / TEDAC**

La troisième aide, accordée par BPI France dans le cadre du projet TEDAC s'élève à 4 985 K€. Cette avance conditionnée est accordée en fonction de l'achèvement des étapes suivantes :

- 63 K€ après la signature de l'accord (reçu en 2012) ;
- 1 119 K€ à l'achèvement de l'étape n°4 (reçu en 2016) ;
- Le solde sur appels de fonds lorsque les paiements d'étapes sont atteints (non encore reçu).

Dans un premier temps, la Société s'engage à rembourser :

- a) la somme de 5 281 K€ dès l'atteinte d'un montant de chiffre d'affaires cumulé (hors taxes) égal ou supérieur à 10 millions d'euros, selon l'échéancier suivant :

- 500 K€ au plus tard au 30 juin de la première année d'atteinte de ce chiffre d'affaires cumulé,
- 750 K€ au plus tard au 30 juin de la deuxième année,
- 1 500 K€ au plus tard au 30 juin de la troisième année,
- 2 531 K€ 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 droits de propriété intellectuelle issus du projet, dans la limite d'un remboursement total de 5,3 millions d'euros.

Dans un second temps, dès que le chiffre d'affaires cumulé atteint 60 millions d'euros, la Société s'engage à payer BPI France la somme de 2,5 % des ventes générées par l'exploitation des produits issus du projet, dans la limite d'un remboursement total de 15 millions d'euros pendant 15 ans suivant le début des ventes.

6.11 Dettes fournisseurs et comptes rattachés

(en K€)	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2017</u>	<u>31/12/2018</u>
Fournisseurs France	2 802	2 335	3 013
Fournisseurs étrangers	745	2 631	10 389
Fournisseurs - FNP	1 292	3 211	3 253
Fournisseurs débiteurs	(7)	(101)	—
Total dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 832	8 076	16 655

La hausse des dettes fournisseurs et comptes rattachés sur les périodes présentées est principalement due à une augmentation des dépenses engagées par la Société dans le cadre des études cliniques.

6.12 Autres passifs courants

(en K€)	<u>31/12/2016</u>	<u>31/12/2017</u>	<u>31/12/2018</u>
Dettes fiscales et sociales	1 465	2 706	3 148
Produits constatés d'avance	0	0	16
Autres dettes	0	0	53
Total autres passifs courants	1 465	2 706	3 217

La hausse des dettes fiscales et sociales est principalement due à une augmentation des salaires et des effectifs sur les périodes présentées.

6.13 Parties liées

Les parties liées comprennent le président directeur général (Gil Beyen), le directeur général délégué (Jérôme Bailly), les membres du conseil d'administration (6 membres en sus du PDG) et les membres du comité exécutif (5 membres en sus du PDG et du DGD).

La rémunération des dirigeants de la Société et des membres du comité exécutif est présentée ci après :

		2016		
(en K€)		Rémunérations et avantages en nature	Provision indemnité de départ à la retraite	Paiements fondés sur des actions
Mandataires sociaux		498	15	226
Comité exécutif		818	10	495
Administrateurs		184		37
Total		1 500	25	758
		2017		
(en K€)		Rémunérations et avantages en nature	Provision indemnité de départ à la retraite	Paiements fondés sur des actions
Mandataires sociaux		654	19	306
Comité exécutif		1 519	25	478
Administrateurs		229		336
Total		2 402	44	1 120
		2018		
(en K€)		Rémunérations et avantages en nature	Provision indemnité de départ à la retraite	Paiements fondés sur des actions
Mandataires sociaux		692	26	337
Comité exécutif		1 285	30	528
Administrateurs		241	—	442
Total		2 218	56	1 307

La Société n'a pas d'autres parties liées.

6.14 Instruments financiers inscrits dans l'état de situation financière et effet sur le résultat

31/12/2016 (en K€)	Valeur au bilan (1)	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti	Juste valeur
Actifs financiers non courants	132		132		132
Clients et comptes rattachés	218		218		218
Autres actifs courants	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	0	42 520
Passifs financiers, part à plus d'un an (3)	2 816			2 816	2 816
Passifs financiers, part à moins d'un an (3)	50			50	50
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	4 832			4 832	4 832
Total passifs financiers	7 697	0	0	7 697	7 697

31/12/2017 (en K€)	Valeur au bilan (1)	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti	Juste valeur
Actifs financiers non courants	234		234		234
Clients et comptes rattachés	76		76		76
Autres actifs courants	5 790		5 790		5 790
Trésorerie et équivalents de trésorerie (2)	185 525	185 525			185 525
Total actifs financiers	191 626	185 525	6 100	0	191 626
Passifs financiers, part à plus d'un an (3)	2 019			2 019	2 019
Passifs financiers, part à moins d'un an (3)	824			824	824
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	8 076			8 076	8 076
Total passifs financiers	10 919	0	0	10 919	10 919

31/12/2018 (en K€)	Valeur au bilan (1)	Juste valeur par résultat	Juste valeur par autres éléments du résultat global	Prêts et créances	Dettes au coût amorti	Juste valeur
Actifs financiers non courants	1 046			1 046		1 046
Clients et comptes rattachés	30			30		30
Autres actifs courants	14 111			14 111		14 111
Trésorerie et équivalents de trésorerie (2)	134 371	134 371				134 371
Total actifs financiers	149 557	134 371	—	15 187	—	149 557
Passifs financiers, part à plus d'un an (3)	1 243				1 243	1 243
Passifs financiers, part à moins d'un an (3)	776				776	776
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	16 655				16 655	16 655
Total passifs financiers	18 674	—	—	—	18 674	18 674

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

(2) La trésorerie et les équivalents de trésorerie comprennent des comptes bancaires et des dépôts à terme qui sont respectivement évalués en utilisant des évaluations de niveaux 1 et 2.

(3) La juste valeur des dettes financières est déterminée en utilisant une évaluation de niveau 2.

7. GESTION DES RISQUES FINANCIERS

Les principaux instruments financiers détenus par la Société sont des titres classés en trésorerie et équivalents de trésorerie. La détention de ces instruments a pour objectif de financer les activités en cours de la Société. La Société n'a pas pour politique d'investir dans des instruments financiers à des fins spéculatives.

Les principaux risques auxquels la Société est exposée sont le risque de liquidité, le risque de change, le risque de taux d'intérêt et le risque de crédit.

Risque de liquidité

La Société a été structurellement génératrice de pertes depuis sa création. Les flux de trésorerie nets utilisés par les activités opérationnelles de la Société étaient respectivement de 17,6 millions d'euros, 24,7 millions d'euros et 39,3 millions d'euros pour les exercices clos les 31 décembre 2016, 2017 et 2018.

La Société estime qu'elle n'est pas exposée à un risque de liquidité à court terme, compte tenu de la trésorerie et des équivalents de trésorerie dont elle disposait au 31 décembre 2018, pour un montant de 134,4 millions d'euros et principalement constitués de disponibilités et de dépôts à terme démobilisables immédiatement sans pénalité. La direction estime que la trésorerie et les équivalents de trésorerie disponibles sont suffisants pour financer les activités prévues de la Société des douze prochains mois au minimum.

Historiquement, la société a financé sa croissance en renforçant ses capitaux propres sous forme d'augmentations de capital et d'émission d'obligations convertibles. La Société estime que l'augmentation de capital liée à son introduction en bourse réalisée en mai 2013, ainsi que les augmentations de capital réalisées en 2014, 2015, 2016, le placement privé et l'introduction en bourse sur le Nasdaq en 2017, permettent à la Société de poursuivre ses activités pour une période d'au moins douze mois à compter du 1^{er} janvier 2019.

Les échéances contractuelles des dettes financières aux 31 décembre 2016, 2017 et 2018 sont les suivantes:

31/12/2016 (en K€)	Valeur comptable	Total	A moins d'un an	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts bancaires	1 480	(1 480)	—	(1 480)	—
Avances conditionnées	1 182	(1 182)	—	—	(1 182)
Dettes financières - locations financement	204	(150)	(59)	(91)	—
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 832	(4 832)	(4 832)	—	—
Total	7 697	(7 644)	(4 891)	(1 571)	(1 182)

31/12/2017 (en K€)	Valeur comptable	Total	A moins d'un an	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts bancaires	1 534	(1 534)	(735)	(799)	—
Avances conditionnées	1 182	(1 182)	—	—	(1 182)
Dettes financières - locations financement	117	(117)	(79)	(39)	—
Concours bancaires courants	11	(11)	(11)	—	—
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	8 076	(8 076)	(8 076)	—	—
Total	10 919	(10 919)	(8 900)	(838)	(1 182)

31/12/2018 (en K€)	Valeur comptable	Total	A moins d'un an	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts	799	(799)	(738)	(62)	—
Avances conditionnées	1 181	(1 181)	—	—	(1 181)
Dettes financières - locations financement	39	(39)	(39)	—	—
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	16 655	(16 655)	(16 655)	—	—
Total	18 674	(18 674)	(17 431)	(62)	(1 181)

Risque de change

La monnaie fonctionnelle de la Société est l'euro. Cependant, une part importante d'environ 30% de ses dépenses opérationnelles est libellée en dollars américains (agence de Cambridge, Massachusetts, coopération relative à la production de lots cliniques avec l'*American Red Cross*, consultants en développement commercial, consultants pour le développement des essais cliniques aux États-Unis et diverses collaborations relatives à des essais et à des projets cliniques aux États-Unis). En conséquence, la Société est exposée au risque de change inhérent aux charges opérationnelles engagées. La Société n'a actuellement pas de revenus en euros, en dollars ou dans d'autres devises. Au 31 décembre 2018, la direction estime que la position des comptes bancaires libellés en USD est suffisante pour couvrir les dépenses opérationnelles en dollars. Par conséquent, la Société n'est pas exposée à un risque de change significatif au 31 décembre 2018. Si le risque de change augmente dans le futur, la Société choisira de recourir à des techniques de couverture du risque de change.

La position des comptes bancaires libellés en USD s'élevait à 94 291 K\$ au 31 décembre 2018.

Une variation de 1% du taux de change aurait un impact de 815 K€ au 31 décembre 2018.

Une variation de 5% du taux de change aurait un impact de 3 921 K€ au 31 décembre 2018.

Une variation de 10% du taux de change aurait un impact de 7 486 K€ au 31 décembre 2018.

Risque de taux d'intérêt

La Société a une très faible exposition au risque de taux d'intérêt. Cette exposition concerne principalement des placements de fonds monétaires et des comptes à terme. Les variations des taux d'intérêt ont une incidence directe sur le taux de rendement de ces investissements et les flux de trésorerie générés.

L'emprunt bancaire en cours porte intérêt à un taux fixe et la Société n'est donc pas soumise à un risque de taux d'intérêt en lien avec ce prêt.

Les échéances de remboursement des avances conditionnées de BPI France ne sont pas sujettes à un risque de taux d'intérêt.

Risque crédit

Le risque crédit lié à la trésorerie et aux équivalents de trésorerie de la Société n'est pas significatif au regard de la qualité des institutions financières avec lesquelles la Société a contracté.

Risque d'inflation

La Société estime que l'inflation n'a pas d'effet matériel sur ses activités, ses conditions de financement ou le résultat de ses activités. Si les coûts venaient à être sujets à des pressions inflationnistes, la Société pourrait ne pas être en mesure de compenser entièrement ces coûts plus élevés par des hausses de prix. Son incapacité ou sa défaillance à le faire pourrait nuire à ses activités, à sa situation financière et à son résultat opérationnel.

8. ENGAGEMENTS HORS BILAN**Locations simples**

Les engagements hors bilan correspondent à la location des bâtiments en France et aux Etats-Unis. Ils se décomposent comme suit :

31/12/2018 (K€)	Engagements - locations			
	Total	Less than one year	One to five years	More than five years
Locations en France	3 443	671	1 876	896
Locations aux Etats-Unis	4 825	806	4 018	-
Total engagement - locations	8 268	1 478	5 894	896

L'engagement de location noté ci-dessus de 8,3 millions d'euros diffère significativement de ce que serait au 31 décembre 2018 la dette financière (correspondant aux paiements de locations futurs) selon IFRS 16 (voir note 3) compte tenu de :

- De l'actualisation des paiements de loyers requise par la norme IFRS 16 ;
- De la durée des contrats définie par la norme IFRS 16.

Contrats de collaboration***Accord avec Orphan Europe***

En novembre 2012, la Société a conclu un accord de commercialisation avec Orphan Europe, une filiale du groupe Recordati, visant à commercialiser et à distribuer GRASPA® pour le traitement de la LAL et de la LAM dans 38 pays d'Europe, incluant tous les pays de l'Union européenne. La Société a perçu un paiement de 5 millions d'euros à la signature de cet accord, qui prévoit le partage des coûts de développement de GRASPA® dans la LAM. La Société pourrait recevoir des paiements futurs d'un montant maximal de 37,5 millions d'euros, sous réserve de la réalisation de certaines étapes de développement, réglementaires et commerciales. Orphan Europe participerait aux coûts de développement de GRASPA® dans la LAM, et la Société percevrait un paiement au titre du produit délivré et des redevances sur les ventes représentant jusqu'à 45% du prix de vente. L'accord prévoit qu'Orphan Europe peut mettre fin à l'accord, recouvrer certaines dépenses et réduire les paiements d'étapes dans l'éventualité où la propriété intellectuelle, que la Société a concédé sous licence en vertu de l'accord, serait réputée être contrefaite ou invalide. À la suite du retrait de la demande d'AMM pour la LAL et recentrage sur les tumeurs solides, le processus de résiliation de cet accord avec Orphan Europe a été lancé.

