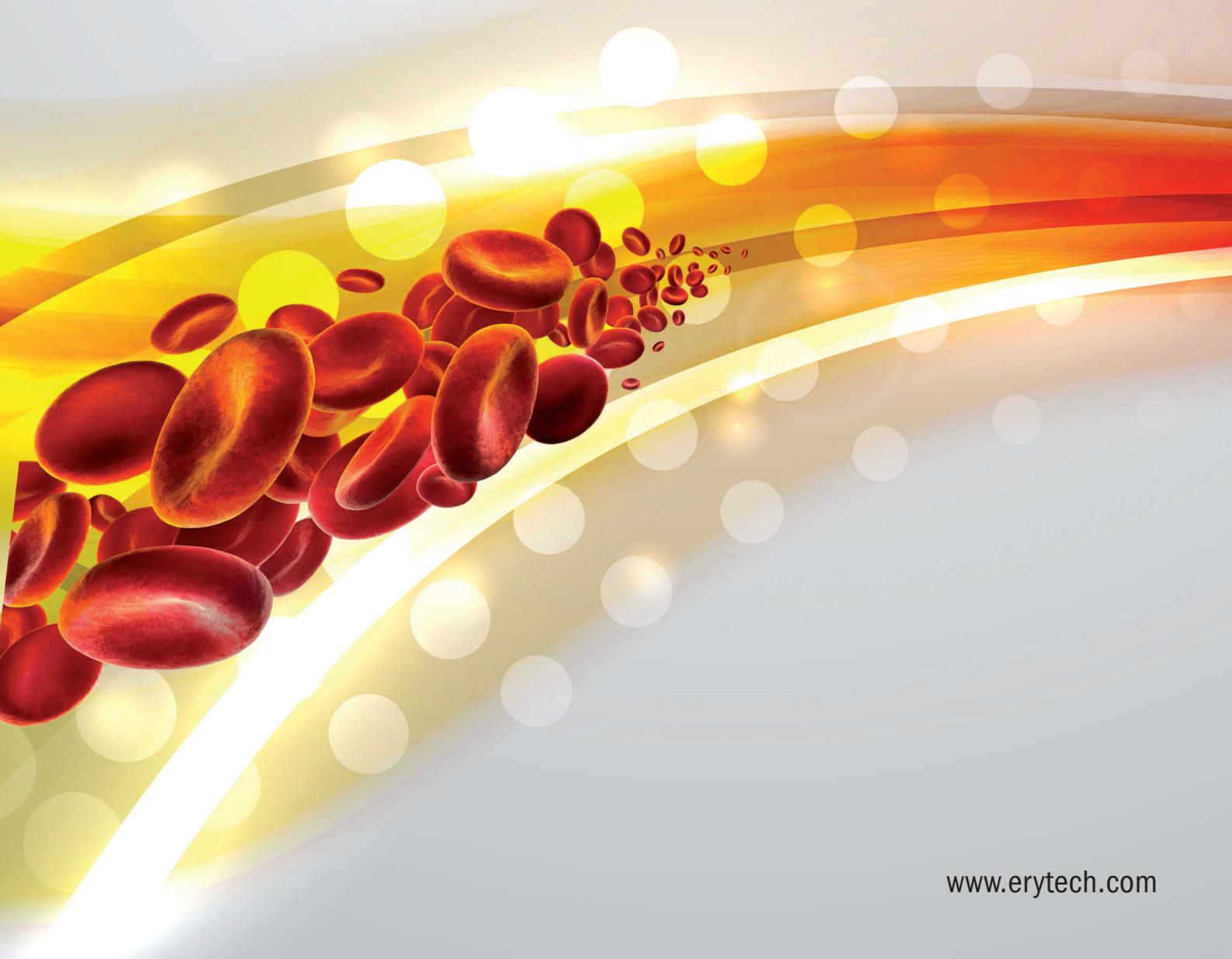




DOCUMENT DE REFERENCE 2014

Contenant le Rapport Financier Annuel
et le Rapport de Gestion





Société anonyme au capital de à 688 276,10 euros
Siège Social : Bâtiment Adénine – 60 Avenue Rockefeller
69008 LYON
RCS 479 560 013

DOCUMENT DE REFERENCE 2014

CONTENANT LE

RAPPORT FINANCIER ANNUEL

ET LE RAPPORT DE GESTION



AUTORITÉ
DES MARCHÉS FINANCIERS

En application notamment de l'article 212-13 de son Règlement général, l'Autorité des marchés financiers (l'**« AMF »**) a apposé le visa n°R.15-048 en date du 4 juin 2015 sur le présent document de référence. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Ce document de référence a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

L'enregistrement, conformément aux dispositions de l'article L. 621-8-1-I du Code monétaire et financier, a été attribué après que l'AMF a vérifié *« si le document est complet et compréhensible, et si les informations qu'il contient sont cohérentes »*. Il n'implique ni approbation de l'opportunité de l'opération, ni authentification des documents comptables et financiers présentés.

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

TABLE DES MATIERES

TABLE DE CONCORDANCE	8
1 PERSONNES RESPONSABLES.....	11
1.1 Responsable du document de référence.....	11
1.2 Attestation de la personne responsable.....	11
1.3 Responsables de l'information financière	11
2 CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....	12
2.1 Commissaires aux comptes titulaires	12
2.2 Commissaires aux comptes suppléants	12
2.3 Attestation des honoraires versés aux contrôleurs légaux	13
3 INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES.....	14
4 FACTEURS DE RISQUES	16
4.1 Risques opérationnels.....	16
4.1.1 Risques liés au développement des produits.....	16
4.1.2 Risques liés à la nature particulière des produits	17
4.1.3 Risque lié au circuit de production	17
4.1.4 Risque lié aux capacités de production.....	18
4.1.5 Risque d'échec commercial	18
4.1.6 Risques liés aux ressources de vente, de marketing et de moyens de distribution	19
4.1.7 Risque de dépendance vis-à-vis de ses distributeurs exclusifs du GRASPA®	19
4.1.8 Risque de dépendance vis-à-vis de son produit le plus avancé : ERY-ASP/GRASPA®	20
4.1.9 Risques de dépendance à l'égard des collaborations scientifiques clef	20
4.1.10 Risques de conflit d'intérêt	21
4.1.11 Risques de dépendance vis-à-vis de sous-traitants et de fournisseurs de matières premières-clef	21
4.1.12 Risques liés à l'hygiène, la sécurité et à l'environnement	22
4.2 Risques stratégiques	23
4.2.1 Risque lié au personnel-clef.....	23
4.2.2 Risques liés à la non-atteinte d'objectifs clefs	23
4.2.3 Risques liés à la gestion de la croissance interne	23
4.2.4 Risques liés à la concurrence	24
4.2.5 Risques liés à la confidentialité des informations de la Société et de son savoir-faire	24
4.2.6 Risques liés à l'utilisation des systèmes d'information	25
4.2.7 Risques d'espionnage industriel	25
4.2.8 Risques spécifiques liés à l'utilisation de technologies appartenant à des tiers.....	25
4.2.9 Risques liés à la propriété intellectuelle.....	26
4.3 Risques juridiques	27
4.4 Risques réglementaires	27
4.4.1 Risques liés à l'environnement réglementaire	27
4.4.2 Risques liés à la réglementation sur la collecte d'échantillons humains	28
4.4.3 Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des soins de santé	29
4.4.4 Risques liés aux statuts réglementaires de la Société	29
4.5 Risques financiers.....	29
4.5.1 Risques liés aux pertes historiques et prévisionnelles	29
4.5.2 Risques liés aux financements complémentaires incertains	30
4.5.3 Risque de crise financière majeure	30
4.5.4 Risque de dilution	30
4.6 Risques sociaux et fiscaux	31

4.6.1	Risques liés au dispositif fiscal CIR	31
4.6.2	Risques liés à la fluctuation des taxes sur les médicaments	31
4.6.3	Risques liés aux modifications de la législation fiscale ou sociale.....	31
4.7	Risques de marché.....	32
4.7.1	Risque de liquidité	32
4.7.2	Risque de taux de change.....	33
4.7.3	Risque de taux d'intérêt	34
4.8	Risque de volatilité	34
4.9	Assurance et couverture des risques.....	34
4.10	Faits exceptionnels et litiges.....	37

5 INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE **38**

5.1	Histoire et évolution de la Société.....	38
5.1.1	Raison sociale, nom commercial et siège social de la Société.....	38
5.1.2	Lieu et numéro d'enregistrement de la Société.....	38
5.1.3	Date de constitution, durée et transformation de la Société.....	38
5.1.4	Forme juridique de la Société et législation applicable	38
5.1.5	Exercice social	38
5.1.6	Historique	38
5.2	Investissements.....	44
5.2.1	Principaux investissements réalisés depuis 2013	44
5.2.2	Principaux investissements en cours de réalisation	44
5.2.3	Principaux investissements envisagés.....	44

6 APERCU DES ACTIVITES..... **45**

6.1	Présentation générale.....	45
6.2	Introduction sur le traitement du cancer	49
6.3	Les leucémies aigües : un besoin médical insatisfait important	50
6.3.1	Un cancer des cellules de la moelle osseuse	50
6.3.2	Un nombre croissant de patients dans le monde	51
6.3.3	Un taux de survie à 5 ans faible pour les adultes et les seniors	52
6.4	La L-asparaginase : un médicament décisif dans le traitement des leucémies aigües.....	53
6.4.1	La prise en charge actuelle des patients atteints de leucémies aigües	53
6.4.2	Le rôle essentiel de la L-asparaginase dans la rémission des patients	54
6.4.3	Les limites de l'administration directe de L-asparaginase.....	60
6.4.4	Le marché actuel de la L-asparaginase	60
6.5	ERY-ASP/GRASPA®: Un traitement innovant aux portes de la commercialisation dans la LAL	64
6.5.1	Une L-asparaginase encapsulée pour une efficacité et une sécurité d'emploi améliorées	65
6.5.2	Résultats cliniques obtenus et programmes cliniques en cours dans la leucémie aigüe	66
6.5.3	Obtention du statut de médicament orphelin et ses avantages.....	71
6.5.4	Mise sur le marché de GRASPA®	71
6.5.5	Positionnement de GRASPA® sur le marché	71
6.6	Commercialisation de GRASPA® en Europe et en Israël	73
6.7	Développement d'ERY-ASP dans les leucémies aux Etats-Unis	74
6.8	Nouvelles indications potentielles d'ERY-ASP: Les tumeurs solides	75
6.9	La technologie d'encapsulation d'ERYTECH	76
6.9.1	L'approche novatrice de l'encapsulation d'enzymes thérapeutiques	76
6.9.2	Procédé d'encapsulation industrialisé, automatisé et robuste	77
6.9.3	Production organisée aux Etats-Unis pour les essais cliniques à venir.....	78
6.10	TEDAC et les autres projets en développement.....	78
6.11	Intérêt de l'industrie pharmaceutique pour les médicaments orphelins	80
6.12	Politique en matière de responsabilité environnementale, sociale et sociétale.....	81