Accord avec Teva

En mars 2011, la Société a conclu un accord de partenariat avec le groupe Teva (via Abic Marketing Limited), ou Teva, pour la distribution de GRASPA® en Israël. Selon les termes de l'accord, Teva soumettra la demande d'approbation de GRASPA® for ALL en Israël et est responsable de la commercialisation et de la distribution de GRASPA® en Israël. Teva versera des paiements intermédiaires à la Société et partagera avec la Société les bénéfices nets des ventes de produits en Israël. La résiliation anticipée du contrat peut être demandée par l'une ou l'autre des parties en cas de changement de contrôle de l'autre partie. L'accord avec Teva est toujours en cours, mais est actuellement sans objet compte tenu du retrait de la demande d'AMM pour la LAL et de la décision de la Société de se concentrer sur les tumeurs solides.

9. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

31.12.2018 (en K€)	KPMG	RSM	Total
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés	253	77	330
Services autres que la certification des comptes	—	—	—
Total	253	77	330

5.3.2 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDES ETABLIS EN NORMES IFRS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2018

Erytech Pharma S.A.

Siège social : Bâtiment Adénine - 60, avenue Rockefeller - 69008 - Lyon

Capital social : €1.794.003,50

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés **Erreur ! Nom de propriété de document inconnu.**

Exercice clos le 31 décembre 2018

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société Erytech Pharma S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} janvier 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Observation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 3 de l'annexe des comptes consolidés qui décrit les nouvelles normes et interprétations appliquées par la société.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L.823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

Présentation de la trésorerie et des équivalents de trésorerie

Notes 4.11 et 6.7 de l'annexe

Risque identifié

Du fait des opérations d'appel au marché intervenues pendant l'exercice 2017, la trésorerie et les équivalents de trésorerie figurent au bilan consolidé au 31 décembre 2018 pour un montant net de 134.371 milliers d'euros et représentent 80% du total du bilan consolidé.

La direction détermine à la clôture si les éléments de trésorerie et de placements détenus respectent les critères de classification de ces actifs en trésorerie et équivalents de trésorerie tels que décrits dans la note 4.11 de l'annexe.

Le niveau de trésorerie étant un indicateur clé en termes de communication financière pour les sociétés de biotechnologies et l'analyse des critères de classification des éléments de trésorerie et des placements détenus faisant appel au jugement de la direction, nous avons considéré cette classification comme un point clé de l'audit.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

Nos travaux ont consisté à prendre connaissance de l'analyse menée par le groupe sur l'application des critères de classification en trésorerie et équivalents de trésorerie et à analyser les conditions générales et particulières applicables aux placements souscrits par la société afin d'apprécier le respect de ces critères.

Classification des charges entre frais de recherche et développement et frais de structure et généraux dans l'état du résultat net consolidé

Notes 4.16 et 5.2 à 5.4 de l'annexe

Risque identifié

Le groupe a défini analytiquement les fonctions « frais de recherche et développement » et « frais généraux et de structure » tel qu'indiqué en note 4.16 de l'annexe. L'ensemble des dépenses de personnel, d'investissements, d'achats et autres achats et charges externes sont affectées à ces fonctions. Les frais de recherche et développement et les frais de structure et généraux s'élèvent respectivement à 33.468 milliers d'euros et 14.600 milliers d'euros au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2018.

La part respective des frais de recherche et développement et des frais de structure et généraux étant un indicateur clé en termes de communication financière pour les sociétés de biotechnologies, nous avons considéré cette classification comme un point clé de l'audit.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

Nous avons pris connaissance des procédures d'affectation analytique des dépenses de personnel et des dépenses d'achats et autres achats et charges externes par fonction mises en œuvre par le groupe.

S'agissant des achats et autres achats et charges externes, nos travaux ont consisté à sélectionner par échantillonnage des factures comptabilisées au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2018 et à apprécier le caractère approprié de l'affectation analytique par fonction retenue par le groupe.

S'agissant des dépenses de personnel, nos travaux ont par ailleurs consisté à tester le respect de la procédure d'affectation analytique des salariés par fonction et la correcte imputation analytique des charges de personnel correspondantes.

Valorisation des paiements fondés sur des actions

Notes 4.15 et 5.3 de l'annexe

Risque identifié

La charge comptabilisée au titre des paiements fondés sur des actions pour l'exercice clos au 31 décembre 2018 s'élève à 2.449 milliers d'euros.

Comme indiqué en notes 4.15 et 5.3 de l'annexe, le groupe utilise pour les valoriser les modèles mathématiques Black and Sholes, Cox-Ross Rubinstein et Monte-Carlo. Ces modèles mathématiques impliquent l'utilisation de données et hypothèses dont la détermination fait appel au jugement de la direction du groupe, notamment pour les données du marché lors de l'attribution (volatilité, dividendes attendus, marge de repo), pour l'estimation de l'atteinte d'une éventuelle condition de performance attachée aux options et pour ce qui concerne l'hypothèse comportementale des bénéficiaires (taux d'attrition).

Compte tenu de l'importance de ces jugements ainsi que de la complexité des modèles mathématiques utilisés, nous avons considéré la valorisation des paiements fondés sur des actions comme un point clé de l'audit.

Procédures d'audit mises en œuvre en réponse à ce risque

Nous avons :

- Pris connaissance de la méthodologie de valorisation retenue par le groupe ;
- Apprécie la pertinence des modèles de valorisation utilisés par le groupe selon le type d'instruments attribués par rapport aux modèles préconisés par la norme IFRS 2 et communément utilisés ;
- Corroboré la cohérence des données utilisées par le groupe relatives au dividende attendu et à la marge de repo ;
- Recalculé la volatilité historique utilisée dans la valorisation des instruments attribués sur l'exercice ;
- Réalisé le cas échéant des simulations quant au calcul du taux de réalisation effectif de la condition de performance ;
- Corroboré la cohérence du taux d'attrition retenu par rapport au comportement passé des bénéficiaires ;
- Recalculé la valorisation des plans mis en œuvre sur l'exercice pour la comparer à la valorisation faite par le groupe.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par les textes légaux et réglementaires des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion du Conseil d'administration.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Erytech Pharma S.A. par l'assemblée générale du 24 juin 2016 pour le cabinet KPMG S.A. et l'assemblée générale du 17 juin 2014 pour le cabinet RSM Rhône-Alpes (anciennement RSM CCI Conseil).

Au 31 décembre 2018, le cabinet KPMG était dans la 3^{ème} année de sa mission sans interruption et le cabinet RSM Rhône-Alpes dans la 5^{ème} année, dont respectivement 3 et 5 années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Par ailleurs, la société KPMG Audit Rhône-Alpes Auvergne, membre du réseau KPMG était précédemment commissaire aux comptes de l'entité de 2010 à 2015, et KPMG S.A. était précédemment commissaire aux comptes de l'entité de 2004 à 2010.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le Conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;
- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons un rapport au comité d'audit qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit, figurent les risques d'anomalies significatives que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L.822-10 à L.822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Les commissaires aux comptes

Lyon, le 28 mars 2019

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.

RSM Rhône-Alpes

Sara Righenzi de Villers
Associée

Gaël Dhalluin
Associé

Chapitre 5. Informations financières et comptables

5.3.3 COMPTES SOCIAUX ETABLIS (NORMES FRANÇAISES) POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2018

Bilan Actif

Période du 01/01/18 au 31/12/18

ERYTECH PHARMA

RUBRIQUES	BRUT	Amortissements	Net (N) 31/12/2018	Net (N-1) 31/12/2017
CAPITAL SOUSCRIT NON APPELE				
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
Frais d'établissement				
Frais de développement				
Concession, brevets et droits similaires	1 833 035	220 312	1 612 724	53 366
Fonds commercial				
Autres immobilisations incorporelles				
Avances et acomptes sur immobilisations incorporelles				
TOTAL immobilisations incorporelles :	1 833 035	220 312	1 612 724	53 366
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
Terrain				
Constructions				
Installations techniques, matériel et outillage industriel	1 610 666	851 967	758 699	479 518
Autres immobilisations corporelles	2 396 364	1 533 156	863 208	953 900
Immobilisations en cours	1 638 263		1 638 263	1 729 729
Avances et acomptes				
TOTAL immobilisations corporelles:	5 645 293	2 385 123	3 260 170	3 163 147
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	749 472		749 472	202 920
TOTAL immobilisations financières :	749 473		749 473	202 920
ACTIF IMMOBILISE	8 227 802	2 605 434	5 622 367	3 419 432
STOCKS ET EN-COURS				
Matières premières et approvisionnements	1 395 658		1 395 658	176 321
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:	1 395 658		1 395 658	176 321
CREANCES				
Avances, acomptes versés sur commandes				
Créances clients et comptes rattachés	1 533 935		1 533 935	1 972 780
Autres créances	32 777 735		32 777 735	10 470 037
Capital souscrit et appelé, non versé				
TOTAL créances :	34 311 669		34 311 669	12 442 817
DISPONIBILITES ET DIVERS				
Valeurs mobilières de placement				
Disponibilités	129 956 123		129 956 123	185 525 165
Charges constatées d'avance	4 265 048		4 265 048	1 259 585
TOTAL disponibilités et divers :	134 221 171		134 221 171	186 784 750
ACTIF CIRCULANT	169 928 498		169 928 498	199 403 888
Frais d'émission d'emprunts à étaler				
Primes remboursement des obligations				
Ecarts de conversion actif	4 807		4 807	460 558
TOTAL GENERAL	178 161 107	2 605 434	175 555 673	203 283 879

Chapitre 5. Informations financières et comptables

Bilan Passif

Période du 01/01/18 au 31/12/18

ERYTECH PHARMA

RUBRIQUES	Net (N) 31/12/2018	Net (N-1) 31/12/2017
SITUATION NETTE		
Capital social ou individuel dont versé 1 794 004	1 794 004	1 793 756
Primes d'émission, de fusion, d'apport, ...	280 629 171	280 629 419
Ecarts de réévaluation dont écart d'équivalence		
Réserve légale		
Réserves statutaires ou contractuelles		
Réserves réglementées		
Autres réserves		
Report à nouveau	(93 196 207)	(65 263 281)
Résultat de l'exercice	(26 085 189)	(27 932 926)
TOTAL situation nette :	163 141 779	189 226 968
SUBVENTIONS D'INVESTISSEMENT		
PROVISIONS REGLEMENTEES		
CAPITAUX PROPRES	163 141 779	189 226 968
Autres fonds propres		
Produits des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées	1 181 535	1 181 535
AUTRES FONDS PROPRES	1 181 535	1 181 535
Provisions pour risques et charges		
Provisions pour risques	4 807	460 558
Provisions pour charges		
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES	4 807	460 558
Dettes financières		
DETTES FINANCIERES		
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	799 165	1 533 788
Emprunts et dettes financières divers		
TOTAL dettes financières :	799 165	1 533 788
Avances et acomptes recus sur commandes en cours		
AVANCES ET ACOMPTES RECUS SUR COMMANDES EN COURS		
DETTES DIVERSES		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	7 608 851	8 610 810
Dettes fiscales et sociales	2 507 104	2 137 026
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Autres dettes	62 117	109 921
TOTAL dettes diverses :	10 178 073	10 857 758
PRODUITS CONSTATES D'AVANCE	16 000	
DETTES	10 993 237	12 391 546
Ecart de conversion passif		
Ecart de conversion passif	234 315	23 271
TOTAL GENERAL	175 555 673	203 283 879

Chapitre 5. Informations financières et comptables

Compte de Résultat (Première Partie)

Période du 01/01/18 au 31/12/18

ERYTECH PHARMA

RUBRIQUES	France	Export	31/12/2018	31/12/2017
Ventes de marchandises				
Production vendues de biens				
Production vendues de services	110 521	1 282 257	1 392 777	1 080 015
Chiffres d'affaires nets	110 521	1 282 257	1 392 777	1 080 015
Production stockée				
Production immobilisée				
Subvention d'exploitation				
Reprises sur amortissements et provisions, transfert de charges			47 372	26 509
Autres produits			65 236	110 692
PRODUITS D'EXPLOITATION			1 505 385	1 217 216
CHARGES EXTERNES				
Achats de marchandises (et droits de douanes)				
Variation de stock de marchandises				
Achats de matières premières et autres approvisionnements			2 949 738	2 401 646
Variation de stock [matières premières et approvisionnements]			(1 219 337)	(31 420)
Autres achats et charges externes			24 920 209	18 318 263
TOTAL charges externes :			26 650 610	20 688 489
IMPÔTS, TAXES ET VERSEMENTS ASSIMILES			301 539	185 199
CHARGES DE PERSONNEL				
Salaires et traitements			6 481 991	4 825 044
Charges sociales			3 618 850	2 837 715
TOTAL charges de personnel :			10 100 841	7 662 759
DOTATIONS D'EXPLOITATION				
Dotations aux amortissements sur immobilisations			440 802	359 283
Dotations aux provisions sur immobilisations				
Dotations aux provisions sur actif circulant				
Dotations aux provisions pour risques et charges				
TOTAL dotations d'exploitation :			440 802	359 283
AUTRES CHARGES D'EXPLOITATION			340 692	310 867
CHARGES D'EXPLOITATION			37 834 483	29 206 597
RESULTAT D'EXPLOITATION			(36 329 098)	(27 989 381)

Compte de Résultat (Deuxième Partie)

ERYTECH PHARMA

RUBRIQUES	31/12/2018	31/12/2017
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	358 381	488 383
Reprise sur provisions et transferts charges	460 558	
Différences positives de change	5 236 974	
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement		
	6 055 913	488 383
CHARGES FINANCIERES		
Dotations financières aux amortissements et provisions	4 807	460 558
Intérêts et charges assimilées	7 032	7 880
Différences négatives de change	1 577	3 018 560
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		
	13 416	3 486 998
RESULTAT FINANCIER	6 042 496	(2 998 615)
RESULTAT COURANT AVANT IMPÔTS	(30 286 602)	(30 987 996)
PRODUITS EXCEPTIONNELS		
Produits exceptionnels sur opérations de gestion		
Produits exceptionnels sur opérations en capital		
Reprises sur provisions et transferts de charges		
CHARGES EXCEPTIONNELLES		
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	3 374	131 534
Charges exceptionnelles sur opérations en capital		
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	169 941	352
	173 315	131 886
RESULTAT EXCEPTIONNEL	(173 315)	(131 886)
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise		
Impôts sur les bénéfices	(4 374 728)	(3 186 956)
TOTAL DES PRODUITS	7 561 298	1 705 599
TOTAL DES CHARGES	33 646 487	29 638 525
BENEFICE OU PERTE	(26 085 189)	(27 932 926)

Annexe au bilan avant répartition de l'exercice, se caractérisant par :

- total du bilan en € :	175 555 673 €
- chiffre d'affaires en € :	1 392 777€
- résultat net comptable en € :	(26 085 189€)

L'exercice a une durée de 12 mois, couvrant la période du 01/01/2018 au 31/12/2018.

Les notes et les tableaux présentés ci-après, font partie intégrante des comptes annuels.

1. FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE

Activité

Février 2018 :

- La Société a annoncé la sélection du cancer du sein triple négatif en tant que prochaine indication cible pour eryaspase (GRASPA®).

Avril 2018 :

- Présentation des résultats complets de son étude de Phase 1 menée aux États-Unis évaluant eryaspase (GRASPA®) en association avec une chimiothérapie pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), ainsi que des données précliniques sur le programme erymethionase

Juin 2018 :

- La Société a présenté les données de caractérisation pharmacodynamique de son étude de phase 2/3 évaluant eryaspase (GRASPA®) en association avec une chimiothérapie pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)
- La Société a présenté des données précliniques sur l'action enzymatique d'eryaspase (GRASPA®) dans la leucémie aiguë lymphoblastique récidivante (LAL) et les résultats de l'essai clinique de Phase 2b avec eryaspase (GRASPA®) dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM)
- La Société a annoncé le recentrage de ses activités de développement avec le produit candidat eryaspase pour le traitement potentiel de certaines indications choisies de tumeurs solides. La Société a également annoncé qu'elle prévoit d'interrompre son programme de développement dans la LAL, y compris le retrait de la demande d'AMM qui avait été redéposée pour eryaspase dans le traitement de la LAL en rechute ou réfractaire.
- La Société a signé un contrat de location dans le but d'accroître les capacités de son site français de Lyon.

Septembre 2018:

- La Société a annoncé le recrutement des trois premiers patients pour l'étude clinique de Phase 3, nommée 'TRYbeCA1', évaluant l'efficacité d'eryaspase, le produit candidat phare, dans le traitement en seconde ligne du cancer métastatique du pancréas.

Novembre 2018:

- La Société a annoncé la conclusion d'un partenariat stratégique avec le New York Blood Center (NYBC) pour l'approvisionnement et la recherche sur les globules rouges.

Management

Janvier 2018 :

- Attribution de 40 500 BSA à des membres du conseil d'administration, 97 203 stock-options (dont 40 500 à des dirigeants et 56 703 à des employés de la filiale Erytech Inc.) et 154 440 actions gratuites (dont 67 500 à des dirigeants et 86 940 à des employés).

Mai 2018 :

- La Société a renforcé son équipe de direction avec la nomination d'Alex Dusek au poste de Vice-Président pour la stratégie commerciale. M. Dusek apporte une expérience de 25 années en stratégie marketing et commerciale pour des produits pharmaceutiques, tant au sein de biotechs que de grands laboratoires pharmaceutiques internationaux.

Septembre 2018 :

- Attribution de 24 000 stock-options à des dirigeants de la filiale Erytech Inc.

2. EVENEMENTS SIGNIFICATIFS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Janvier 2019 :

- Attribution de 36 150 actions gratuites et 38 025 stock-options à des employés.

La Société a évalué les événements postérieurs au 31 décembre 2018 jusqu'à la date d'arrêté et d'autorisation de publication des Etats.

La Société a tenu compte lors de l'arrêté des comptes au 31 décembre 2018 des principales remarques de l'administration fiscale dans le cadre du contrôle fiscal en cours.

3. PRINCIPE ET METHODES COMPTABLES

3.1 Principe et conventions générales

La situation déficitaire historique de la Société s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche et de développement de plusieurs années. Les conventions générales comptables ont été appliquées dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base :

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices,

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du Code de commerce, du décret comptable du 29 novembre 1983, ainsi que des Règlements du CRC n° 2000-06,

n° 2004-06, n° 2002-10 et du règlement de l'ANC n° 2014-03 du 5 juin 2014 modifié par le règlement ANC 2017-03 du 03/11/2017 et du règlement ANC 2016-07 du 04/11/2016.

3.2 Changement de méthodes comptables

Aucun changement de réglementation comptable ou de méthode comptable significatif n'est intervenu au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

3.3 Autres principes comptables

Les principales autres méthodes utilisées sont les suivantes :

Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'entrée ou à leur coût de revient.

Les immobilisations incorporelles comprennent principalement les coûts des études de modélisation d'un nouveau procédé de production et les coûts d'acquisition des licences de logiciels.

Compte tenu que le nouveau procédé de production est relatif à des équipements non encore construits, l'amortissement commencera à la date à laquelle l'équipement sera disponible pour son utilisation attendue (ie quand il sera dans les locaux et dans les conditions nécessaires à son utilisation). Tant que l'actif ne fera pas l'objet d'un amortissement, un test de dépréciation sera réalisé. Les immobilisations incorporelles avec une durée de vie déterminée font l'objet d'un amortissement linéaire sur leur durée d'utilisation.

Les frais de R&D sont comptabilisés selon la méthode suivante en phase de recherche :

- Aucune immobilisation incorporelle résultant de la recherche ne peut être comptabilisée,
- Les dépenses de recherche (ou la phase de recherche d'un projet interne) doivent être comptabilisées en charges lorsqu'elles sont encourues,
- L'immobilisation incorporelle est comptabilisée si, et seulement si, l'entreprise peut démontrer:
 - la faisabilité technique,
 - l'intention et la capacité d'achever l'immobilisation ou de la vendre,
 - la façon dont l'immobilisation incorporelle générera des avantages économiques futurs probables,
 - la disponibilité de ressources pour achever le développement, utiliser ou vendre l'immobilisation incorporelle,
 - la capacité à évaluer de façon fiable les dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle ou au cours de son développement.

Les frais de développement doivent être comptabilisés en immobilisations incorporelles lorsque des conditions précises, liées à la faisabilité technique et aux perspectives de commercialisation et de rentabilité, sont remplies. Compte tenu de la forte incertitude attachée aux projets de développement conduits par la Société, ces conditions ne sont satisfaites que lorsque les procédures réglementaires nécessaires à la commercialisation des produits ont été finalisées. L'essentiel des dépenses étant engagé avant cette étape, les frais de développement sont comptabilisés dans les charges de l'exercice au cours duquel ils sont encourus

Le solde du poste Frais de recherche et développement est nul au bilan. En effet, tous les critères de comptabilisation en immobilisation n'ont pas été réunis, les dépenses correspondantes ont donc été

maintenues en charges sur l'exercice. La méthode retenue sera l'activation des frais de développement en cas d'obtention de l'AMM (autorisation de mise sur le marché).

Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition (prix d'achat et frais accessoires, hors frais d'acquisition des immobilisations) ou à leur coût de production.

Les amortissements pour dépréciation sont calculés suivant le mode linéaire ou dégressif en fonction de la durée de vie prévue :

- Concessions, logiciels, brevets	1 à 10 ans
- Installations techniques	3 à 10 ans
- Matériel et outillages industriel	1 à 5 ans
- Matériel de bureau et mobiliers	3 à 5 ans

Participation, autres titres immobilisés, valeurs mobilières 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.

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.

Créances

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.

Opérations en monnaie étrangère

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération.

Les créances et dettes en monnaies étrangères existant à la clôture de l'exercice sont converties au cours en vigueur à cette date. La différence de conversion est inscrite au bilan aux postes « écarts de conversion ».

Les pertes latentes de change non compensées font l'objet d'une provision pour risques, présentée en « Provisions pour perte de change ».

Les comptes de trésorerie en monnaies étrangères existant à la clôture de l'exercice sont convertis au cours en vigueur à cette date. Les gains ou pertes de change résultant de cette conversion sont enregistrés en résultat.

Les différences positives de change sur créances et dettes commerciales sont comptabilisées en autres produits de gestion courante suite à l'application du règlement (ANC 2015-05).

Reconnaissance des produits de subvention

Le produit de subvention est comptabilisé dès qu'elle est octroyée.

Selon le principe de rattachement des charges aux produits, il est tenu compte du rythme des dépenses correspondantes et, le cas échéant, il est constaté une partie de la subvention en « Produits constatés d'avance » lorsque la convention d'octroi de la subvention prévoit explicitement les dépenses à effectuer de manière obligatoire. A contrario, un produit à recevoir est constaté lorsque les dépenses engagées permettent de constater une quote-part de subvention à recevoir.

La Société constate donc un produit constaté d'avance correspondant à la fraction de la subvention reçue correspondante aux dépenses non réalisées. Au 31 décembre 2018, l'ensemble des subventions ont été consommées et ne donnent pas lieu à des produits constatés d'avance.

Avances conditionnées

Les avances reçues de l'État comportent généralement une part en subventions dont le remboursement n'est pas requis, et une part remboursable en cas de succès technique ou commercial, classée en avances conditionnées.

Les avances conditionnées sont présentées au bilan dans la rubrique « Autres fonds propres » tant qu'il existe un doute quant au succès technique ou commercial.

Une subvention publique est comptabilisée en produits à recevoir sur l'exercice au cours duquel les dépenses afférentes au programme concerné sont réalisées, soit en compensation de charges ou de pertes déjà encourues, soit à titre de soutien financier immédiat à la Société sans coûts futurs liés.

Essais cliniques

Les frais liés aux essais cliniques sont constatés en charges au fur et à mesure de leur engagement.

Provisions

Une provision pour risques et charges est constatée dès qu'un élément du patrimoine a une valeur économique négative pour l'entité, qui se traduit par une obligation à l'égard d'un tiers dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci.

Transactions avec les parties liées qui n'ont pas été conclues aux conditions normales de marché

Au cours de l'exercice, des instruments de capitaux propres ont été attribués à :

- des dirigeants sous la forme d'actions gratuites (« AGA ») ou de stock-options (« SO ») ;
- des membres du conseil d'administration sous la forme de bons de souscription d'actions (« BSA »).

Cette information est détaillée dans la note « Bons de souscription ».

Engagement en matière 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 : 0-10 %
- Évolution des salaires : 2%
- Table de mortalité : INSEE 2014
- Taux d'actualisation : taux IBOXX Corporate AA (1,57 % au 31 décembre 2018)
- Taux de charges patronales retenus :
 - Non cadres : 44%
 - Cadres et dirigeants : 54%

Crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi (CICE)

Le crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi (CICE) est un avantage fiscal qui concerne les entreprises employant des salariés et équivaut à une baisse de leurs charges sociales.

Le CICE doit être imputé sur l'impôt sur les Sociétés dû au titre de l'année au cours de laquelle les rémunérations prises en compte pour le calcul du CICE ont été versées.

Suivant les recommandations de l'ANC, la Société comptabilise le CICE au crédit d'un sous-compte dédié du compte 64 « Charges de personnel ».

Le CICE est supprimé au 1^{er} janvier 2019 et remplacé par un allègement de cotisations patronales.

4. COMPLEMENT D'INFORMATION RELATIF AU BILAN

Immobilisations incorporelles

Le montant des frais de recherche comptabilisés en charge sur l'exercice et non activés s'élèvent à 28 394 762 €.

Immobilisations financières

Au 31 décembre 2018, le poste autres immobilisations financières est composé de 70 725 € d'actions propres et de dépôts & cautionnements pour 678 747 €.

Les dépôts & cautionnements sont relatifs à des contrats de locations pour 148 370 € et des contrats fournisseurs pour 530 377 €.

La Société détient en titres de participation 100% du capital de la filiale ERYTECH Pharma Inc. soit 1 USD valorisé à 0,83 €.

Chapitre 5. Informations financières et comptables

La société ne détient qu'une seule participation, Erytech Pharma Inc, participation détenue à 100%.