7 ORGANIGRAMME **81**

8 PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT	81
8.1 Propriété immobilière.....	81
8.2 Contraintes environnementales pouvant influencer l'utilisation des immobilisations	82
9 EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE.....	83
9.1 Présentation générale.....	83
9.2 Comparaison des deux derniers exercices	83
9.2.1 Formation du résultat opérationnel	83
9.3 Dépenses non déductibles fiscalement	86
9.4 Analyse du bilan	87
9.4.1 Actif.....	87
9.4.2 Passif.....	88
10 TRESORERIE ET CAPITAUX	89
10.1 Informations sur les capitaux, liquidités et sources de financement de la Société	89
10.2 Flux de trésorerie.....	90
10.3 Informations sur les conditions d'emprunt et la structure de financement.....	91
10.4 Restriction à l'utilisation des capitaux	92
10.5 Sources de financement nécessaires à l'avenir.....	92
11 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	93
11.1 L'activité de recherche et développement.....	93
11.2 Propriété intellectuelle.....	93
11.2.1 Brevets	93
11.2.2 Marques	97
11.2.3 Noms de domaine	101
12 INFORMATIONS SUR LES TENDANCES.....	102
12.1 Principales tendances depuis la fin du dernier exercice	102
12.2 Tendance connue, incertitude, demande d'engagement ou évènement raisonnable susceptible d'influer sur les perspectives de la Société.....	102
13 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE	102
14 ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....	103
14.1 Dirigeants et Administrateurs	103
14.1.1 Composition du Conseil d'administration	103
14.1.2 Composition de la Direction Générale.....	105
14.1.3 Autres mandats sociaux	105
14.1.4 Expérience des organes d'administration et de direction.....	107
14.2 Conflits d'intérêts potentiels et accords	108
15 REMUNERATIONS ET AVANTAGES.....	109
15.1 Rémunérations et avantages en nature attribués pour le dernier exercice clos aux mandataires sociaux de la Société	109
15.2 Sommes provisionnées ou constatées par la Société aux fins de versement de pensions, de retraite ou d'autres avantages	117
15.3 Bons de souscription d'actions, bons de souscription de part de créateurs d'entreprises ou autres titres donnant accès au capital attribués aux administrateurs et dirigeants.	117
15.4 Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé	117

16 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	119
16.1 Échéance du mandat des administrateurs	119
16.2 Contrats de service liant les membres du Conseil d'administration et de la Direction Générale à la Société ...	119
16.3 Gouvernement d'entreprise, Contrôle Interne et Gestion des risques	119
16.3.1 Certification ISO.....	120
16.3.2 Rapport du Président sur le contrôle Interne.....	121
16.4 Eléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	131
16.4.1 Structure du capital de la société	131
16.4.2 Restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses portées à la connaissance de la Société en application de l'article L. 233-11 du Code de commerce.....	131
16.4.3 Participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du code de commerce.....	131
16.4.4 Liste des détenteurs de tous titres comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci	132
16.4.5 Mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier.....	132
16.4.6 Accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions aux transferts d'actions et à l'exercice des droits de vote	132
16.4.7 Règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du conseil d'administration ainsi qu'à la modification des statuts	132
16.4.8 Pouvoirs du conseil d'administration, en particulier l'émission ou le rachat d'actions.....	132
16.4.9 Accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société	132
16.4.10 Accords prévoyant des indemnités pour les membres du conseil d'administration ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle ou sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique	132
17 SALARIES.....	134
17.1 Effectifs	134
17.1.1 Organigramme fonctionnel	134
17.1.2 Expérience et fonctions des principaux managers	134
17.1.3 Répartition des effectifs	134
17.1.4 Gestion des ressources humaines.....	135
17.1.5 Organisation du temps de travail	136
17.2 Participation des mandataires sociaux	136
17.3 Participation des salariés de la société non mandataires sociaux	136
17.4 Contrat d'intéressement.....	137
18 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES.....	137
18.1 Répartition du capital et des droits de vote	137
18.2 Actionnaires significatifs non représentés au Conseil d'Administration	139
18.3 Droits de vote des actionnaires.....	139
18.4 Contrôle de la Société.....	140
18.5 Pacte d'actionnaires.....	140
18.6 Concerts.....	140
18.7 Accords susceptibles d'entraîner un changement de contrôle	140
19 OPERATIONS AVEC DES APPARENTES	141
19.1 Opérations intra-groupe.....	141
19.2 Opérations avec les apparentés.....	142
19.2.1 Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées – Exercice clos le 31 décembre 2014.....	142
19.2.2 Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées – Exercice clos le 31 décembre 2013.....	147

20 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE	152
20.1 Comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2014.....	152
20.2 Comptes sociaux établis (normes françaises) pour les exercices clos les 31 décembre 2013 et 2014	184
20.3 Rapport des commissaires aux comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2014	215
20.4 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis pour l'exercice clos le 31 décembre 2014	217
20.5 Date des dernières informations financières.....	218
20.6 Tableau des résultats des cinq derniers exercices (société Erytech Pharma S.A., comptes sociaux selon les normes comptables françaises).....	219
20.7 Politique de distribution des dividendes.....	220
20.7.1 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices.....	220
20.7.2 Politique de distribution des dividendes	220
20.8 Procédures judiciaires et d'arbitrage	220
20.9 Changement significatif de la situation financière ou commerciale.....	220
20.10 Exposé sur les résultats économiques et financiers (comptes sociaux selon les normes comptables françaises).....	220
20.11 Exposé sur les résultats économiques et financiers (comptes consolidés en référentiel IFRS).....	221
20.12 Affectation du résultat Il sera proposé à l'Assemblée Générale de bien vouloir approuver les comptes annuels (bilan, compte de résultat et annexe) tels qu'ils vous sont présentés et d'affecter la perte de 7 283 237 euros au compte « report à nouveau».	222
20.13 Dépenses somptuaires et charges non déductibles fiscalement.....	222
20.14 Information sur les délais de paiement	222
20.15 Conventions réglementées.....	223
21 INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES	224
21.1 Capital social	224
21.1.1 Montant du capital souscrit.....	224
21.1.2 Actions non représentatives du capital	224
21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions	224
21.1.4 Autres titres donnant accès au capital	225
21.1.5 Capital autorisé non émis.....	227
21.1.6 Capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option.....	231
21.1.7 Évolution du capital social.....	231
21.1.8 Évolution du titre	232
21.2 Principales dispositions statutaires	233
21.2.1 Objet social (article 3 des statuts)	233
21.2.2 Administration et direction générale (article 17 à 24 des statuts).....	233
21.2.3 Droits, priviléges et restrictions attachés aux actions (article 9 à 16 des statuts)	236
21.2.4 Actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires.....	238
21.2.5 Assemblées générales (articles 26 à 30 des statuts).....	238
21.2.6 Clauses statutaires susceptibles d'avoir une incidence sur la survenance d'un changement de contrôle	240
21.2.7 Franchissement de seuil statutaire	240
21.2.8 Stipulations particulières régissant les modifications du capital social	240
22 CONTRAT IMPORTANTS	241
22.1 Contrats de partenariat et collaboratifs.....	241
22.1.1 Contrats financés	241
22.1.2 Accords de partenariat	243
22.2 Contrat de licence	245
22.2.1 Erytech / National Institutes Of Health (Nih)	245
22.3 Contrat d'approvisionnement	245
22.3.1 Erytech / Établissement Français Du Sang (EFS).....	245

22.3.2	Erytech / American Red Cross (Arc)	245
22.3.3	Erytech/ medac	245
22.3.4	Autres contrats d'approvisionnement	246
22.4	Contrats de sous-traitance.....	246
22.4.1	Erytech / American Red Cross (Arc)	246
22.4.2	Autres contrats de sous-traitance	246
23	INFORMATIONS PROVENANT DES TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DE DECLARATIONS D'INTERETS	247
24	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC.....	248
25	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	249
26	GLOSSAIRE.....	250
ANNEXE 1 – RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT DU PRESIDENT .		252
ANNEXE 2 – POLITIQUE EN MATIERE DE RESPONSABILITE ENVIRONNEMENTALE, SOCIALE ET SOCIETALE.....		255