Détail des Participations	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
				Brute	Nette		
A- RENSEIGNEMENTS DETAILLES CONCERNANT LES FILIALES ET PARTICIPATIONS							
1. Filiale (+50 % du capital détenu par la société)							
- ERYTECH PHARMA Inc.							
	0,83	(7 899 837)	100,00	0,83	0,83	23 061 214	0,00

Détail des Participations	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
A- RENSEIGNEMENTS DETAILLES CONCERNANT LES FILIALES ET PARTICIPATIONS			
1. Filiale (+50 % du capital détenu par la société)			
- ERYTECH PHARMA Inc.			
	206 260	(9 457 176)	0,00

Chapitre 5. Informations financières et comptables

RUBRIQUES	Valeur brute début d'exercice	Augmentations par réévaluation	Acquisitions apports, création, virements
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES			
Frais d'établissement et de développement			
Autres immobilisations incorporelles (1)	233 850		1 599 185
TOTAL immobilisations incorporelles :	233 850		1 599 185
IMMOBILISATIONS CORPORELLES			
Terrains			
Constructions sur sol propre			
Constructions sur sol d'autrui			
Constructions installations générales			
Installations techniques et outillage industriel	1 120 697		489 969
Installations générales, agencements et divers	1 622 756		129 945
Matériel de transport			
Matériel de bureau, informatique et mobilier	504 171		139 492
Emballages récupérables et divers			
Immobilisations corporelles en cours	1 729 729		1 582 740
Avances et acomptes			
TOTAL immobilisations corporelles :	4 977 353		2 342 146
IMMOBILISATIONS FINANCIERES			
Participations évaluées par mises en équivalence			
Autres participations	1		
Autres titres immobilisés			
Prêts et autres immobilisations financières	202 919		574 538
TOTAL immobilisations financières :	202 920		547 538
TOTAL GENERAL	5 414 123		4 488 869

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			1 833 035	
TOTAL immobilisations incorporelles :			1 833 035	
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Constructions installations générales				
Installations techniques et outillage industriel			1 610 666	
Installations générales, agencements et divers			1 752 701	
Matériel de transport				
Matériel de bureau, informatique et mobilier			643 664	
Emballages récupérables et divers				
Immobilisations corporelles en cours (1)	1 674 205		1 638 263	
Avances et acomptes				
TOTAL immobilisations corporelles :	1 674 205		5 645 293	
IMMOBILISATIONS FINANCIERES				
Participations évaluées par mises en				
Autres participations			1	
Autres titres immobilisés				
Prêts et autres immobilisations financières		985	749 472	
TOTAL immobilisations financières :		985	749 473	
TOTAL GENERAL	1 674 205	985	8 227 802	

(1) Dont un reclassement de 1 596 K€ correspondant aux dépenses encourues dans le cadre d'un nouveau procédé de production qui étaient reconnues en immobilisations en cours au 31 décembre 2017.

Chapitre 5. Informations financières et comptables

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	180 485	40 487		220 312
TOTAL immobilisations incorporelles:	180 485	40 487		220 312
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Constructions installations générales				
Installations techn. et outillage industriel	641 179	210 787		851 967
Inst. générales, agencements et divers	990 246	264 560		1 254 807
Matériel de transport				
Mat. de bureau, informatique et mobil.	182 780	95 569		278 349
Emballages récupérables et divers				
TOTAL immobilisations corporelles:	1 814 206	570 916		2 385 123
TOTAL GENERAL	1 994 690	611 403		2 605 434

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	40 487		
TOTAL immobilisations incorporelles :	40 487		
IMMOBILISATIONS CORPORELLES			
Terrains			
Constructions sur sol propre			
Constructions sur sol d'autrui			
Constructions installations générales			
Installations techn. et outillage industriel	210 787		
Inst. générales, agencements et divers	94 619		169 941
Matériel de transport			
Mat. de bureau, informatique et mobil.	95 569		
Emballages récupérables et divers			
TOTAL immobilisations corporelles :	400 975		169 941
Frais d'acquisition de titres de participations			
TOTAL GENERAL	441 462		169 941

Chapitre 5. Informations financières et comptables

RUBRIQUES	Au début de l'exercice	Variation des stocks		A la fin de l'exercice
		Augmentation	Diminutions	
Marchandises				
Stocks revendus en l'état				
Marchandises				
Approvisionnement				
Stocks approvisionnements				
Matières premières	104 383	1 231 958		1 336 341
Autres approvisionnements	71 938		12 621	59 317
TOTAL	176 321	1 231 958	12 621	1 395 658

VARIATION DES STOCKS	I + II + III	1 219 337		
-----------------------------	---------------------	------------------	--	--

La ligne « Matières premières » concerne les matières premières destinées à la production de lots à usages cliniques.

La ligne « Autres approvisionnements » concerne les approvisionnements utilisés par la recherche préclinique.

Chapitre 5. Informations financières et comptables

ÉTAT DES CRÉANCES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
DE L'ACTIF IMMOBILISÉ			
Créances rattachées à des participations			
Prêts			
Autres immobilisations financières	749 472		749 472
TOTAL de l'actif immobilisé:	749 472		749 472
DE L'ACTIF CIRCULANT			
Clients douteux ou litigieux			
Autres créances clients	1 533 935	1 533 935	
Créance représent. de titres prêtés ou remis en garantie			
Personnel et comptes rattachés			
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	78 232	78 232	
État - Impôts sur les bénéfices	7 700 600	7 700 600	
État - Taxe sur la valeur ajoutée	948 968	948 968	
État - Autres impôts, taxes et versements assimilés	125 521	125 521	
État - Divers			
Groupe et associés	23 061 214	23 061 214	
Débiteurs divers	863 199	863 199	
TOTAL de l'actif circulant:	34 311 669	34 311 669	
CHARGES CONSTATÉES D'AVANCE	4 265 048	4 265 048	

TOTAL GÉNÉRAL	39 326 189	38 576 717	749 472
----------------------	-------------------	-------------------	----------------

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	799 165	737 568	61 597	
Emprunts et dettes financières divers				
Fournisseurs et comptes rattachés	7 608 851	7 608 851		
Personnel et comptes rattachés	1 202 906	1 202 906		
Sécurité sociale et autres organismes	1 099 931	1 099 931		
Impôts sur les bénéfices				
Taxe sur la valeur ajoutée				
Obligations cautionnées				
Autres impôts, taxes et assimilés	204 267	204 267		
Dettes sur immo. et comptes rattachés				
Groupe et associés				
Autres dettes	62 117	62 117		
Dettes représentat. de titres empruntés				
Produits constatés d'avance	16 000	16 000		

TOTAL GÉNÉRAL	10 993 237	10 931 640	61 597
----------------------	-------------------	-------------------	---------------

L'échéancier des dettes ne comprend pas les éléments du poste du bilan « autres fonds propres » et en particulier l'avance remboursable Oséo de 1 181 535 € à échéance plus de 5 ans.

La Société a reçu en janvier 2017, un versement de 1 900 000 € de la Société Générale, concernant un emprunt remboursable sur 36 mois au taux de 0,40% l'an, afin de financer ses investissements.

Crédit impôt 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 :

- 2018 : 4 374 728 €
- 2017 : 3 186 956 €
- 2016 : 3 347 142 €

Crédit d'impôt pour la compétitivité 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 2018 s'élève à 125 521 € et a été constaté en moins des charges de salaires, avec pour contrepartie au bilan une créance fiscale.

Débiteurs 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.

Disponibilités

La trésorerie de la Société s'établit à 129 956 123 €, dont 16 000 000 € placés en Comptes A Terme (CAT), souscrits :

- pour 11 000 000 € auprès de la Banque Populaire, avec pour échéance le 01/01/2019.
- pour 5 000 000 € auprès de la Société Générale, avec pour échéance le 16/01/2019, renouvelable par tacite reconduction.

La trésorerie se répartit donc selon les catégories suivantes :

Comptes courants	113 538 058 €
Comptes A Terme	16 000 000 €
Intérêts courus	418 065 €
Total	129 956 123 €

Charges et Produits Constatés d'Avance

RUBRIQUES	Charges	Produits
Charges ou produits d'exploitation	4 265 048	16 000
Charges ou produits financiers		
Charges ou produits exceptionnels		
TOTAL	4 265 048	16 000

Les charges constatées d'avances comprennent un montant de 3 180 000 € relatif à des facturations d'avances effectuées par les fournisseurs d'asparaginase, ainsi des services d'assurance ou des contrats de maintenance.

Produits à Recevoir

MONTANT DES PRODUITS À RECEVOIR INCLUS DANS LES POSTES SUIVANTS DU BILAN	Montant
Immobilisations financières	
Créances rattachées à des participations	
Autres immobilisations financières	
Créances	
Créances clients et comptes rattachés	38 720
Personnel	
Organismes sociaux	
État	125 521
Divers, produits à recevoir	
Autres créances	863 199
Valeurs Mobilières de Placement	
Disponibilités	
TOTAL	1 027 440

Composition du Capital Social

CATEGORIES DE TITRES	Nombre	Valeur nominale
1 - Actions ou parts sociales composant le capital soc. au début de l'exercice	17 937 559	0,1
2 - Actions ou parts sociales émises pendant l'exercice	2 476	0,1
3 - Actions ou parts sociales remboursées pendant l'exercice		
4 - Actions ou parts sociales composant le capital social en fin d'exercice	17 940 035	0,1

La Société a créé 2 476 actions en 2018 suite à l'acquisition définitive d'actions gratuites.

La Société détient 2 500 de ses propres actions au 31 décembre 2018.

Variation des Capitaux Propres	Capital social	Primes d'émission	Réserves et RAN	Résultat de l'exercice	Total des Capitaux Propres
Solde au 31 décembre 2017	1 793 756	280 629 419	(65 263 281)	(27 932 926)	189 226 968
Affectation du résultat 2017			(27 932 926)	27 932 926	-
Emission d'actions ordinaires	248	(248)			-
Résultat de l'exercice 2018				(26 085 189)	(26 085 189)

Solde au 31 décembre 2018	1 794 004	280 629 171	(93 196 207)	(26 085 189)	163 141 779
----------------------------------	------------------	--------------------	---------------------	---------------------	--------------------

Avances conditionnées

Les avances conditionnées d'un total de 1 181 535 € au 31 décembre 2018 sont constituées d'une avance accordée par BPI (anciennement Oséo) dans le cadre du projet TEDAC.

- **BPI France / TEDAC**

Cette aide, accordée par BPI France dans le cadre du projet TEDAC, s'élève à 4 985 K€. Cette avance conditionnée est accordée en fonction de l'achèvement des paiements d'étapes suivants :

- 63 K€ après la signature de l'accord (reçu en 2012) ;
- 1 119 K€ à l'achèvement du paiement d'étape n°4 (reçu en 2016) ;
- Le solde sur appels de fonds lorsque les paiements d'étapes sont atteints (non encore reçu).

Dans un premier temps, la Société s'engage à rembourser :

- a) la somme de 5 281 K€ dès l'atteinte d'un montant de chiffre d'affaires cumulé (hors taxes) égal ou supérieur à 10 millions d'euros, selon l'échéancier suivant :
 - o 500 K€ au plus tard au 30 juin de la première année d'atteinte de ce chiffre d'affaires cumulé,
 - o 750 K€ au plus tard au 30 juin de la deuxième année,
 - o 1 500 K€ au plus tard au 30 juin de la troisième année,
 - o 2 531 K€ 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 droits de propriété intellectuelle issus du projet, dans la limite d'un remboursement total de 5,3 millions d'euros.

Dans un second temps, dès que le chiffre d'affaires cumulé atteint 60 millions d'euros, la Société s'engage à payer BPI France la somme de 2,5 % des ventes générées par l'exploitation des produits issus du projet, dans la limite d'un remboursement total de 15 millions d'euros pendant 15 ans suivant le début des ventes.

Provisions Inscrites au Bilan

	Montant début exercice	Augmentations dotations	Diminution reprises	Montant fin d'exercice
Provisions pour litiges				
Provisions pour amendes et pénalités				
Provisions pour pertes de change	460 558	4 808	460 558	4 808
Provisions pour impôts				
Provisions pour charges sociales et fiscales sur congés à payer				
Autres prov. pour risques et charges				

TOTAL	460 558	4 807	460 558	4 807
--------------	----------------	--------------	----------------	--------------

Au 31 décembre 2018, la provision pour perte de change s'élève à 4 808 €. Au 31 décembre 2017, elle s'élevait à 460 558 € et correspondait à la réévaluation du compte courant en devises avec la filiale Erytech Inc.

Charges à payer

	Montant début exercice
Emprunts obligataires convertibles	
Autres emprunts obligataires	
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	
Emprunt et dettes financières divers	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 836 288
Dettes fiscales et sociales	2 018 017
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	
Disponibilités, charges à payer	
Autres dettes	53 200
TOTAL	4 907 505

5. COMPLEMENT D'INFORMATION RELATIF AU RESULTAT

Chiffre d'Affaires

La Société a enregistré un produit avec la Société Orphan Europe pour sa participation à l'étude clinique NOPHO d'un montant de 71 800 € dans les comptes 2018. La société a également enregistré un produit de 38 720 € avec la Société Takeda concernant une analyse in vivo pharmacocinétique et pharmacodynamique. La refacturation est comptabilisée dans les « Productions vendues de service ».

Le chiffre d'affaires export d'un montant de 1 282 257 € correspond à la refacturation des frais de service et des dépenses engagées par ERYTECH Pharma S.A. pour ERYTECH Inc.

Subvention d'exploitation

Le 5e point d'étape technique du programme TEDAC n'est pas atteint. Ainsi, la Société n'est pas éligible à recevoir la subvention relative à ce point d'étape et aucun revenu n'a été reconnu au titre de ce projet en 2017 et 2018.