TABLE DE CONCORDANCE

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

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

Rapport financier annuel	Document de référence
1. Attestation de la personne responsable	Voir section 1.2
2. Comptes annuels sociaux – normes françaises	Voir section 20.4
3. Comptes annuels sociaux – normes IFRS	Voir section 20.1
4. Rapport de gestion	Voir index ci-dessous
5. Rapport du Président sur le contrôle interne	Voir chapitre 16
6. Document d'information annuel	Voir section 5.1.6
7. Communiqué relatif aux honoraires des commissaires aux comptes	Voir section 2.3
8. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels aux normes françaises et normes IFRS	Voir section 20.2 et 20.5
9. Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du Président	Voir annexe 1
Rapport de gestion annuel	Document de référence
1. Situation de la Société et activité au cours de l'exercice écoulé	Voir chapitres 6
2. Examen des comptes et résultats – Affectation des résultats – Rappel des dividendes distribués – Dépenses non déductibles fiscalement	Voir chapitre 20
3. Informations sur les délais de paiement des fournisseurs	Voir chapitre 20
4. Progrès réalisés ou difficultés rencontrées	Voir chapitre 6
5. Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée – Utilisation des instruments financiers par la Société	Voir chapitre 4
6. Activité en matière de recherche et développement	Voir chapitres 6 et 11
7. Evolution prévisible et perspectives d'avenir	Voir chapitres 6 et 12
8. Evénements importants survenus depuis la clôture de l'exercice social	Voir chapitre 20
9. Participation des salariés au capital	Voir chapitre 17
10. Direction générale de la Société	Voir chapitres 14, 15 et 16
11. Informations concernant les mandataires sociaux	Voir chapitres 14, 15 et 16
12. Prises de participations significatives dans des sociétés ayant leur siège en France, ou prises de contrôle de telles sociétés ; cessions de telles participations	Voir chapitres 7 et 25
13. Activités des filiales et des sociétés contrôlées	Voir chapitres 7 et 25
14. Renseignements relatifs à la répartition du capital et à l'autocontrôle – Programme de rachat d'actions	Voir section 18.1 et 21.2
15. Modifications intervenues au cours de l'exercice dans la composition du capital	Voir section 18.1 et 21.1.7
16. Evolution du titre – Risque de variation de cours	Voir section 4.7 et 21.1.8

- | | |
|---|--|
| 17. Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé | Voir section 15.4 |
| 18. Informations requises par l'article L. 225-100-3 du Code de commerce | Voir section 16.4 |
| 19. Informations sociales et environnementales | Voir section 6.12 et chapitre 17 |
| 20. Tableau des résultats des cinq derniers exercices | Voir section 20.7 |
| 21. Délégations en matière d'augmentation de capital | Voir section 21.1.5 |

NOTE

Dans le présent document de référence (« le Document de référence »), les termes « ERYTECH » ou la « Société » ou « Société-Mère » désignent la société ERYTECH Pharma, société anonyme dont le siège social est situé 60 Avenue Rockefeller, Bâtiment Adénine, 69008 Lyon, France, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Lyon sous le numéro 479 560 013. Le terme « Groupe » désigne la Société et la société ERYTECH Pharma, Inc. dont le siège social est situé 185 Alewife brook Pkwy Ste 410, CAMBRIDGE MA 02138, Etats-Unis d'Amérique, filiale de la Société.

Le Document de référence présente notamment les comptes annuels de la Société établis selon les normes comptables applicables en France (les « Comptes ») pour l'exercice clos le 31 décembre 2014 ainsi qu'un jeu de comptes consolidés pour la même année selon les normes comptables IFRS adoptées par l'Union Européenne. En application de l'article 28 du règlement (CE) n°809/2004 de la Commission, sont inclus par référence dans le présent Document de Référence :

- les comptes annuels établis selon les normes comptables applicables en France pour l'exercice clos le 31 décembre 2013 ainsi que le rapport d'audit du commissaire aux comptes correspondant, figurant à la [Section 20](#) du Document de référence enregistré le 4 juin 2014 par l'AMF sous le N°R.14-038;
- les comptes annuels établis selon les normes comptables applicables en France pour l'exercice clos le 31 décembre 2012 ainsi que le rapport d'audit du commissaire aux comptes correspondant, figurant à la [Section 20](#) du Document de base enregistré le 17 avril 2013 par l'AMF sous le N°13-166 et à la [Section 20](#) du Document de référence enregistré le 4 juin 2014 par l'AMF sous le N°R.14-038 ;
- les comptes retraités en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2011, 2012 et 2013 ainsi que le rapport d'audit du commissaire aux comptes correspondant, figurant à la [Section 20](#) du Document de base enregistré le 17 avril 2013 par l'AMF sous le N°13-166 et à la [Section 20](#) du Document de référence enregistré le 4 juin 2014 par l'AMF sous le N°R.14-038 ;
- les informations financières clefs et l'examen de la situation financière et du résultat de la Société figurant aux [Sections 3, 9 et 10](#) du Document de base enregistré le 17 avril 2013 par l'AMF sous le N°13-166.

Le Document de Base est consultable sur les sites Internet d'ERYTECH Pharma (www.erytech.com) et de l'AMF (www.amf-france.org).

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

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

1 PERSONNES RESPONSABLES

1.1 Responsable du document de référence

M. Gil Beyen
Président Directeur Général

1.2 Attestation de la personne responsable

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

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

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

Le 3 juin 2015

M. Gil Beyen

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Gil Beyen" followed by "T. en BEYEN".

1.3 Responsables de l’information financière

M. Gil Beyen
Président Directeur Général

Tel : +33 4 78 74 44 38
Fax : +33 4 78 75 56 29
e-mail : investors@erytech.com

2 CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 Commissaires aux comptes titulaires

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

Date de première nomination : 11 juin 2010.

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

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

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

Date de première nomination : 17 juin 2014

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

2.2 Commissaires aux comptes suppléants

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

Date de première nomination : 11 juin 2010.

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

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

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

Date de première nomination : 17 juin 2014

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

2.3 Attestation des honoraires versés aux contrôleurs légaux

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

Exercices couverts : 01/01/2014 - 31/12/2014

en euros	KPMG Rhône-Alpes Auvergne				RSM CCI-Conseils			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2014	2013	2014	2013	2014	2013	2014	2013
Audit								
□ Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés •Émetteur •Filiales intégrées globalement	47 550	69 750	82%	97%	35 450		77%	
□ Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes •Émetteur •Filiales intégrées globalement	10 200	1 800	18%	3%	10 650		23%	
<i>Sous-total</i>	57 750	71 550	100%	100%	46 100	0	100%	0
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement								
□ Juridique, fiscal, social □ Autres (à préciser si > 10 % des honoraires d'audit)	Néant	Néant			Néant			
<i>Sous-total</i>	0	0	0%	0%	0	0	0%	0
TOTAL	57 750	71 550	100%	100 %	46 100	0	100%	0

Les autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes comprennent :

- des honoraires correspondants à l'établissement d'attestations de Commissaire Aux Comptes relatives aux dépenses engagées dans le cadre de différents projets de R&D,
- des honoraires relatifs à la note d'opération de septembre 2014 sur l'augmentation de capital d'octobre 2014.

3 INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Les principales informations financières présentées ci-dessous sont extraites des comptes consolidés du Groupe ERYTECH PHARMA en normes IFRS pour les exercices clos les 31 décembre 2013 et 31 décembre 2014 figurant à la [section 20.1](#) du présent Document de référence.

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

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

- **Bilan simplifié**

au 31.12 en k€	2 013	2 014
ACTIFS NON COURANTS	910	1 080
dont Immobilisations incorporelles	14	31
dont Immobilisations corporelles	813	967
dont Actifs financiers non courants	83	82
dont Impôt différé actif	-	-
ACTIFS COURANTS	17 039	39 526
dont trésorerie et équivalents de trésorerie	15 113	36 988
TOTAL ACTIF	17 949	40 607
CAPITAUX PROPRES	13 587	35 824
PASSIFS NON COURANTS	848	525
PASSIFS COURANTS	3 515	4 258
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES	17 949	40 607

- **Compte de résultat simplifié**

au 31.12 en k€	2 013	2 014
Total des produits d'activités	1 802	2 026
dont Chiffre d'Affaires	-	-
Résultat opérationnel	(7 085)	(8 948)
Résultat financier	(1 100)	68
Résultat net	(8 145)	(8 860)

- **Tableau de flux de trésorerie simplifié**

au 31.12 en k€	2 013	2 014
Capacité d'autofinancement avant résultat financier et impôt	(7 965)	(9 113)
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	1 492	1 874
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(6 473)	(7 239)
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	(289)	(420)
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement	13 999	29 535
dont augmentation de capital en numéraire, nette de frais	14 537	29 173
Variation de la trésorerie nette	7 237	21 876

- **Informations complémentaires**

Au 31 mars 2015, la trésorerie et équivalents de trésorerie s'établissent à 33,5 millions d'euros contre 37 millions d'euros fin 2014.

Au cours du premier trimestre 2015, le Groupe n'a pas comptabilisé de revenu d'activités.

4 FACTEURS DE RISQUES

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

4.1 Risques opérationnels

4.1.1 Risques liés au développement des produits

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

L’autorisation de mise sur le marché d’ERY-ASP/GRASPA^{®1} pourrait être retardée, conditionnée à des études « post-AMM » (ces deux hypothèses pouvant entraîner des coûts supplémentaires) ou ne pas aboutir.

Pour obtenir les autorisations réglementaires nécessaires à la commercialisation d'un candidat-médicament, la Société doit conduire des études précliniques et cliniques afin d'en démontrer la sécurité et l'efficacité. Ces études représentent des coûts élevés. La tendance de ces dépenses pourrait évoluer à la hausse avec le développement de la Société et la multiplication des produits développés par la Société. Si les résultats de ces études ne sont pas satisfaisants ou concluants, la Société peut être amenée à devoir choisir entre l'abandon du programme, entraînant la perte de l'investissement en temps et en argent correspondant, ou sa poursuite, sans garantie que les dépenses supplémentaires ainsi engagées permettent d'aboutir.

La Société pourrait choisir, ou les autorités réglementaires pourraient contraindre la Société, à suspendre, à mettre fin à des essais cliniques si les patients étaient ou venaient à être exposés à des risques imprévus et graves ou de non efficacité clinique (perte de chance) ou demander des informations/validations complémentaires scientifiques. Des décès et d'autres événements indésirables pourraient se produire pendant un essai clinique en raison de problèmes médicaux, pouvant être liés ou non au traitement faisant l'objet de l'essai, et imposer à la Société de retarder ou interrompre l'essai. Au vu des résultats d'essai, 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 pourrait ne pas parvenir à développer les nouveaux produits nécessaires aux objectifs de la Société, tant pour la conquête de nouveaux marchés que pour le maintien des débouchés actuels ;
- Le co-développement avec d’autres partenaires pourrait s'avérer plus difficile qu'escompté et les lancements correspondants pourraient être retardés ou abandonnés.
- De nouvelles exigences réglementaires pourraient retarder ou faire échouer le développement préclinique et/ou clinique des candidats-médicaments ;
- Le recrutement des patients aux essais pourrait également présenter des difficultés, retarder le début de l'étude, allonger sa durée ou limiter sa portée en raison du faible nombre de patients ;
- Les patients inclus dans l'essai peuvent, à tout moment et sans avoir à se justifier, interrompre leur participation ; si trop de patients se retirent, l'étude peut être interrompue pour non faisabilité ;
- Des difficultés d'approvisionnement en matières premières impactant la production des lots cliniques pourraient retarder ou interrompre un essai clinique en cours ou projeté ;

¹ La marque GRASPA[®] a été licenciée à Orphan Europe (Groupe Recordati) pour la commercialisation du produit dans la LAL et la LAM en Europe et au Groupe Teva en Israël.

- Les essais de phase I visent notamment à démontrer la sécurité du candidat-médicament; des résultats négatifs en phase I pourraient conduire à l'abandon du programme d'essais ; même lors des phases ultérieures, alors que les résultats de la phase I étaient positifs, des problèmes de tolérance et de sécurité ou des effets secondaires nocifs, pourraient se manifester et retarder ou interrompre les essais ; et
- En cas de problèmes de tolérance grave ou de toxicité, les essais doivent être interrompus.

Enfin, aucune garantie ne peut être donnée quant aux résultats positifs des études précliniques et cliniques. Des résultats favorables lors d'études précliniques et d'essais cliniques préliminaires ne sont pas toujours confirmés pendant les essais cliniques ultérieurs. De plus, les essais cliniques peuvent produire des résultats sur la sécurité et l'efficacité des produits qui, bien que positifs, ne seront pas suffisants pour obtenir une autorisation de mise sur le marché. Des résultats positifs dans un essai clinique et/ou l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché d'un produit dans une indication donné ne préjuge pas de l'efficacité, de la sécurité d'emploi et de l'obtention d'une AMM pour une autre indication, même si celle-ci peut être est connexe ou reliée par un rationnel scientifique.

4.1.2 Risques liés à la nature particulière des produits

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

ERY-ASP/GRASPA® doit être injecté au patient par voie intraveineuse en respectant les règles liées à l'administration de globules rouges (transfusion) et notamment la compatibilité vis-à-vis du donneur (groupe sanguin). Les globules rouges utilisés lors de la fabrication d'ERY-ASP/GRASPA® proviennent de dons de sang préparés et qualifiés par des banques de sang, notamment l'établissement français du sang (EFS), réputées pour leurs hauts standards de qualité et de sécurité.

Toutefois, ERY-ASP/GRASPA® pourrait présenter certains risques qui existent dans le cadre d'une transfusion sanguine. Ces derniers demeurent rares mais possibles même s'ils n'ont jamais été observé avec ERY-ASP/GRASPA® à la date d'enregistrement du Document de référence :

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

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

Les risques liés aux molécules encapsulées dans les globules rouges peuvent être de nature variés et vont dépendre de sa toxicité connue ou inconnue. Par exemple les molécules biologiques de type enzyme (comme l'asparaginase) sont immunogènes chez l'homme et favorise le développement d'anticorps et les réactions allergiques, pouvant entraîner un choc anaphylactique et le décès du patient. Le degré de connaissance des risques de la molécule encapsulée sera plus important dans le cadre d'une molécule ayant déjà un statut d'AMM en France ou dans un autre pays que d'une nouvelle molécule qui n'a jamais été utilisé chez l'homme. ERY-ASP/GRASPA® utilise de l'asparaginase, produit utilisé en Europe depuis les années 70, et dont la toxicité est bien connue et documentée.

4.1.3 Risque lié au circuit de production

Les coûts de production pourraient être plus élevés que prévus

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

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

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

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

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

4.1.4 Risque lié aux capacités de production

Les capacités de production de la Société pourraient être insuffisantes

La capacité de production de la Société pourrait s'avérer insuffisante dans le futur pour accompagner le développement de son activité. Si la Société est obligé d'accroître sa capacité de production, elle pourrait avoir à effectuer des investissements significatifs susceptibles de générer des besoins de financement important ou lier des accords de sous-traitance afin d'externaliser une partie de la production.

4.1.5 Risque d'échec commercial

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

A ce jour, aucun produit développé par la Société n'a obtenu d'AMM. Pour le développement et la commercialisation de produits basés sur ses technologies, la Société est confrontée à un haut degré de risques et d'incertitudes qui sont susceptibles de ralentir ou de suspendre les efforts de développement de ses produits et d'affecter ainsi très négativement ses activités. Ainsi, même si elle est en mesure d'obtenir et de maintenir les autorisations réglementaires de commercialisation de ses produits, il est possible que :

- la Société n'obtienne pas assez rapidement les autorisations de mise sur le marché (AMM) pour ses produits lui permettant de bénéficier d'une position concurrentielle sur les marchés visés.
- Les autorités de santé imposent des restrictions d'utilisation qui limite l'intérêt thérapeutique et le potentiel du produit sur ces marchés cibles.
- la Société ne soit pas en mesure de fabriquer et de commercialiser avec succès ses futurs produits à un prix, à un taux de remboursement ou à une échelle lui permettant d'être rentable ([voir également la section 4.4 : Risques réglementaires](#)).
- les futurs produits de la Société perdent leur avantage concurrentiel, et soient rendus obsolètes par le développement par des tiers d'autres produits autant ou plus innovants ([voir également la section 4.2 du Document de référence](#));
- les futurs produits de la Société ne soient pas commercialisables en raison de réclamations relatives à des droits de propriété intellectuelle de tiers ([Voir également la section 4.2 du Document de référence](#)).

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

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

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

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

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

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

Pour la commercialisation du premier produit, ERY-ASP/GRASPA®, la société a conclu un partenariat avec un des spécialistes de la vente de médicaments orphelins, Orphan Europe (groupe Recordati) pour l'Europe et le Groupe Teva pour l'Israël ([Voir également la section 4.1 et le Chapitre 22 relatif aux Contrats importants](#)).

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

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

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

Dans le deuxième cas, il est possible que :

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

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

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

4.1.7 Risque de dépendance vis-à-vis de ses distributeurs exclusifs du GRASPA®

La commercialisation de GRASPA® dans 38 pays européens et en Israël est largement dépendante de Orphan Europe (groupe Recordati) et du Groupe Teva

4.1.7.1 Groupe Teva

La Société a choisi le Groupe Teva comme distributeur exclusif du produit GRASPA® dans le traitement de la LAL pour l'Israël ([Voir également le Chapitre 22 du Document de référence](#)).

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

Le succès de la commercialisation israélienne de GRASPA® dépend donc des efforts marketing et commerciaux déployés par ce distributeur ainsi que de sa capacité à vendre les traitements développés par la Société. Toute défaillance de la part du Groupe Teva aurait des conséquences défavorables pour la Société. La Société a fait en sorte de limiter ces risques en mettant en place un comité de pilotage pour le suivi du développement et de la commercialisation des produits développés par la Société.

4.1.7.2 Orphan Europe (groupe Recordati)

La Société a choisi la société Orphan Europe comme distributeur exclusif du produit GRASPA® dans les traitements de la LAL et de la LAM pour 38 pays de l'Europe dont l'Union Européenne ([Voir également le Chapitre 22 du Document de référence](#)).

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

- Orphan Europe est le distributeur exclusif du produit GRASPA® pour toute l'Europe. Le succès de la commercialisation européenne de GRASPA® dépend donc des efforts réglementaires, marketing et commerciaux déployés par ce distributeur ainsi que de sa capacité à vendre les traitements développés par la Société. Toute défaillance de la part d'Orphan Europe aurait des conséquences défavorables pour la Société. La Société a fait en sorte de limiter ces risques en mettant en place un comité de pilotage pour le suivi du développement et de la commercialisation des produits développés par la Société.
- Les paiements seront effectués au profit de la Société, par étape: un premier paiement a été effectué à la date de signature du contrat, les autres s'effectueront lors d'autorisation de mise sur le marché des traitements développés par la Société et par pallier selon le montant des ventes effectivement réalisé par Orphan Europe. Dès lors, si la Société n'atteignait pas ces objectifs, cela aurait un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement.
- La rupture fautive du contrat, à l'initiative d'Orphan Europe, pourrait générer le versement de dommages et intérêts importants. Cependant, la Société pourra également résilier ledit contrat en cas de faute grave de la part d'Orphan Europe, et prétendre à l'octroi de dommages et intérêts importants.
- Le non-respect de garanties données par la Société pourrait réduire les paiements d'étape.

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

ERY-ASP/GRASPA® est le seul produit en développement clinique, en procédure d'enregistrement en Europe et susceptible d'être sur le marché dans les 5 prochaines années

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

Le développement d'ERY-ASP/GRASPA® a exigé et continuera d'exiger de la Société la mobilisation de multiples ressources. L'avenir de la Société est sous-tendu à la réussite du développement de son produit phare : ERY-ASP/GRASPA®. En effet, si la Société ne parvient pas à développer et in fine à commercialiser ERY-ASP/GRASPA®, et si elle n'arrive pas, en parallèle, à diminuer sa dépendance vis-à-vis de celui-ci, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient être significativement affectés.

La Société juge sa dépendance vis-à-vis de ERY-ASP/GRASPA® comme importante.

4.1.9 Risques de dépendance à l'égard des collaborations scientifiques clef

La perte de certaines collaborations scientifiques pourrait gêner le développement de la Société

La Société s'appuie, et entend continuer à s'appuyer, sur des collaborations notamment avec des instituts de recherche publics et privés, pour mener une part importante de ses activités de découverte. Si l'une de ces collaborations venait à ne pas respecter ou à résilier son contrat avec la Société ou venait, de toute autre façon, à ne plus travailler efficacement avec la Société, la recherche, le développement ou la commercialisation des produits envisagés dans le cadre de cette collaboration pourraient être retardés ou résiliés. En cas de résiliation d'un des contrats de collaboration conclus par la

Société, ou dans l'hypothèse où la Société se trouverait dans l'impossibilité de renouveler lesdites collaborations dans des conditions acceptables, les activités de la Société pourraient être retardées voire pénalisées.