Parties liées

Les parties liées comprennent le président directeur général (Gil Beyen), le directeur général délégué (Jérôme Bailly), les membres du conseil d'administration (6 membres en sus du PDG) et les membres du comité exécutif (5 membres en sus du PDG et du DGD).

La rémunération des parties liées enregistrée dans le compte de résultat de Erytech Pharma SA au 31 décembre 2018 s'élève à 1 582 K€ dont :

- Rémunérations de 1 341 K€ dont 444 K€ de provision bonus qui feront l'objet d'un versement en 2019 ;
- Jetons de présence de 241 K€.

L'engagement hors bilan au titre des indemnités de départ en retraite des parties liées est estimé à 99 K€ au 31 décembre 2018.

Les mandataires sociaux de la Société bénéficient d'indemnités dus ou susceptibles d'être dues en raison de la cessation ou d'un changement de fonctions. Cette indemnité est égale à la rémunération perçue au cours des 12 derniers mois.

Par ailleurs, le DGD bénéficie d'une indemnité de non-concurrence au titre de son contrat de travail. Cette dernière est égale à la moyenne mensuelle du salaire perçu au cours des trois derniers mois de présence dans la Société et serait versée pendant 18 mois.

Enfin, les dirigeants ont bénéficié de l'octroi de 67 500 AGA et 64 500 stock-options en 2018 dont les caractéristiques sont définies dans la section « instruments de capitaux propres ». Les administrateurs ont quant à eux bénéficié de l'octroi de 40 500 BSA.

La Société n'a pas d'autres parties liées.

Incidence de la fiscalité différée

	Montant
Résultat de l'exercice	(26 085 189)
Impôt sur les bénéfices	(4 374 728)
Résultat avant impôt	(30 459 917)
Résultat hors évaluation fiscales dérogatoires avant impôt	(30 459 917)
Résultat fiscal de l'exercice	(30 157 196)
Déficits restant à reporter au titre de l'exercice précédent	128 941 318

Total des déficits restant à reporter	159 098 514
----------------------------------------------	--------------------

Impôt sur les bénéfices

Ventilation de l'impôt de l'exercice entre résultat courant et exceptionnel

	Montant	Résultat courant	Résultat exceptionnel
Résultat de l'exercice	(26 085 189)	(25 911 874)	(173 315)
Impôt sur les bénéfices	(4 374 728)	(4 374 728) ^(*)	
Résultat avant impôts	(30 459 917)	(30 286 602)	(173 315)

Le montant d'impôt sur les bénéfices correspond au Crédit d'impôt recherche. Sa base de constitution correspond à des coûts de recherches figurant dans le résultat courant.

(*) le montant enregistré en 2018 intègre l'ajustement suite au contrôle fiscale

6. AUTRES INFORMATIONS

Identité de la Société mère consolidant les comptes de la Société

La Société ERYTECH Pharma S.A (siège social : 60 av Rockefeller, Bioparc Bat Adenine, 69008 LYON, FRANCE) détient à 100 % sa filiale ERYTECH Pharma Inc. (siège social : 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.

Instruments de capitaux propres

Des instruments de capitaux propres ont été attribués à des dirigeants, à certains salariés ainsi qu'à des membres du conseil d'administration sous la forme de bons de souscription d'actions (« **BSA** »), de stock-options (« **SO** »), d'actions gratuites (« **AGA** ») ou de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« **BSPCE** »). Le conseil d'administration a été autorisé par l'assemblée générale des actionnaires à attribuer des instruments sous la forme d'AGA, SO, BSA et BSPCE via les plans suivants :

Plan de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (« BSPCE »)

Les types de BSPCE émis par la Société sont les suivants :

Type d'instruments	BSPCE₂₀₁₂	BSPCE₂₀₁₄
Nombre de bons émis	33 787	19 500
Nombre de bons exercés	16 811	1 500
Nombre de bons caducs	0	1 090
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite (en €)	7 362	12 250
Date limite d'exercice des bons	20-mai-20	22-janv-24
Parité	1 bon pour 10 actions	1 bon pour 10 actions
Nombre maximum d'actions pouvant être émises	169 760	169 100

En cas de départ d'un bénéficiaire pour quelque motif que ce soit, celui-ci conservera les BSPCE₂₀₁₄ auxquels il avait souscrit avant son départ. Néanmoins, en cas de départ d'un bénéficiaire de la Société avant la souscription des BSPCE₂₀₁₄ auquel le bénéficiaire a droit, et ce pour quelque raison que ce soit, les BSPCE₂₀₁₄ seront annulés. Dans ce cas, les BSPCE₂₀₁₄ non souscrits peuvent être réaffecté à d'autres bénéficiaires de la même catégorie et / ou remplaçant la personne qui a quitté la Société.

Plan de bons de souscription d'actions (« BSA »)

Type d'instruments	BSA₂₀₁₂	BSA₂₀₁₄	BSA₂₀₁₆	BSA₂₀₁₇
Nombre de bons émis	10 760	3 000	60 000	95 500
Nombre de bons exercés	6 742	100	0	0
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite (en €)	7 362	12 250	Fonction de la date d'attribution	
Parité	1 bon pour 10 actions	1 bon pour 10 actions	1 bon pour 1 action	1 bon pour 1 action
Période d'acquisition des droits	NA	NA	Tranche 1: 1 ans Tranche 2: 2 ans	Tranche 1: 1 an Tranche 2: 2 ans Tranche 3: 3 ans
Nombre maximum d'actions pouvant être émises	40 180	29 000	60 000	95 500

Les principales caractéristiques des plans attribués en 2018 sont les suivantes :

	Attribution en Janvier 2018
Nombre de bons	40 500 BSA ₂₀₁₇
Prix d'exercice	18,00 €

Plan de stock-options (« SO »)

Type d'instruments	SO₂₀₁₆	SO₂₀₁₇	SO₂₀₁₈
Nombre d'options émises	95 499	119 403	24 000
Nombre d'options caduques	28 500	25 839	0
Nombre de tranches	2	2	2
Période d'acquisition des droits	Tranche 1: 2 ans Tranche 2: 3 ans	Tranche 1: 2 ans Tranche 2: 3 ans	Tranche 1: 2 ans Tranche 2: 3 ans
Nombre maximum d'actions pouvant être émises	66 999	93 564	24 000

Les principales caractéristiques des plans attribués en 2018 sont les suivantes :

	Attribution en Janvier 2018	Attribution en Septembre 2018
Nombre d'options	97 203 SO ₂₀₁₇	24 000 SO ₂₀₁₈
Prix d'exercice	18,00 €	9,26 €

Plan d'actions gratuites (« AGA »)

Type d'instruments	AGA₂₀₁₆	AGA₂₀₁₇
Nombre d'actions gratuites émises	192 063	188 415
Nombre d'actions gratuites caduques	12 733	15 675
Nombre d'actions gratuites acquises	10 050	0
Nombre de tranches	3	3
Période d'acquisition des droits	Tranche 1: 1 an Tranche 2: 2 ans Tranche 3: 3 ans	Tranche 1: 1 an Tranche 2: 2 ans Tranche 3: 3 ans
Nombre maximum d'actions pouvant être émises	169 280	172 740

Les principales caractéristiques des plans attribués en 2018 sont les suivantes :

	Attribution en Janvier 2018
Nombre d'actions	40 500 AGA ₂₀₁₆ 113 940 AGA ₂₀₁₇
Critère de performance	(1)

(1) critère de performance : progression du cours de bourse de l'action entre la date d'attribution et la date d'acquisition de la tranche

- ERYP2018 : moyenne des cours de bourse des 40 jours précédant la date d'attribution, qui était de 20,12 € à la date d'attribution.
- ERYPi : moyenne des cours de bourse des 40 jours précédant la date d'attribution
- Taux d'atteinte des objectifs (« T ») : ERYPi / (ERYP2018-1)
 - Si $T \leq 0\%$, aucune action n'est acquise ;
 - Si $T > 100\%$, toutes les actions sont acquises ;
 - Si $0\% < T < 100\%$, les actions sont acquises au prorata du pourcentage T

Crédit Bail

Rubriques	Terrains	Constructions	Installations techniques, matériel et outillage industriels	Autre immobilisations corporelles	Total
Valeur brute d'origine			973 876	118 200	1 092 076
Amortissements :					
dont cumuls exercices antérieurs			(936 850)	(42 683)	(979 533)
dont dotations de l'exercice			(34 815)	(39 400)	(74 215)
Valeur nette fin de période			2 211	36 117	38 328
Redevances payées					
Dont cumuls exercices antérieurs			1 034 036	47 166	1 081 202
Dont redevances de l'exercice			39 423	43 535	82 958
Total des redevances payées			1 073 459	90 701	1 164 160
Redevances restant à payer					
a un an au plus				38 630	38 630
a plus d'un an et cinq ans au plus					
a plus de cinq ans					
Total des redevances restant à payer				38 630	38 630
Valeur résiduelle					
a un an au plus			2 211	36 117	38 328
a plus d'un an et cinq ans au plus					
a plus de cinq ans					
Total valeur résiduelle			2 211	36 117	38 328

Ce tableau recense les crédits-bails finançant du matériel pour la R&D, la production et l'informatique. L'échéance la plus lointaine est à fin novembre 2019.

Effectif moyen par CSP

Effectifs	Personnel salarié (*)	Personnel mis à disposition de l'entreprise
Dirigeants	1,0	
Cadres	70,8	1
Agents de maîtrise, techniciens et employés	43,7	0,75
TOTAL	115,5	1,75

La Société a connu sur l'exercice 44 embauches nettes.

(*) n'inclus pas le président directeur général, appartenant à la catégorie personnel non salarié.

Engagements Financiers

Engagements donnés	Montant
Engagements en matière de pension, retraites et indemnités	346 715
Total	346 715

Il n'y a pas d'engagements reçus au 31 décembre 2018.

Risque de marché

Au 31 décembre 2018, la direction estime que la position des comptes bancaires libellés en USD est suffisante pour couvrir les dépenses opérationnelles en dollars. Par conséquent, la Société n'est pas exposée à un risque de change significatif au 31 décembre 2018. Si le risque de change augmente dans le futur, la Société choisira de recourir à des techniques de couverture du risque de change.

La position des comptes bancaires libellés en USD de Erytech Pharma SA s'élevait à 89 236 K\$ au 31 décembre 2018.

Une variation de 1% du taux de change aurait un impact de 772 K€ au 31 décembre 2018.

Une variation de 5% du taux de change aurait un impact de 3 711 K€ au 31 décembre 2018.

Une variation de 10% du taux de change aurait un impact de 7 085 K€ au 31 décembre 2018.

5.3.4 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES SOCIAUX ETABLIS POUR L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2018

Erytech Pharma S.A.

Siège social : Bâtiment Adénine - 60 avenue Rockefeller - 69008 - Lyon

Capital social : €1.794.003,50

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels Erreur ! Nom de propriété de document inconnu.Erreur ! Nom de propriété de document inconnu.

Exercice clos le 31 décembre 2018

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Erytech Pharma S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018 tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} janvier 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R.823-7 du code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs

aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Nous avons déterminé qu'il n'y avait pas de point clé de l'audit à communiquer dans notre rapport.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Conseil d'administration et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D. 441-4 du code de commerce.

Informations relatives au gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L.225-37-3 et L.225-37-4 du code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L.225-37-3 du code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

Concernant les informations relatives aux éléments que votre société a considéré susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique d'achat ou d'échange, fournies en application des dispositions de l'article L.225-37-5 du code de commerce, nous avons vérifié leur conformité avec les documents dont elles sont issues et qui nous ont été communiqués. Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur ces informations.

Autres informations

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Erytech Pharma S.A. par l'assemblée générale du 24 juin 2016 pour le cabinet KPMG S.A. et l'assemblée générale du 17 juin 2014 pour le cabinet RSM Rhône-Alpes (anciennement RSM CCI Conseil).

Au 31 décembre 2018, le cabinet KPMG était dans la 3^{ème} année de sa mission sans interruption et le cabinet RSM Rhône-Alpes dans la 5^{ème} année, dont respectivement 3 et 5 années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Par ailleurs, la société KPMG Audit Rhône-Alpes Auvergne, membre du réseau KPMG était précédemment commissaire aux comptes de l'entité de 2010 à 2015, et KPMG S.A. était précédemment commissaire aux comptes de l'entité de 2004 à 2010.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le Conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L.823-10-1 du code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une

erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

Rapport au comité d'audit

Nous remettons un rapport au comité d'audit qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit, figurent les risques d'anomalies significatives que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L.822-10 à L.822-14 du code de commerce et dans le code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Les commissaires aux comptes

Lyon, le 28 mars 2019

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.

RSM Rhône-Alpes

Sara Righenzi de Villers
Associée

Gaël Dhalluin
Associé

5.3.5 DATES DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES

Les dernières informations financières ont été établies au 31 décembre 2018.

5.3.6 CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE 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 2018.

**5.3.7 TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE, DEMANDE D'ENGAGEMENT OU EVENEMENT
RAISONNABLE SUSCEPTIBLE D'INFLUER SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE**

Néant.

5.3.8 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DE BENEFICE

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

5.3.9 AUTRES INFORMATIONS DU RAPPORT DE GESTION

5.3.9.1 TABLEAU DES RESULTATS DES CINQ DERNIERS EXERCICES

Ce tableau est établi sur la base des comptes sociaux établis en normes françaises d'Erytech Pharma SA.