4.1.10 Risques de conflit d'intérêt

Un administrateur ou membre du comité scientifique pourrait être en conflit d'intérêt et porter préjudice à la Société

Les administrateurs ([voir également les chapitres 14 et 16 du Document de référence](#)) sont soumis à un cadre réglementaire et légal traitant notamment des conflits d'intérêts. Cependant, aucune disposition ne peut remplacer la conduite éthique d'un administrateur. Aussi, en cas de conflit d'intérêt, un administrateur risque de perdre son indépendance intellectuelle ou son objectivité. La réalisation de ce risque pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats, la réputation ou le développement de la Société.

Les membres du comité scientifique ([voir également le chapitre 16 du Document de référence](#)) déclarent contractuellement leur(s) intérêt(s). La Société apprécie les risques en conséquence mais ne vérifie pas la véracité de ces déclarations. En cas d'omission ou de fausse déclaration, un membre risque de perdre son indépendance intellectuelle ou son objectivité. La réalisation de ce risque pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats, la réputation ou le développement de la Société.

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

L'accès aux matières premières et produits nécessaires à la réalisation des essais cliniques et à la fabrication des produits de la Société n'est pas garanti.

La Société se fournit, notamment, en :

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

ERYTECH est sous contrat d'approvisionnement auprès de l'EFS (Établissement Français du Sang) dans le cadre de ses essais cliniques en cours et en vue d'une autorisation temporaire d'utilisation. La collecte et distribution de sang est organisée en France par l'EFS, établissement public en situation de monopole, opérateur unique de la transfusion sanguine chargé de satisfaire les besoins nationaux en produits sanguins, qu'il doit fournir en quantité suffisante et en qualité optimale. En cas de crise majeure et/ou internationale impactant l'activité des banques de sang et la pratique des dons, il se pourrait que la Société ne puisse plus suffisamment s'approvisionner en CGR et répondre aux essais cliniques et/ou aux marchés.

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

La Société est dépendante de ses sous-traitants.

La Société externalise, notamment :

- la fabrication des équipements nécessaires à l'exploitation de son procédé de fabrication ([voir également le chapitre 22 du Document de référence](#)).
- la gestion de ses essais cliniques à des entreprises spécialisées (Contract Research Organizations ou « CROs ») ;
- la réalisation de certaines études de recherche et développement
- le transport de ses produits.

En cas de défaillance, de faillite ou d'arrêt d'exploitation de ses sous-traitants et/ou fournisseurs-clefs ou de mésentente avec ces derniers, il se pourrait alors que la Société ne soit pas en mesure de conclure de nouveaux contrats avec d'autres prestataires à des conditions commercialement acceptables et donc qu'elle ne soit plus en mesure de développer, tester, fabriquer et commercialiser ses produits dans les délais escomptés et à un coût acceptable. Ceci pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société.

De plus, les contrats conclus par la Société avec ces entreprises contiennent habituellement des clauses limitatives de responsabilité en leur faveur, ce qui signifie que la Société ne pourra pas obtenir un dédommagement complet des pertes éventuelles qu'elle risquerait de subir en cas de défaillance.

Afin de réduire sa dépendance envers ces entreprises, la Société prévoit, lorsque cela est possible, dans les contrats une longue période de préavis avant toute résiliation ou arrêt d'activité, afin d'avoir suffisamment de temps pour retrouver un nouveau prestataire qualifié si besoin et pouvant répondre au même besoin.

Par ailleurs, lorsque cela est possible, la Société dédouble ses sous-traitants dans le cadre de sa politique d'achats, et met en place un suivi de ses sous-traitants grâce à des audits gérés par le département Assurance Qualité de la Société. Par ailleurs, les sous-traitants de la Société sont généralement soumis à un cahier des charges précis. Cependant, la Société ne peut pas garantir que ces sous-traitants respectent les directives de la Société.

Si des produits fournis ou fabriqués par des entreprises tierces s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions pourraient être imposées à la Société. Ces événements pourraient inclure des amendes, des injonctions, le refus des instances réglementaires de nous laisser poursuivre nos essais cliniques, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations, la saisie ou le rappel de nos produits et des poursuites pénales, toutes ces mesures pouvant avoir un impact négatif et considérable sur l'activité de la Société.

Dans la mesure où la Société se verrait obligée de changer de fournisseurs clefs ou de sous-traitant pour ses prestations, il lui serait demandé de démontrer que le changement n'a pas d'impact sur la qualité des produits fabriqués. Cette vérification pourrait être coûteuse, consommatrice de temps, et pourrait requérir l'attention des personnels les plus qualifiés. Afin de démontrer l'absence d'impact du changement la Société peut être amenée à réaliser des essais chez l'animal ou d'autres études cliniques. Certains changements sont soumis à approbation par les autorités de tutelle. Si le changement était refusé, la Société pourrait être contrainte de chercher un autre fournisseur/ sous-traitant ce qui pourrait retarder la production, le développement et la commercialisation des produits et accroître les coûts de fabrication de ces produits.

4.1.12 Risques liés à l'hygiène, la sécurité et à l'environnement

La Société est exposée à des risques liés à la manipulation de substances dangereuses

Les activités de recherche et développement de la Société l'exposent aux risques chimiques et biologiques et la contraint à prendre et à respecter des mesures de prévention et de protection conformément aux réglementations en vigueur.

Dans le cadre des programmes de recherche et développement et des tests précliniques de la Société, celle-ci utilise des matières dangereuses notamment des gaz comprimés, et des matériaux biologiques, du sang de donneurs, mais également de patients (*Voir également la section Risque lié à la nature particulière des produits issus de la technologie du Document de référence*), des solvants et autres produits chimiques susceptibles d'être génotoxiques.

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

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

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

4.2 Risques stratégiques

4.2.1 Risque lié au personnel-clef

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

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

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

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

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

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

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

4.2.3 Risques liés à la gestion de la croissance interne

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

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

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

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

4.2.4 Risques liés à la concurrence

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

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

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

- atteindront les marchés visés plus rapidement que ceux de ses concurrents ;
- seront concurrentiels face à d'autres produits développés ou en cours de développement qui s'avéreraient 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 aux lieux et place des traitements existants ;
- 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 plus ou moins long terme, rejoindre ou travailler avec des structures concurrentes.

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

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

A la connaissance de la Société il existe de nouvelles formes d'asparaginase en cours de développement ainsi que plusieurs autres produits qui pourraient être utilisés dans le traitement des leucémies aigues (*voir également la section 6.4 Le marché de la L-asparaginase*).

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

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

La Société pourrait ne pas être en mesure de protéger la confidentialité de ses informations et/ou de son savoir-faire. Dans le cadre de contrats de collaborations, actuels ou futurs, de la Société avec des personnes physiques ainsi qu'avec d'autres entités publiques ou privées, des sous-traitants, ou tout tiers cocontractant, des informations et/ou produits peuvent leur être confiés afin de conduire une prestation ou une évaluation. Dans ces cas, la Société exige la signature d'accord de confidentialité. En effet, les technologies, procédés, savoir-faire et données propres non brevetés et/ou non brevetables sont considérés comme des secrets commerciaux que la Société tente de protéger par de tels accords de confidentialité.

Il ne peut être exclu que les accords de confidentialité n'assurent pas la protection recherchée ou soient violés, que la Société n'ait pas de solutions appropriées contre de telles violations, ou que ses secrets commerciaux soient divulgués à ses concurrents ou développés par eux.

Plus particulièrement, la Société n'a aucun contrôle sur les conditions dans lesquelles les tiers, avec lesquels elle contracte, ont eux-mêmes recours à des tiers, et protègent ses informations confidentielles.

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

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

ERYTECH pourrait être la cible d'attaques informatiques

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

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

4.2.7 Risques d'espionnage industriel

ERYTECH pourrait être victime d'espionnage industriel

Compte tenu de son activité hautement technologique et innovante, de ses projets de recherche et développement avancés et susceptible 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 déposséderaient la Société de sources de revenus potentiels et affecteraient l'activité de cette dernière.

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

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

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

La Société a conclu des contrats avec des chercheurs travaillant pour des entités publiques et/ou privées ([voir le chapitre 22 du Document de référence](#)). Les contrats conclus avec ces entités contiennent des stipulations relatives aux droits de propriété intellectuelle et des engagements de confidentialité.

Il ne peut être exclu que ces accords n'assurent pas la protection recherchée ou ne soient pas respectés par les cocontractants de la Société. La Société est également dépendante des modalités commerciales de licences qui lui seront, le cas échéant, conférées sur les résultats des expériences couvertes par de tels contrats.

Enfin, la Société ne peut pas garantir que les entités avec lesquelles elle contracte disposent de tous les droits d'exploitation sur les technologies et qu'elles pourront donc octroyer à la Société des licences portant sur de tels droits.

Lorsque la Société obtient une licence de brevet auprès de tiers ([voir le chapitre 22 du Document de référence](#)), la Société s'oblige à respecter certaines conditions afin de maintenir ses droits sur le brevet. En outre, la Société est dépendante de la protection et de l'application du brevet.

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

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

4.2.9 Risques liés à la propriété intellectuelle

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

Le succès de la Société dépend de sa capacité à obtenir, à conserver et à protéger ses brevets et ses autres droits de propriété intellectuelle. Si un ou plusieurs marques ou brevets couvrant une technologie, le procédé de fabrication ou un produit devaient être invalidés ou jugés inapplicables, le développement et la commercialisation d'une telle technologie ou d'un tel produit pourraient être directement affectés ou interrompus.