RESULTATS DE LA SOCIETE AU COURS DES CINQ DERNIERS EXERCICES	31/12/2014	31/12/2015	31/12/2016	31/12/2017	31/12/2018
SITUATION FINANCIERE EN FIN D'EXERCICE					
a) Capital social (en euros)	688 276,10	792 461,10	873 264,80	1 793 755,90	1 794 003,50
b) Nombre d'actions émises	6 882 761	7 924 611	8 732 648	17 937 559	17 940 035
c) Nombre d'obligations convertibles en actions	-	-	-	-	-
RESULTAT GLOBAL DES OPERATIONS EFFECTIVES (en euros)					
a) Chiffre d'affaires hors taxes	791 853	716 639	1 520 342	1 080 015	1 392 777
b) Résultat avant impôts, amortissements et provisions	(8 755 887)	(13 725 539)	(20 754 958)	(31 119 882)	(41 912 142)
c) Impôts sur les bénéfices*	(1 523 688)	(2 219 406)	(3 347 142)	(3 186 956)	(4 374 728)
d) Résultat après impôts, amortissements et provisions	(7 283 237)	(11 797 253)	(17 407 816)	(27 932 926)	(46 441 862)
e) Montant des bénéfices distribués	-	-	-	-	-
RESULTAT DES OPERATIONS REDUIT A UNE SEULE ACTION					
a) Résultat après impôts, mais avant amortissements et provisions	(1,05)	(1,45)	(1,99)	(1,56)	(2,58)
b) Résultat après impôts, amortissements et provisions	(1,06)	(1,49)	(1,99)	(1,56)	(2,59)
c) Dividende versé à chaque action	-	-	-	-	-
PERSONNEL					
a) Nombre de salariés	38	49	77	101	131
b) Montant de la masse salariale	2 402 291	2 707 422	3 487 637	4 922 650	6 607 512
c) Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux (sécurité sociale, œuvres, etc...)	1 168 792	1 211 628	1 701 273	2 740 109	3 493 329

* Correspond au crédit d'impôt recherche

5.3.9.2 POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES

5.3.9.2.1 DIVIDENDES VERSEES AU COURS DES TROIS DERNIERS EXERCICES

Néant.

5.3.9.2.2 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.

5.3.9.3 AFFECTATION DU RESULTAT

Le résultat de la Société établi selon les normes comptables françaises (voir section 5.3.3 du Document de Référence) se solde par une perte de 26 085 188,98 euros.

Il est prévu de proposer à l'Assemblée Générale d'affecter cette perte au compte « report à nouveau » ; ce dernier sera ainsi ramené à (119 281 396) euros.

5.3.9.4 DEPENSES SOMPTUAIRES ET CHARGES NON DEDUCTIBLES FISCALEMENT

La Société a procédé aux réintégrations suivantes dans le calcul du résultat fiscal 2018 :

- Taxe sur les voitures particulières des sociétés pour 6 218 euros ;
- Amortissement excédentaire sur les véhicules de tourisme loués pour 31 619 euros ;
- Part non déductible sur les jetons de présence versés pour 152 905 euros.

5.3.9.5 INFORMATION SUR LES DELAIS DE PAIEMENT

En application des articles L. 441-6-1 et D. 441-4 du Code de Commerce, les factures reçues non réglées et factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice clos au 31 décembre 2018 dont le terme est échu sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Factures reçues non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu (Tableau prévu au I de l'article D.441-4)						
	0 jour (indicatif)	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)
(A) Tranches de retard de paiement						
Nombre de factures concernées	96					765
Montant total des factures concernées TTC	928 734,08 €	1 686 317,40 €	1 944 911,98 €	5 096,04 €	207 861,40 €	3 844 186,82 €
Pourcentage du montant total des achats HT de l'exercice	3,3%	6,1%	7,0%	0,0%	0,7%	13,8%
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées						
Nombre de factures	néant	néant	néant	néant	néant	néant
(C) Délais de paiement de référence utilisés (contractuel ou délais légal - article L441-6 ou article L.443-1 du code de commerce)						
Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement	Délais de paiements contractuels (10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 jours nets selon le fournisseur et le pays)					

Chapitre 5. Informations financières et comptables

Factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu (tableau prévu au I de l'article D.441-4)						
	0 jour (indicatif)	1 à 30 jours	31 à 60 jours	61 à 90 jours	91 jours et plus	Total (1 jour et plus)
(A) Tranches de retard de paiement						
Nombre de factures concernées	5					6
Montant total des factures concernées TTC	353 322,07 €	- €	- €	- €	1 141 892,67 €	1 141 892,67 €
Pourcentage du chiffre d'affaires de l'exercice HT	25,4%	0,0%	0,0%	0,0%	82,0%	82,0%
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées						
Nombre de factures exclues	0	0	0	0	1	1
Montant total des factures exclues TTC	- €	- €	- €	- €	- €	- €
(C) Délais de paiement de référence utilisés (contractuel ou délais legal - article L441-6 ou article L.443-1 du code de commerce)						
Délais de paiement utilisés pour le calcul des retards de paiement	Délais de paiements contractuels (comptant ou 30 jours nets)					

5.4 CONTROLE INTERNE

5.4.1 PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES PROCEDURES DE CONTROLE INTERNE ET DE GESTION DES RISQUES AU SEIN DE LA SOCIETE RELATIVES A L'ELABORATION ET AU TRAITEMENT DE L'INFORMATION FINANCIERE ET COMPTABLE

5.4.1.1 CADRE CONCEPTUEL DU CONTROLE 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.

5.4.1.2 GESTION DES RISQUES

Objectifs :

- Favoriser l'atteinte des objectifs de la Société (*voir également ci-après la section 4*) ;
- Analyser et traiter les risques identifiés à ce jour par la Société et présentés au chapitre 2 du Document de Référence, notamment en :
 - maintenant un haut niveau de qualité et de sécurité de ses produits ;
 - préservant les intérêts de la Société ; et
 - sécurisant les processus de la Société.

Composantes du dispositif :

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

Le dispositif de gestion des risques prévoit notamment :

- des analyses de risques (identification, analyse et traitement du risque) :
 - sur les activités de Développement et de Production, ainsi que sur ;
 - la sécurité physique et des systèmes d'informations et ;
 - les actifs et la réputation de la Société ;
- une procédure de management du risque incluant notamment :
 - le rôle du département Assurance-Qualité et du Pharmacien Responsable ;
 - le pilotage du dispositif, notamment via la Direction et le département Project Management.
 - une communication adéquate en vue de sa mise en œuvre par les acteurs externes comme internes ;
- outils documentaires et des actions de sensibilisation des organes dirigeants et des collaborateurs aux principes de gestion des risques et de contrôle interne mis en œuvre au sein du Groupe. :
 - le Groupe a formalisé un certain nombre de procédures internes considérées comme essentielles au bon fonctionnement de l'activité de la Société dans un environnement sécurisé. Le référentiel de contrôle interne comprend une documentation de chaque processus et procédures associées, une matrice des risques et contrôles qui indique notamment la nature de chaque contrôle, la personne responsable, sa fréquence de réalisation, et est complétée d'une fiche sur son mode opératoire.

- Les principaux processus entrant dans le cadre du contrôle interne informatique sont formalisés notamment sur la gestion des accès, la gestion de la maintenance et l'exploitation informatique (sauvegardes, incidents). Les contrôles associés ont été évalués et sont revus périodiquement. Une charte informatique est communiquée à l'ensemble du personnel et décrit les règles de sécurité à respecter par les collaborateurs ;
- Le Groupe a également élaboré un Code de conduite et d'éthique afin de promouvoir une culture de responsabilité et d'engagement, et garantir une conduite professionnelle éthique sans faille dans ses relations avec ses patients, ses clients, ses partenaires commerciaux et ses actionnaires, mais aussi lors de ses interactions avec les autorités gouvernementales. Il fournit les informations nécessaires pour agir avec intégrité et dans le respect des lois et réglementations s'appliquant à ses activités. Le Conseil d'administration a adopté le code en 2017 applicable à tous les employés, dirigeants, administrateurs, sous-traitants, agents et partenaires du Groupe.

Tout collaborateur agissant de bonne foi, ayant un doute ou un soupçon de pratiques potentiellement illégales dans les domaines de la finance, comptabilité, lutte contre la corruption, droit de la concurrence, discrimination et harcèlement, sécurité, santé et hygiène au travail, ou encore protection de l'environnement peut recourir à une Procédure d'alerte, en faisant part de ses préoccupations au Compliance Officer par courrier postal ou par courrier à l'adresse électronique créée à cet effet.

5.4.1.3 LE CONTROLE INTERNE

Objectifs du contrôle interne :

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

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

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

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

Composantes du dispositif :

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

Le dispositif de contrôle interne prévoit :

- une organisation comportant une définition claire des responsabilités, disposant des ressources et des compétences adéquates (*voir également ci-après la section 4.4*) et s'appuyant sur des procédures, des systèmes d'information, des outils et des pratiques appropriés (*voir également ci-après la section 4.1*) ;
- la diffusion en interne d'informations pertinentes, fiables (notamment via un système de gestion électronique des documents), dont la connaissance permet à chacun d'exercer ses responsabilités ;
- un système visant à recenser et analyser les principaux risques identifiables au regard des objectifs de la Société et à s'assurer de l'existence de procédures de gestion de ces risques ;

- des activités de contrôle proportionnées aux enjeux propres à chaque processus et conçues pour réduire les risques susceptibles d'affecter la réalisation des objectifs de la Société ;
- une surveillance permanente du dispositif de contrôle interne ainsi qu'un examen régulier de son fonctionnement.

5.4.1.4 PERIMETRE DE LA GESTION DU RISQUE ET DU CONTROLE INTERNE

5.4.1.4.1 SYSTEME QUALITE

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.

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.

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

Enfin, les auditeurs externes ou organismes certificateurs ou autorités réglementaires telles que l'ANSM, l'EMA et la FDA participent via leurs contrôles et/ou audits au contrôle interne.

5.4.1.4.2 L'INFORMATION FINANCIERE

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 embauché un Responsable contrôle interne dont la mission est d'évaluer le niveau de contrôle interne et le degré de maîtrise des risques, de proposer des recommandations en vue de favoriser l'atteinte des objectifs de la Société et d'accroître l'efficacité des opérations, et de s'assurer de la cohérence et du déploiement sur l'ensemble des sites du dispositif de contrôle interne.

A ce titre, le Responsable contrôle interne s'attache à alerter la direction générale sur les situations qui présenteraient un niveau insuffisant de sécurité, à vérifier que l'utilisation des ressources s'effectue en toute légalité et en conformité aux procédures internes, et à contrôler la fiabilité de l'information financière.

M. Gil BEYEN, Président Directeur Général et M. Eric SOYER, Directeur Financier et Directeur des Opérations sont chargés de définir, d'impulser et de surveiller le dispositif le mieux adapté à la situation et à l'activité de la Société. Dans ce cadre, ils veillent à l'engagement des actions correctives nécessaires. Il leur appartient de rendre compte au Comité d'audit des caractéristiques essentielles du dispositif de gestion du risque et de contrôle interne.

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.

En tant que de besoin, le Conseil d'administration 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.

Enfin, les auditeurs externes ou organismes certificateurs ou autorités réglementaires telles que les Commissaires aux Comptes participent via leurs contrôles et/ou audits au contrôle interne.

5.4.1.5 PISTES D'AMELIORATION/PERSPECTIVES D'EVOLUTION

En 2018, la Société poursuit son effort visant à améliorer le suivi des plans d'actions des analyses de risques et à mieux articuler le contrôle interne avec la gestion des risques.

5.4.2 EVALUATIONS REALISEES DANS LE CADRE DU SARBANNES-OXLEY ACT

En complément du dispositif précédemment décrit dans la section 0 ci-dessus et dans le cadre du rapport annuel qui est déposé par la Société auprès de la SEC (« *Annual Report on Form 20-F* »), la section 404 du *Sarbanes-Oxley Act* requiert que les cadres dirigeants de la Société effectuent, à compter du second rapport annuel suivant l'introduction en bourse aux Etats-Unis, une évaluation sur l'efficacité des procédures de contrôle interne relatives aux informations financières et identifient toute déficience majeure (« *material weaknesses* ») dans ce rapport.

Dans un contexte où la Société grandit rapidement tout en construisant à la fois ses processus internes et son organisation, le Président Directeur Général et le Directeur Général Délégué, Directeur Financier et Directeur des Opérations ont conclu que les procédures de contrôle interne de l'information financière n'étaient pas suffisamment efficaces en date du 31 décembre 2018 en raison des déficiences majeures décrites ci-dessous. Le Groupe a initié des mesures correctives pour adresser ces déficiences majeures dans ses procédures de contrôle interne telles qu'elles sont définies ci-dessous dans la partie « Plan correctif de la direction ».

Rapport annuel de la direction sur le contrôle interne sur l'information financière.

La direction est tenue d'établir et de procéder à des contrôles internes sur l'information financière et de s'assurer de la mise en œuvre et de l'efficacité de ce contrôle interne. Du fait de ces limitations inhérentes, le contrôle interne sur l'information financière pourrait ne pas permettre de prévenir ou détecter une erreur. De même, les contrôles pourraient devenir inadéquats en raison de changements de conditions ou le taux de conformité aux procédures de contrôle interne pourrait se détériorer et mettre en péril les évaluations d'efficacité aux prochains exercices.

Sous la supervision et avec la participation du Président Directeur Général et du Directeur Financier et Directeur des Opérations, la direction du Groupe a conduit une évaluation des procédures de contrôle interne sur l'information financière sur la base du référentiel *Internal Control — Integrated*

Framework (2013) issu du *Committee of Sponsoring Organizations of the Treadway Commission* (COSO).