Dans le secteur pharmaceutique dans lequel la Société opère, le droit des brevets varie en fonction du pays et est en constante évolution. Il existe donc beaucoup d'incertitudes dans ce domaine. Par conséquent, la Société ne peut pas garantir que :

- ses brevets fourniront une base pour des produits commercialement viables ;
- ses demandes de brevet en instance aboutiront à la délivrance de brevets ;
- ses demandes de brevet, même si elles sont accordées, ne seront pas contestées, invalidées ou jugées inapplicables ;
- la portée de toute protection offerte par des brevets sera suffisante pour protéger la Société contre ses concurrents ;
- ses produits ne violeront pas les droits de propriété intellectuelle ou les brevets détenus par des tiers, et qu'elle ne sera pas contrainte de se défendre contre de telles accusations par des tiers ;
- des tiers ne se verront pas accorder des brevets ou ne déposeront pas des demandes de brevet portant sur les produits de la Société avant que la Société ne reçoive de tels brevets ou ne dépose de telles demandes ; ou
- des tiers ne se verront pas accorder ou ne déposeront pas de demandes de brevet ou ne disposeront pas de tout autre droit de propriété intellectuelle qui, même s'ils n'empiètent pas sur ceux de la Société, viennent la limiter dans son développement.

Les litiges en matière de propriété intellectuelle sont fréquemment longs, coûteux et complexes. Certains des concurrents de la Société disposent de ressources plus importantes et peuvent être plus à même de mener de telles procédures. Une décision judiciaire défavorable pourrait affecter sérieusement la capacité de la Société à poursuivre son activité, et, plus précisément, pourrait contraindre la Société à :

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

Les demandes de brevet en Europe et aux États-Unis ne sont généralement publiées que 18 mois après la date de priorité figurant sur la demande et, en outre, aux États-Unis, certaines demandes ne sont pas publiées avant l'octroi d'un brevet. De plus, aux États-Unis, si la législation vient de changer, la notion de droit au brevet pour toutes les demandes de brevet déposées avant mars 2013, est liée à la notion de premier inventeur, qui repose sur la date de conception de l'invention, tandis que dans d'autres pays, le droit au brevet est accordé au premier déposant d'une demande de brevet. La nouvelle législation prévoit aux Etats-Unis que le droit appartienne désormais au premier inventeur déposant avec des règles nouvelles. Par conséquent, la Société ne peut pas garantir que des tiers ne seront pas en mesure d'être considérés comme premier inventeur ou premier inventeur déposant d'une invention couverte par ses brevets américains et ses demandes de brevet en instance aux États-Unis. Si tel est le cas, la Société pourrait devoir conclure des contrats de licences avec des tiers (sous réserve que ces licences soient elles-mêmes disponibles), modifier certaines de ses activités ou certains de ses procédés de fabrication, ou développer ou acquérir des technologies différentes.

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

La Société compte également sur sa technologie, ses procédés de fabrication, son savoir-faire et ses données confidentielles non brevetées, qu'elle protège par le biais d'engagements de confidentialité signés par ses employés, ses consultants et certains de ses sous-traitants. La Société ne peut pas garantir que ces engagements seront toujours respectés, que la Société disposera de voies de recours en cas de rupture de tels engagements ou que lesdites informations confidentielles ne seront pas divulguées à des tiers ou développées de façon indépendante par des concurrents. La Société ne peut également pas garantir que, malgré les mesures mises en place, un consultant ou un employé ne réclamera pas des droits sur une invention découverte dans le cadre d'une mission réalisée par la Société.

La survenance de l'une quelconque de ces situations concernant l'un des brevets ou droits de propriété intellectuelle de la Société pourrait avoir un effet défavorable significatif sur les activités, la situation financière, les résultats ou le développement de la Société.

4.3 Risques juridiques

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

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

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

4.4 Risques réglementaires

4.4.1 Risques liés à l'environnement réglementaire

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

A ce jour, aucun des produits de la Société, y compris son produit le plus avancé ERY-ASP/GRASPA®, n'a encore reçu d'AMM de la part d'une quelconque autorité administrative. La Société ne peut être assurée qu'elle recevra les autorisations nécessaires pour commercialiser l'un quelconque de ses produits. La Société ainsi que ses produits sont soumis à de nombreuses dispositions législatives ou réglementaires très rigoureuses et à des contrôles de la part des autorités administratives compétentes, notamment de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en France de la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis et de la European Medicines Agency (EMA) pour l'Europe. Les exigences réglementaires applicables sont connues mais sujettes à modification. Tout manquement à ces obligations de conformité peut entraîner des sanctions, y compris des amendes, ordonnances, sanctions civiles refus d'autorisation de mise sur le marché, retards, suspension ou retrait d'autorisations, saisie ou rappel de produits, restriction d'emploi et poursuites pénales.

Pour obtenir une autorisation de commercialisation pour l'un quelconque de ses produits, la Société doit démontrer, par de longs et multiples essais cliniques coûteux et à l'issue incertaine, que l'utilisation de ses produits est sans danger pour l'homme et efficace. Si la Société n'était pas en mesure de respecter son calendrier de développement ou si elle ne parvenait pas à mener à bien les essais cliniques de ses produits dans les délais prévus, ses activités, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient en être affectés défavorablement de manière significative.

La capacité de la Société à obtenir une autorisation de commercialisation pour ses produits dépendra de plusieurs facteurs, au rang desquels figurent les suivants :

- la possibilité de poursuivre le développement de ses produits qui, à l'exception d'ERY-ASP/ GRASPA®, sont actuellement dans des phases cliniques précoce ou de faire passer ses produits actuellement en développement préclinique à un stade clinique ;
- le fait que seule ou avec des partenaires éventuels, elle parvienne à mener à bien, et dans les délais impartis, les essais cliniques, avec les ressources et dans les conditions prévues initialement ;
- le fait que les essais de la Société démontrent l'innocuité et l'efficacité de ses produits ; ainsi qu'un bénéfice/risque positif pour le patient
- l'obtention de résultats cliniques plus prometteurs que ceux de ses concurrents.
- les résultats des essais cliniques, bien que positifs, ne répondent pas aux critères réglementaires applicables ;
- la Société ne peut pas faire valoir auprès de l'autorité compétente sur un territoire les résultats d'essais cliniques conduits dans un autre pays ou sur d'autres candidat-médicaments ;
- la Société est contrainte d'effectuer des essais cliniques supplémentaires demandés par les autorités réglementaires ; et
- les concurrents de la Société annoncent les résultats d'essais cliniques ayant pour conséquence la modification des critères d'évaluation utilisés par les autorités réglementaires compétentes.
- la capacité de la Société à obtenir les autorisations d'essais cliniques dans les territoires concernés dans les délais prévus dans le plan de développement et :
- la capacité de la Société à répondre (notamment dans les délais) aux questions des autorités compétentes pendant le processus d'autorisation de mise sur le marché.

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

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

Si la Société n'obtient pas l'autorisation de commercialisation d'un produit sur un territoire donné, elle ne pourra pas vendre le produit en question pour l'indication ciblée dans le territoire concerné. De plus, un refus d'autorisation de mise sur le marché sur l'un des territoires clefs pour la Société pourrait avoir une influence négative sur l'autorité en charge de délivrer les autorisations de mise sur le marché dans un autre territoire clef.

Dès lors, si la Société n'obtenait pas l'autorisation de commercialiser ses produits sur un territoire donné, cela aurait un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

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

La collecte d'échantillons humains est strictement encadrée

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4.4 Risques liés aux statuts réglementaires de la Société

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

A ce jour, la Société détient le statut d'« Etablissement Pharmaceutique de Fabrication » et celui d'« Etablissement Pharmaceutique d'Exploitation ». La Société ne peut être assurée qu'elle ou que ses partenaires conserveront ces statuts nécessaires pour fabriquer et commercialiser l'un quelconque de ses produits. La Société ainsi que ses produits sont soumis à de nombreuses dispositions législatives ou réglementaires très rigoureuses et à des contrôles de la part des autorités administratives compétentes, notamment de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) de la FDA et de l'EMA. Les exigences réglementaires applicables sont connues mais sujettes à modification. La Société doit démontrer qu'elle répond aux critères de qualité et de sécurité définis par les autorités compétentes.

Tout manquement à ces obligations de conformité peut entraîner des sanctions, y compris des amendes, ordonnances, sanctions civiles refus d'autorisation de mise sur le marché, retards, suspension ou retrait d'autorisations, saisie ou rappel de produits, restriction d'emploi et poursuites pénales.

Si la Société ou ses partenaires ne maintiennent pas ces statuts, elle ou ils ne pourront pas fabriquer et/ou vendre le produit en question dans le territoire concerné, cela aurait un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

4.5 Risques financiers

4.5.1 Risques liés aux pertes historiques et prévisionnelles

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

Le Groupe a enregistré des pertes comptables et fiscales depuis le début de ses activités en 2004. Au 31 Décembre 2014, les pertes cumulées s'élevaient à 37,3 millions d'euros en normes comptables IFRS. Ces pertes d'exploitation résultent principalement d'investissements dans des frais de recherche et dans des coûts de développement pour la réalisation des études précliniques et des essais cliniques. Le Groupe anticipe de nouvelles pertes d'exploitation substantielles pour les prochaines années au fur et à mesure que ses activités de recherche et développement, d'études précliniques et d'essais cliniques se poursuivront. A la date d'enregistrement du Document de Référence, ni ERY-ASP/GRASPA® ni aucun autre de ses produits n'ont généré de chiffre d'affaires.

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

d'ERY-ASP/ GRASPA®, de versements effectués par ses partenaires dans le cadre d'accords de distribution en place ou d'accords de licence liés au développement de nouveaux produits et/ou à l'utilisation de la plate forme de recherche.

Des financements complémentaires par subventions publiques ou via des associations privées sont également possibles. Le Groupe n'anticipe pas de revenus consécutifs à la vente de produits autres que ERY-ASP/GRASPA® à moyen terme. En cas d'absence ou de retard conséquent d'AMM sur ce produit, elle pourrait même ne vendre aucun produit à court moyen ou long terme.

Se référer à la [section 20](#) du présent Document de référence.

4.5.2 Risques lié aux financements complémentaires incertains

Le Groupe pourrait avoir besoin de renforcer ses fonds propres ou de recourir à des financements complémentaires afin d'assurer son développement.

Les phases ultimes de développement des produits de l'industrie biotechnologique et biopharmaceutique nécessitant des investissements croissants, les besoins de financement du Groupe continueront à augmenter à mesure que le Groupe investira pour développer des produits existants et nouveaux. Le Groupe considère cependant que ses capacités d'autofinancement seront suffisantes pour couvrir ses besoins de financement à moyen terme, soit jusqu'en 2016, année où les revenus du Groupe seront suffisants à assurer son activité. Ces besoins de financement, autre que les frais structurels concernent les essais cliniques que le Groupe a prévu de mener (se référer à la [section 6.5](#) et [6.7](#) et [6.8](#)) ainsi que les dépenses à engager dans les programmes de recherche aidés par Oséo (se référer à la [section 9.3](#)). 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.

Le Groupe compte une trésorerie disponible de 37 millions d'euros à fin décembre 2014 couvrant ses besoins sur plus d'un an.

4.5.3 Risque de crise financière majeure

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

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

4.5.4 Risque de dilution

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

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

4.6 Risques sociaux et fiscaux

4.6.1 Risques liés au dispositif fiscal CIR

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

La créance sur le Trésor Public que représente le CIR est mobilisée lors du premier trimestre de l'exercice suivant.

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 part 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 elle-même obtenu en 2013 le renouvellement de son agrément du Ministère de la recherche et de l'Enseignement Supérieur.

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

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

4.6.2 Risques liés à la fluctuation des taxes sur les médicaments

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

4.6.3 Risques liés aux modifications de la législation fiscale ou sociale

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

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

Risque US

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

Risque de transaction

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

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

Risque de situation

Le risque fiscal dépend de son impact et de sa probabilité de survenance. La probabilité de survenance dépend de l'action ou de la réaction de l'administration fiscale face à une situation. Ainsi, cette probabilité est plus élevée lorsque l'entreprise se trouve dans certaines solutions génératrice en elle-même d'un fort attrait du contrôle fiscal telle que entreprise générant un crédit chronique de TVA ou d'IS notamment lors des premières demandes de restitution.

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

Risque opérationnel

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

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

Risque de rétroactivité à la loi

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

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

Risques comptables

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

Les risques de management

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

Le Groupe n'est cependant pas spécifiquement concernée par ce risque à l'heure actuelle vue la stabilité de son management ainsi que de ses conseils externes.

Risque de réputation

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

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

4.7 Risques de marché

4.7.1 Risque de liquidité

Le Groupe est structurellement déficitaire depuis sa création. Les flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles du Groupe ont été respectivement de -6,5 millions d'euros au 31 décembre 2013 et de -7,2 millions d'euros au 31 décembre 2014.

Historiquement, le Groupe a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres sous forme d'augmentations de capital et d'émission d'obligations convertibles. L'augmentation de capital liée à l'introduction en bourse en mai 2013 et la levée de fonds en octobre 2014 permettent au Groupe d'assurer sa continuité d'exploitation sur plusieurs

années. De même, le budget 2015 voté au Conseil d'Administration en janvier 2015 implique une visibilité à plus d'un an de l'activité.

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

en euros	2014			
	Valeur comptable	Flux de trésorerie contractuels		
		Total	A moins d'1 an	1 an à 5 ans
Emprunts				
Avances conditionnées	549 161	(580 107)	(257 500)	(322 607)
Dettes financières liées aux crédits bails	220 376	(230 183)	(80 702)	(149 481)
Obligations convertibles				
Découverts bancaires				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 084 546	(2 084 546)	(2 084 546)	
Total	2 854 083	(2 894 836)	(2 422 748)	(472 088)

en euros	2013			
	Valeur comptable	Flux de trésorerie contractuels		
		Total	A moins d'1 an	1 an à 5 ans
Emprunts	15 000	(15 499)	(15 499)	-
Avances conditionnées	693 669	(763 607)	(183 500)	(580 107)
Dettes financières liées aux crédits bails	303 217	(319 826)	(89 643)	(230 183)
Obligations convertibles	-	-	-	-
Découverts bancaires	-	-	-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 421 436	(1 421 436)	(1 421 436)	
Total	2 433 322	(2 520 368)	(1 710 078)	(810 290)

Le Groupe a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et elle considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir. La trésorerie nette disponible au 31 mars 2015 s'élève à 33,5 millions d'euros.

4.7.2 Risque de taux de change

Le Groupe utilise l'euro comme devise de référence dans le cadre de ses activités d'information et de communication financière. Cependant, une part significative, de l'ordre de 10% des dépenses d'exploitation, est libellée en dollars américains (bureau de représentation à Philadelphie, collaborations en matière de production de lots cliniques avec l'American Red Cross, consultants en « Business Development », consultants pour élaboration d'essais cliniques aux États-Unis, collaborations diverses autour de tests et de projets cliniques aux États-Unis).

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

La dépendance va augmenter car le Groupe va mener des essais cliniques aux USA et à plus long terme vendre sur ce marché. Le Groupe optera pour des techniques de couverture de change.

Les dépenses en US Dollars se sont élevées à 949 232 \$ lors de l'exercice comptable 2014. Les contrevaleurs enregistrées en comptabilité se sont élevées à 714 807 € au gré des saisies des factures et des fluctuations de cours. Ceci représente une parité moyenne annuelle de 1,328 \$ pour 1€ (1,324 \$/€ en moyenne en 2013).

Cependant, la parité EUR / USD a beaucoup décliné en fin de période pour atteindre 1,2141 \$ pour 1 € au 31 décembre 2014.

Le Groupe a acheté 1 millions de dollars à la parité de 1,2197 \$ pour 1 € courant décembre 2014.
Les écarts de change ne sont pas significatifs sur les périodes présentées.

4.7.3 Risque de taux d'intérêt

L'exposition du Groupe au risque de taux d'intérêt concerne principalement les équivalents de trésorerie et les titres de placement.

Ceux-ci sont composés exclusivement de Comptes à Terme. Les variations de taux d'intérêt ont une incidence directe sur le taux de rémunération de ces placements lors de leurs renouvellements, ainsi que sur les flux de trésorerie générés. Ces instruments financiers sont mobilisables à échéance au plus un mois.

Au cours de l'année 2014, une variation de 10 points de base des taux d'intérêt n'aurait pas eu d'incidence significative sur le résultat de l'exercice.

4.8 Risque de volatilité

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

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

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

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

4.9 Assurance et couverture des risques

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

Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurances de la Société s'est élevé à 45 818 euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014 et 79 893 euros au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2013.

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

Police	Assureur	Risques couverts	Principales caractéristiques	Expiration
Homme-clef	April	Décès, Invalidité absolue et définitive pour Yann Godfrin Décès pour Gil Beyen.	Plafond de garantie de 500 000 euros par personne.	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.
Responsabilité Civile Exploitation	Chubb	Activités garanties : - Développement d'une nouvelle génération de médicaments en matière de pathologies graves, des indications orphelines ou des sous-populations de patients dans les domaines de l'hématologie, du cancer et des maladies métaboliques. - Encapsulation des molécules thérapeutiques dans les globules rouges - Développement d'un pipeline de solutions thérapeutiques innovantes basées sur sa technologie propriétaire et son expertise des propriétés physiologiques des érythrocytes	Tous dommages confondus y compris corporels : 7.500.000 euros par sinistre avec les sous-limitations prévues au contrat Défense Pénale – Recours : 30.000 euros par litige	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.
Multirisques Entreprise	COVEA RISKS	Adresse du risque : 60 Avenue Rockefeller 69008 LYON	Incendie et risques annexes Dégâts des eaux : Matériel – mobiliers- effets et objets personnels : garantis à hauteur de 2 016 198 euros Catastrophes naturelles Dommages électriques Recours des voisins et des tiers Bris de Glace Vol Bris de Machines Tous risques Informatiques et bureautiques Garantie autres événements Assurance automatique sur investissement Frais et pertes consécutifs Pertes d'Exploitation risques directs, Bris de Machines et Dommages électriques Impossibilité d'accès	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.

Police	Assureur	Risques couverts	Principales caractéristiques	Expiration
Responsabilité Civile des Dirigeants et des mandataires sociaux	Chubb	Responsabilité civile des dirigeants sociaux.	Extensions: Réclamation pour faute non séparable Réclamation contre la personne morale administrateur Frais de gestion de crise	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.
			Montant maximum global par période d'assurance : 5.000.000 euros avec les sous-limitations prévues au contrat	
			Etendue territoriale : Monde entier	
Marchandises Transportées	Chubb	Les marchandises consistent notamment en : - ERY-ASP/GRASPA® - ENHOXY® Garantie Monde entier A l'exclusion des expéditions en provenance ou à destination des pays suivants : Afghanistan, Birmanie, Irak, Iran, Cuba, Corée du Nord, Soudan et tous pays en guerre	Transport terrestre et aérien Garanties complémentaires : Emballages et conditionnements Chargement et déchargement Colis non délivrés Marchandises en retour et réexpéditions Température dirigée Destruction	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.
			Exclusion : rouille, oxydation, rayures diverses, dérangements internes	
Automobile	COVEA FLEET	L'ensemble des collaborateurs en mission pour un total de 3 000 km maximum par an.	Responsabilité civile automobile Défense pénale et recours Dommage tous accidents, vol et tentative de vol, Incendie Bris de glace Bagages et objets personnels Dommages corporels du conducteur	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.
Déplacements professionnels	Chubb	Missions effectuées par 5 personnes pour le compte du souscripteur.	Accidents corporels Assistance Voyages d'affaires Sureté des personnes	Renouvelable par tacite reconduction au 1er janvier de chaque année.
Essais cliniques	HDI Gerling	Couvre la responsabilité civile de la Société en tant que promoteur de recherche biomédicale. Le montant des garanties souscrites pour les essais dépendent du nombre d'essais entrepris, de leur localisation et du nombre de sujets y participant.	Montant fixé par patient et par protocole en fonction de chaque programme d'essai clinique.	—
Essais cliniques	CHUBB	Couvre la responsabilité civile de la Société en tant que promoteur de recherche biomédicale aux Etats-Unis	Montant maximum global par période d'assurance : 10.000.000 \$	—

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

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

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

Compte tenu des perspectives de la Société, et notamment des activités aux Etats-Unis en cours et à venir, tels que décrits à la [section 6.7](#) 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.