Une déficience majeure est une déficience, ou une combinaison de déficiences, dans le contrôle interne sur l'information financière, tel qu'il existe une probabilité qu'une erreur dans les comptes sociaux ou consolidés ne soit pas évitée ou détectée à temps.

En lien avec l'évaluation, les dirigeants ont identifié trois déficiences majeures sur le contrôle interne sur l'information financière en date du 31 décembre 2018.

Processus de clôture et de consolidation

Une déficience majeure dans le processus de clôture et consolidation en raison de (a) une séparation des tâches inadaptée et d'un manque de ressources et (b) un manque d'outils de consolidation entraînant des difficultés de documentation et de traçabilité de la piste d'audit.

Suivi des projets R&D

Les contrôles mis en place pour le suivi et le rapprochement des coûts et des factures ne sont pas suffisamment précis en raison d'une insuffisance de personnel formé aux exigences de contrôle interne sur des processus complexes.

Contrôle Interne sur notre filiale aux Etats-Unis, ERYTECH Pharma Inc..

La Société n'a pas suffisamment développé et/ou documenté le contrôle interne de la filiale américaine.

Du fait des déficiences majeures décrites ci-dessus, la direction considère que son contrôle interne sur les informations financières n'est pas efficace à un niveau suffisamment acceptable en date du 31 décembre 2018.

Correction des déficiences majeures sur le contrôle interne de l'information financière précédemment identifiées.

La direction a précédemment identifié des déficiences majeures dans le contrôle interne de l'information financière qui avait été identifié en lien avec la préparation des résultats financiers pour les exercices clos les 31 décembre 2016 et 2017. Suite aux corrections décrites ci-dessous, la direction a conclu que les déficiences majeures précédentes ont été entièrement corrigées en date du 31 décembre 2018.

La déficience majeure précédemment identifiée dans le contrôle interne sur l'information financière liée à l'organisation et au maintien de contrôles sur l'efficacité opérationnelle des contrôles informatiques et du système informatique sur l'information qui sont nécessaires à la préparation des états financiers. Le Groupe n'avait précisément pas organisé ni maintenue de contrôles efficaces sur l'organisation du programme de changement, sur les accès des utilisateurs y compris la séparation des tâches et sur les opérations informatiques.

En réponse à l'identification de cette déficience majeure, la Société agit de sorte que le contrôle interne sur l'information financière soit amélioré pendant l'exercice clos le 31 décembre 2018, en ce compris ce qui suit :

- finalisation de l'organisation et la mise en œuvre de l'environnement de contrôle financier, comprenant des contrôles généraux et informatisés de l'information ainsi que des contrôles sur la maintenance d'une séparation des tâches appropriées ;
- recrutement de salariés supplémentaires dans le département finance et comptabilité, chacun justifiant d'expérience dans le domaine des opérations comptables, du contrôle de gestion et des contraintes de la SEC ;
- finalisation de l'implémentation de nouveau système de gestion des ressources ;
- implémentation formelle des contrôles et procédures.

Plan correctif aux déficiences majeures actuelles proposé par la direction

Avec la supervision de la direction et du comité d'audit, le Groupe continue d'évaluer le contrôle interne sur les procédures financières et a entrepris plusieurs actions pour corriger les trois nouvelles déficiences majeures identifiées :

Processus de clôture et de consolidation

- Renforcement du département finance avec l'embauche en février 2019 d'un Responsable de la consolidation qui sera en charge du processus de consolidation. Cette embauche aidera le département finance à se focaliser sur les contrôles du processus de clôture en permettant une meilleure séparation des tâches. Les deux processus (consolidation et clôture) seront supervisés par le Directeur Financier ;
- L'initiation d'un projet en février 2019 pour l'intégration d'un logiciel de gestion de la consolidation afin d'assurer la traçabilité des opérations de consolidation.

Suivi des projets R&D

La Société prévoit de :

- dédier une ressource au pilotage des projets R&D spécifiques pour lesquels les contrôles ont été considéré comme ineffectifs ;
- former les salariés dont les missions impactent les activités de contrôle de la Société, y compris les membres du Pôle R&D, afin d'assurer une meilleure compréhension de l'environnement de contrôle financier dans le cadre de leurs activités.

Contrôle Interne sur notre filiale aux Etats-Unis, ERYTECH Pharma Inc..

La Société est en train de mettre en œuvre les actions suivantes :

- la mise en place d'une organisation appropriée via notamment l'embauche d'un Directeur Financier américain et d'un contrôleur financier disposant d'une expérience, des certifications, d'une formation appropriées dans le contrôle interne, en comptabilité et en finance ;
- le déploiement d'un ensemble de contrôle clefs pour les processus clefs de la Société et s'assurer que les risques au niveau des processus sont couverts.

Nonobstant ces trois déficiences majeures, la direction en a conclu que les états financiers présentés dans le présent document pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 sont présentés en conformité avec les normes IFRS. De surcroit, aucune modification de nos états financiers n'a été nécessaire pour les précédents exercices présentés.

Si la Société ne parvient pas à remédier aux déficiences majeures ou si elle échoue à maintenir un contrôle interne efficace dans le future, cela pourrait aboutir à de erreurs significatives dans les états financiers qui ne pourrait pas être éviter ou détectés dans les temps, ce qui pourrait entraîner la perte de confiance des investisseurs dans l'information financière et entraîner la baisse de la valeur boursière de la société. Nos commissaires aux comptes n'ont pas fait d'analyse de l'efficacité du contrôle interne de l'information financière, ce qui pourrait accroître le risque que des déficiences dans le contrôle interne de l'information financière ne soient pas détectées.

CHAPITRE 6. AUTRES INFORMATIONS

6.1 ELEMENTS SOCIETAIRES

6.1.1 DATE DE CONSTITUTION, DUREE ET TRANSFORMATION DE LA SOCIETE

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.

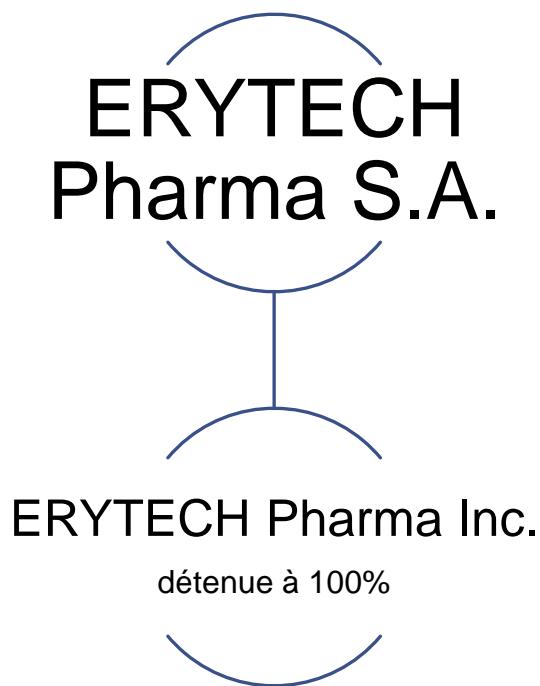
6.1.2 FORME JURIDIQUE DE LA SOCIETE ET LEGISLATION APPLICABLE

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

6.1.3 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.

6.1.4 ORGANIGRAMME



des objets spécifiés ou susceptible d'en faciliter la réalisation.

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

A ce jour, la filiale ERYTECH Pharma Inc. intervient uniquement comme support de la Société sur le territoire des Etats-Unis, notamment pour le pôle médical de la Société, pour l'avancement du dossier

d'AMM et l'accélération des essais cliniques menés sur le territoire américain via ses employés et des consultants extérieurs. Les activités de recherche et développement ainsi que les essais cliniques sont supportés en tant que promoteur exclusivement par la Société.

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

Son capital est de 1\$.

Les agrégats financiers clés de la filiale de la Société au 31 décembre 2018 sont présentés en note 5 « Complément d'information relatif au bilan » de l'annexe aux comptes sociaux de la Société figurant à la [section 5.3.3](#) du Document de Référence.

Par ailleurs, les flux financiers intra-Groupe sont présentés à la section 3.2.1 « Opérations intra-groupe » du Document de Référence.

6.1.5 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 PERSONNES RESPONSABLES

6.2.1 RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE

M. Gil Beyen Président Directeur Général

6.2.2 ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE

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

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

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



Le 29 mars 2019
M. Gil Beyen
Président Directeur Général

6.2.3 RESPONSABLES DE L’INFORMATION FINANCIERE

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

6.3 COMMISSAIRES AUX COMPTES

6.3.1 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.

6.3.2 COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS

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.

6.3.3 ATTESTATION DES HONORAIRES VERSES AUX CONTROLEURS LEGAUX

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

(en euros)	KPMG Audit				RSM Rhône Alpes			
	31/12/2017		31/12/2018		31/12/2017		31/12/2018	
	Montant	%	Montant	%	Montant	%	Montant	%
Audit								
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
Emetteur	210 500	43%	253 350	100%	135 500	79%	76 650	100%
Filiales intégrées globalement								
Autres diligences et prestations directement liées à la mission de commissaire aux comptes								
Emetteur	284 000	57%	-	0%	34 950	21%	-	0%
Filiales intégrées globalement								
Sous total	494 500	100%	253 350	100%	170 450	100%	76 650	100%
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement								
Juridique, fiscal, social		<i>Néant</i>		<i>Néant</i>		<i>Néant</i>		<i>Néant</i>
Autres								
Sous total	-	0%	-	0%	-	0%	-	0%
TOTAL	494 500	100%	253 350	100%	170 450	100%	76 650	100%

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/>).

Le site internet de la Société et les informations qu'il contient ne sauraient être considérés comme partie intégrante d'un prospectus le cas échéant, sauf à être incorporés par référence.

Les statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires, conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

Ces documents sont également disponibles sur support papier sur simple demande auprès de la Société.

De plus, conformément à l'article 221-3 du Règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF), l'information réglementée de l'article 221-1 de ce même Règlement est disponible sur le site internet de la Société (<http://www.erytech.com/>).

TABLES DE CONCORDANCES

Les tables de concordance ci-dessous permettent d'identifier dans le Document de Référence :

- les informations prévues par l'annexe 1 du règlement européen n° 809/2004/CE ;
- les informations qui constituent le rapport financier annuel (article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier et article 222-3 du Règlement général de l'AMF) ; et
- les informations qui constituent le rapport de gestion annuel (article L. 225-100 et suivants du Code de commerce).

Informations prévues par le règlement européen no 809/2004/CE		Document de référence
1	Personnes responsables	Section 6.2, page 244
2	Contrôleurs légaux des comptes	Section 6.3, page 245
3	Informations financières sélectionnées	Section 1.1, page 4
4	Facteurs de risques	Chapitre 2. Facteurs de risques, page 58
5	Informations concernant la Société	
5.1	Histoire et évolution de la Société	
	5.1.1 Raison sociale et nom commercial de la Société	Note, page 3
	5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de la Société	Note, page 3
	5.1.3 Date de constitution et durée de vie de la Société	Section 6.1.1, page 242
	5.1.4 Siège social, forme juridique et législation, objet social et exercice social	Sections 6.1.2 et 6.1.3, page 242
	5.1.5 Événements importants dans le développement des activités de la Société	Section 1.2, page 5
5.2	Investissements	Section 1.13, page 29
6	Aperçu des activités	
6.1	Principales activités	Sections 1.3 page 7 ; 1.4, page 9 ; 1.5 page 11 ; 1.6 page 11 et 1.7 page 20
6.2	Principaux marchés	Sections 1.9, page 24 et 1.12 page 27.
6.3	Événements exceptionnels	N.A.
6.4	Dépendance à l'égard des brevets, licences, contrats, principaux clients et procédés de fabrication	Sections 1.11, page 26 ; 1.10.1.2 page 25 ; 2.1.2 page 59 ; 2.1.4 page 60 et 2.3.1 page 68
6.5	Position concurrentielle	Section 1.9 page 24 Section 1.12, page 27 Section 2.2.3, page 67 Section 2.3.1, page 68
7	Organigramme	
7.1	Description du Groupe	Section 6.1.4, page 242
7.2	Liste des filiales et relations avec les sociétés apparentées	N. A.
8	Propriétés immobilières, usines et équipements	
8.1	Immobilisations corporelles importantes	Sections 1.8 page 21, et 5.1.2.2.1 page 141
8.2	Questions environnementales	Section 1.14.2, page 34
9	Examen de la situation financière et du résultat	
9.1	Situation financière	Section 1.1, page 4
9.2	Résultat d'exploitation	Section 5.1.3 page 144
10	Trésorerie et capitaux	
10.1	Informations sur les capitaux	Section 5.2.1, page 145
10.2	Flux de trésorerie	Section 5.2.2, page 146
10.3	Informations sur les conditions d'emprunt et la structure de financement	Section 5.2.3, page 148
10.4	Restriction à l'utilisation des capitaux	Section 5.2.4 page 148

10.5	Sources de financement attendues	Section 5.2.5 page 148
11	Recherche et développement, brevets et licences	Section 1.11, page 26
12	Informations sur les tendances	Section 5.3.7, page 232
13	Prévisions ou estimations du bénéfice	Section 5.3.8 page 232
14	Organes d'administration, de direction et de surveillance et Direction Générale	
14.1	Membres des organes d'administration, de direction et de surveillance	Section 3.1.1.2.2, page 81
14.2	Absence de conflits d'intérêts potentiels	Section 3.1.1.2.4, page 87
15	Rémunération et avantages	
15.1	Rémunération des membres des organes d'administration, de direction et de surveillance	Section 3.1.2.1 page 98
15.2	Attributions de stock-options et d'actions de performance	Sections 3.1.2.1.1 page 98 et 3.1.2.2.2 3.1.2.2.2.3 page 110
15.3	Régime de retraite supplémentaire à prestations définies, dite « de fidélité »	Sections 3.1.2.1.2 page 107 et 3.1.2.2.2 3.1.2.2.2.5, page 111
15.4	Indemnités de départ	Sections 3.1.2.1.2 page 107 et section 3.1.2.2.2 3.1.2.2.2.4 page 111
16	Fonctionnement des organes d'administration et de direction	
16.1	Dates d'expiration des mandats, durées des fonctions et fonctionnement des organes d'administration et de direction	Section 3.1.1.2.2, page 81
16.2	Informations sur les contrats de service liant les membres des organes d'administration et de direction : absence de contrat de service	Section 3.1.1.2.4, page 87
16.3	Informations sur les comités spécialisés	Section 3.1.1.2.5.2 page 89
16.4	Conformité de la Société au régime de gouvernement d'entreprise en vigueur dans son pays d'origine	Section 3.1.1.1, page 81
17	Salariés	
17.1	Nombre de salariés, répartition par site et par type d'activité	Section 1.14.1.1, page 29
17.2	Participations et stock-options	Section 3.3, page 119
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 4, page 125
18.2	Droits de vote différents	Section 4.3, page 127
18.3	Absence de contrôle extérieur de la Société	Section 4.4, page 130
18.4	Accord entraînant un changement de contrôle et pactes d'actionnaires	Section 4.4.3, page 130
19	Opérations avec des apparentés	Section 3.2 page 112
20	Information financière concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société	
20.1	Informations financières historiques	Section 5.1.2, page 137
20.2	Information financière pro forma	N. A.
20.3	États financiers	Section 5.3, page 149
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 5.3.2, page 195, et 5.3.4, page 228 Sections 5.3, note 10, p. 272 et 5.3.3 note 6 p. 305 Section 6.3.3, p. 246
20.4.2	Périmètre des informations vérifiées	Section 5.3.2, page 195
20.4.3	Informations financières non vérifiées	N. A.
20.5	Date des dernières informations financières	Section 5.3.5, page 232

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 5.3.9.2, page 233
20.8	Procédures judiciaires et arbitrages	Section 2.3.7, page 76
20.9	Changement significatif de la situation financière ou commerciale	Section 5.3.6, page 232
21	Informations complémentaires	
21.1	Capital social	
21.1.1	Capital souscrit, évolution du capital et action	Section 4.6.1, page 133 Section 4.6.9 page 135
21.1.2	Actions non représentatives du capital	N. A.
21.1.3	Actions détenues par la Société	Section 4.6.4, page 134
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 4.6.6, page 135
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 4.6.7, page 135
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 4.6.9, page 135
21.1.8	Autorisations financières proposées à l'Assemblée Générale	Section 3.1.1.2.8, page 95
21.2	Acte constitutif et statuts	
21.2.1	Objet social	Section 6.1.5, page 243
21.2.2	Dispositions concernant les membres des organes d'administration, de direction et de surveillance	Section 3.4.1, page 120
21.2.3	Droits, privilèges et restrictions assorties aux différentes catégories d'actions	Section 4.5, page 131
21.2.4	Modification des droits des actionnaires	Section 4.5.2, page 133
21.2.5	Assemblées Générales	Section 4.3.1, page 128
21.2.6	Dispositions relatives à un changement de contrôle de la Société	Section 4.4, page 130
21.2.7	Dispositions relatives aux seuils de participation	Section 4.5.1.1, page 131
21.2.8	Conditions régissant les modifications du capital	Section 4.6.3, page 133
22	Contrats importants	Section 1.10, page 24
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	page 248
25	Informations sur les participations	Section 3.1.1.2.7, page 93

Rapport financier annuel**Document de Référence**

1. Attestation de la personne responsable	Voir section 6.2.2, page 244
2. Comptes annuels sociaux aux normes françaises	Voir section 5.3.3, page 201
3. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels sociaux aux normes françaises	Voir section 5.3.4, page 228
4. Comptes annuels consolidés aux normes IFRS	Voir section 5.3, page 149
5. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels consolidés aux normes IFRS	Voir section 5.3.2, page 195
6. Rapport de gestion	Voir index ci-dessous
7. Rapport du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise	Voir section 3, page 81
8. Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise	N.A.
9. Communiqué relatif aux honoraires des commissaires aux comptes	Voir section 6.3.3, page 246

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 • Analyse de l'évolution des affaires, des résultats, de la situation financière et notamment de l'endettement de la société et du groupe • Evolution prévisible de la société et/ou du groupe • Indicateurs clés de nature financière et non financière de la société et du groupe • Evénements post-clôture de la société et du groupe • 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 • Principaux risques et incertitudes de la société et du groupe • Informations sur la R&D de la société et du groupe 	<p>Voir sections 1.4, page 9 ; 1.6 page 11 ; 1.7 page 20 et 1.8 page 21</p> <p>Voir section 5, page 137</p> <p>Voir section 5.3.7, page 232</p> <p>Voir section 5, page 137</p> <p>Voir sections 5.3 3) page 236 et 5.3.3 2), page 289</p> <p>Voir section 2.4, page 76</p> <p>Voir Chapitre 2. Facteurs de risques, page 58</p> <p>Voir section 1.11, page 26</p>
2. Informations juridiques, financières et fiscales de la société	
<ul style="list-style-type: none"> • Principales caractéristiques des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information financière et comptable • Répartition et évolution de l'actionnariat • Nom des sociétés contrôlées participant à un autocontrôle de la société et part du capital qu'elles détiennent • Prises de participation significatives de l'exercice dans des sociétés ayant leur siège social sur le territoire français • Avis de détention de plus de 10 % du capital d'une autre société par actions ; aliénation de participations croisées • Acquisition et cession par la société de ses propres actions (rachat d'actions) • État de la participation des salariés au capital social • Mention des ajustements éventuels : <ul style="list-style-type: none"> - 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 • Montant des dépenses et charges non déductibles fiscalement • Délai de paiement et décomposition du solde des dettes fournisseurs et clients par date d'échéance • Injonctions ou sanctions pécuniaires pour des pratiques anticoncurrentielles 	<p>Voir section 5.4.1, page 236</p> <p>Voir section 4, page 125</p> <p>Voir section 6.4.1, page 125</p> <p>N.A.</p> <p>N.A.</p> <p>Voir section 4.6.4, page 134</p> <p>Voir section 3.3, page 119</p> <p>N.A.</p> <p>Voir section 5.3.9.2.1, page 233</p> <p>Voir section 5.3.9.4, page 234</p> <p>Voir section 5.3.9.5, page 234</p> <p>N.A.</p>
3. Informations portant sur les mandataires sociaux	
<ul style="list-style-type: none"> • En cas d'attribution de stock-options, mention de l'information selon laquelle le Conseil d'Administration a pris la décision : <ul style="list-style-type: none"> - 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 	N.A.

de leurs fonctions tout ou partie des actions issues d'options déjà exercées (en précisant la fraction ainsi fixée)	
<ul style="list-style-type: none"> Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et personnes liées sur les titres de la Société 	Voir section 4.6.5, page 135
<ul style="list-style-type: none"> En cas d'attribution d'actions gratuites, mention de l'information selon laquelle le Conseil d'Administration a pris la décision : <ul style="list-style-type: none"> - 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) 	Voir section 3.1.2.2.c page 110
4. Information DPEF de la société	
<ul style="list-style-type: none"> 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 1.14, page 29
<ul style="list-style-type: none"> Information sur les activités dangereuses 	Voir Section 2.1.9, page 65
<ul style="list-style-type: none"> Indication sur les risques financiers liés aux effets du changement climatique et présentation des mesures que prend la Société pour les réduire en mettant en œuvre une stratégie bas-carbone dans toutes les composantes de son activité 	Voir Section 1.14.2, page 34
<hr/>	
Diagnostic de performance extra-financière	Document de Référence
<hr/>	
1. Emploi	
<ul style="list-style-type: none"> Effectif total et répartition des salariés par sexe, par âge et par zone géographique Embauches et licenciements Rémunérations et évolution Absentéisme 	Voir sections 1.14.1.1 page 29 et 1.14.1.2 page 32
<hr/>	
2. Organisation du travail	
<ul style="list-style-type: none"> Organisation du temps de travail 	Voir section 1.14.1.2 page 32
<hr/>	
3. Relations sociales	
<ul style="list-style-type: none"> Organisation du dialogue social, procédures d'information et de consultation du personnel et de négociation avec celui-ci Bilan des accords collectifs 	Voir section 1.14.1.3, page 32
<hr/>	
4. Santé et sécurité	
<ul style="list-style-type: none"> 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 Accidents du travail (fréquence et gravité) et maladies professionnelles 	Voir section 1.14.1.4, page 33
<hr/>	
5. Formation	
<ul style="list-style-type: none"> Politiques mises en œuvre en matière de formation Nombre total d'heures de formation 	Voir section 1.14.1.5, page 33
<hr/>	
6. Egalité de traitement	
<ul style="list-style-type: none"> 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 1.14.1.6, page 34

<ul style="list-style-type: none"> • Politique de lutte contre les discriminations 	
8. Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'Organisation internationale du travail relatives	Voir section 1.14.1.7, page 34
7. Politique générale en matière environnementale	
<ul style="list-style-type: none"> • 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 • 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 	Voir section 1.14.2.1, page 35
8. Pollution	
<ul style="list-style-type: none"> • Mesures de prévention, de réduction ou de réparation de rejets dans l'air, l'eau et le sol affectant gravement l'environnement • Prise en compte des nuisances sonores et de toute autre forme de pollution spécifique à une activité 	Voir sections 1.14.2.2.1, page 35 et 1.14.2.2.2 page 35
9. Economie circulaire	
<ul style="list-style-type: none"> • 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 • 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 	Voir section 1.14.2.2, page 35
10. Changement climatique	
<ul style="list-style-type: none"> • 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 • Adaptation aux conséquences du changement climatique 	Voir Section 1.14.2, page 34
11. Protection de la biodiversité	
<ul style="list-style-type: none"> • Mesures prises pour préserver ou développer la biodiversité 	Voir Section 1.14.2, page 34
12. Informations relatives aux engagements sociétaux en faveur du développement durable	
<ul style="list-style-type: none"> • 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 • 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 • Sous-traitance et fournisseurs : prise en compte dans la politique d'achat des enjeux sociaux et environnementaux ; importance de la sous-traitance et prise en compte dans les relations avec les 	Voir section 1.14.3.1, page 35 Voir section 1.14.3.2, page 36 Voir section 1.14.3.3, page 37

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

13. Autres actions engagées en faveur des droits de l'Homme	NA
--------------------------------------------------------------------	----

G GLOSSAIRE

ANSM : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé est un établissement public français dont la mission est d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments et de délivrer les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments. Elle est l'autorité unique en matière de régulation des recherches biomédicales.

American Red Cross (ARC) : Organisme dont une des missions est la collection, le stockage, le traitement et la distribution du sang. Elle fournit près de 44 % des dons de sang aux États-Unis. Elle distribue ses produits dans près de 3000 hôpitaux et centre de transfusion aux États-Unis.

AMM : l'Autorisation de Mise sur le Marché est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser.

ANR (L'Agence Nationale de la Recherche) est une agence de financement de projets de recherches publiques et privées, sous forme de contrat de recherche.

Asparaginase : Enzyme spécifique capable de supprimer l'asparagine circulante, privant ainsi les cellules cancéreuses d'un élément nutritif important pour elles, entraînant leur mort. Son introduction dans le traitement standard des LAL remonte aux années 1970, notamment grâce à une version purifiée de l'enzyme à partir de bactéries (*E. coli*). Progressivement l'asparaginase s'est établi comme un pilier de la chimiothérapie anti leucémique.

BPF ou GMP (Bonnes Pratiques de Fabrication ou Good Manufacturing Practice) : Ensemble de normes obligatoires régissant la fabrication de médicaments industriels qui permettent d'assurer la qualité pharmaceutique des médicaments et la sécurité des patients.

CGR (Concentré de Globules Rouges) : Suspension de globules rouges obtenue aseptiquement à partir d'une unité de sang total après soustraction de plasma.

Demie Vie : Durée nécessaire pour que la concentration d'une drogue présente dans un tissu (par exemple le sang) décroisse de la moitié de sa valeur initiale. En pratique, on considère qu'un médicament n'a plus d'effet pharmacologique après cinq à sept demi-vies.

DSMB (Data Safety Monitoring Board) : comité d'experts indépendants en charge de surveiller le déroulement d'une étude clinique.

EMA (l'European Medicine Agency ou Agence Européenne du Médicament) est un organisme de l'Union Européenne basé à Londres qui coordonne l'évaluation et la supervision du développement des nouveaux médicaments dans l'Union Européenne.

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® 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.

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

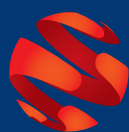
d'ordre scientifique, financier et un appui administratif pour le développement de produits dans ces indications.

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.



erytech

Société anonyme au capital de
1 794 003,50 euros

Siège Social: Bâtiment Adénine
60 Avenue Rockefeller
69008 LYON

479560013 RCS LYON