4.10 Faits exceptionnels et litiges

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

5 INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

5.1 Histoire et évolution de la Société

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

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

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

Le numéro de téléphone de la Société est le 04.78.74.44.38

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

5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de la Société

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

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

5.1.3 Date de constitution, durée et transformation de la Société

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

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

5.1.4 Forme juridique de la Société et législation applicable

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

5.1.5 Exercice social

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

5.1.6 Historique

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

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

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

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

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

2004

ERYTECH a démarré son activité en mars au sein de l'incubateur Créalys, un des plus reconnus dans le domaine des sciences de la vie en France, avec le soutien financier du Conseil Régional Rhône-Alpes. Une première collaboration de R&D est signée avec le Centre Léon Bérard de Lyon, un centre de recherche réputé contre le cancer en Europe. Le projet « ERYTECH Pharma » a été Lauréat du prix du Ministère de la Recherche dans la catégorie Création et a perçu 40.000 euros de subvention. En août, la Société a déposé son premier brevet sur la technologie d'encapsulation.

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

ERYTECH a obtenu le statut de Jeune Entreprise Innovante.

2005

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

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

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

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

2006

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

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

ERYTECH a obtenu une subvention importante de 450 000 euros de la part d'Oséo pour financer le développement de GRASPA®.

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

2007

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

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

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

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

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

2008

Europe :

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

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

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

Etats-Unis :

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

2009

Europe :

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

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

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

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

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

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

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

ERYTECH a déposé son 10^{ème} brevet.

Etats-Unis :

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

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

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

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

2010

Europe :

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

La Société a employé 36 personnes à fin 2010.

Etats-Unis :

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

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

2011

Europe :

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

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

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

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

Etats-Unis :

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

2012

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

Europe :

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

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

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

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

La Société a signé un accord de partenariat avec Orphan Europe (groupe Recordati) pour le développement et la commercialisation de GRASPA® dans 38 pays européens pour traiter les enfants et les adultes atteints de leucémie aigüe

lymphoblastique et de leucémie aigue myéloïde (LAM) ([Voir également les chapitres 6 et 22 du Document de référence](#)).

Etats-Unis :

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

2013

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

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

Europe :

Le comité d'experts indépendants (Data Safety Monitoring Board ou DSMB) en charge de surveiller l'étude clinique de Phase II/III de ERY-ASP/ GRASPA® chez l'adulte et l'enfant en rechute dans la LAL s'est tenu et a rendu un avis favorable quant à la poursuite de cet essai clinique en Phase III selon le protocole original avec un effectif total de 80 patients.

L'Union Européenne a accordé le statut de médicament orphelin à ERY-ASP/ GRASPA® dans la LAM.

L'ANSM a accordé à ERYTECH le droit de commencer une étude de Phase IIb dans la LAM. ERYTECH a inclus son premier patient en mars.

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

Etats-Unis :

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

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

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

2014

Europe :

La société a lancé une étude de Phase II dans le cancer du pancréas avec son produit ERY-ASP.

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

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

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

La Société a reçu la notification de délivrance de l'Office Européen des Brevets pour un brevet clef couvrant l'utilisation d'ERY-ASP pour le traitement du cancer du pancréas.

USA :

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

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

International :

La Société annonce la délivrance en Inde de son brevet principal d'encapsulation dénommé « Procédé de Lyse / Rescellement pour préparer des érythrocytes ».

Au plan financier, la Société :

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

2015

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

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

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

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

La Société a présenté les résultats complets de l'étude pivot de Phase III d'ERY-ASP/GRASPA® dans la LAL et un poster sur le design de l'étude de Phase IIb en cours dans la LAM lors des Congrès de l'American Society of Clinical Oncology (« ASCO ») du 29 mai au 2 juin 2015 et lors de l'European Hematology Association (« EHA ») du 11 au 14 juin 2015.

La Société présentera un aperçu des activités de la société auprès d'investisseurs lors de la Jefferies 2015 HealthCare Conference qui se tiendra à New-York, le 4 juin 2015 à 9h00 EST (15h00 CET).

5.2 Investissements

5.2.1 Principaux investissements réalisés depuis 2013

Toutes les dépenses de recherche et développement cliniques étant comptabilisées en charges jusqu'à l'obtention des autorisations de mises sur le marché, les principaux investissements des deux derniers exercices sont essentiellement relatifs au site de production aujourd'hui Établissement Pharmaceutique et au laboratoire de R&D, et de manière plus accessoire au matériel informatique et de bureau.

au 31.12 en k€	2 013	2 014
Acquisition d'immobilisations		
- Immobilisations incorporelles	(9)	(26)
- Immobilisations corporelles	(418)	(521)
- Immobilisations financières	(3)	(0)
 Cession d'immobilisations		
- Immobilisations incorporelles	-	-
- Immobilisations corporelles	142	126
- Immobilisations financières	-	1
 Encaissement des subventions		
 Effet des changements de périmètre		
 Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	(289)	(420)

5.2.2 Principaux investissements en cours de réalisation

Depuis le début de l'exercice 2015, les investissements réalisés sont beaucoup minorés par rapport à 2014, de l'ordre de 10 k€.

5.2.3 Principaux investissements envisagés

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

6 APERCU DES ACTIVITES

6.1 Présentation générale

ERYTECH a été fondée en 2004 pour développer et mettre sur le marché des thérapies innovantes pour les leucémies aigües et autres cancers pour lesquels les besoins médicaux restent insatisfaits. L'approche innovante d'ERYTECH consiste à agir sur l'environnement de la tumeur et à « affamer » les tumeurs de sorte que les cellules cancéreuses ne puissent plus avoir accès aux facteurs de croissance qui leur sont nécessaires pour vivre et proliférer.

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

ERY-ASP/GRASPA[®] dispose de résultats cliniques convaincants obtenus dans plusieurs essais cliniques et est en phase finale de développement clinique en Europe en vue d'une obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe dans la LAL. Sur la base de ces résultats, ERYTECH a conclu deux partenariats de distribution pour les marchés européens et israéliens avec les sociétés internationales Orphan Europe (Groupe Recordati) et le Groupe Teva.

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

Les ventes des traitements existants à base de L-asparaginase sont estimées à environ 250 M€² en Europe et aux Etats Unis mais ne représentent qu'une fraction d'un marché beaucoup plus vaste, encore sous-exploité et qui pourrait représenter un milliard³ d'Euros. Plus de 80% des ventes actuelles de L-asparaginase sont réalisées chez l'enfant atteint de LAL. Les autres patients leucémiques, à savoir les adultes et seniors atteints de LAL ainsi que tous les patients atteints de LAM (soit plus de 80% des patients atteints de leucémies aigües), n'ont pas ou peu accès à ces médicaments car souvent trop fragiles pour les supporter.

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

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

¹ La marque GRASPA[®] a été licenciée à Orphan Europe (Groupe Recordati) pour la commercialisation du produit dans la LAL et la LAM en Europe ; ERY-ASP est le nom de code utilisé hors Europe et hors leucémies aigües.

² Source : Jazz Pharmaceuticals et ERYTECH

³ Se référer aux sections suivantes :

- Un intérêt fort et croissant de l'industrie pharmaceutique pour les médicaments orphelins
- ERY-ASP/GRASPA[®]: Un traitement innovant aux portes de la commercialisation

ERYTECH est en phase finale d'études cliniques pour GRASPA® dans la LAL et dispose de résultats convaincants en termes d'efficacité et de tolérance dans: (a) les résultats d'une étude de Phase I/II chez des enfants et adultes atteints de la LAL en rechute, (b) les résultats d'une Phase II réalisée auprès de patients âgés de plus de 55 ans atteints de la LAL et (c) des résultats positifs de l'étude de Phase II/III (chez des adultes et enfants en rechute). Ces études sous-tendront à terme la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) au niveau européen.

En novembre 2012, ERYTECH a signé un accord de commercialisation avec Orphan Europe, filiale spécialisée dans les médicaments orphelins du Groupe Recordati, un groupe pharmaceutique européen de premier plan, pour distribuer GRASPA® dans 38 pays européens. Grâce à la mise en place de ce partenariat, GRASPA® pourra être commercialisé efficacement dès l'obtention des autorisations nécessaires dans tous les pays d'Europe et ERYTECH percevra aux termes de l'accord une partie substantielle des profits réalisés. ERYTECH a, également, signé un partenariat avec le Groupe Teva, un des grands laboratoires pharmaceutiques mondiaux, pour distribuer GRASPA® en Israël.

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

ERYTECH développe de nouvelles indications possibles pour ERY-ASP en dehors du domaine des leucémies. Des premiers résultats précliniques et cliniques suggèrent qu'ERY-ASP pourrait également être efficace contre certaines tumeurs solides pour lesquels les options thérapeutiques sont aujourd'hui réduites. ERYTECH a lancé une étude de Phase II dans le cancer du pancréas en 2014.

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

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

- Un concept thérapeutique unique pour lutter contre le cancer : « Affamer les tumeurs »**

Les traitements qui agissent sur l'approvisionnement des cellules tumorales en oxygène ou en nutriments constituent une des armes pour lutter efficacement contre le cancer et sont complémentaires des approches qui peuvent éventuellement cibler directement les cellules cancéreuses. Ces médicaments provoquent la mort des cellules tumorales par asphyxie ou privation d'éléments nutritifs. ERYTECH développe des nouvelles thérapies enzymatiques innovantes capables d'affamer les tumeurs et permettant la prise en charge de cancers non radio/chimio sensibles. En particulier, le traitement à base de L-asparaginase prive les cellules leucémiques d'asparagine, un acide aminé essentiel à leur croissance et survie. Supprimer cet acide aminé de l'environnement métabolique est un enjeu clef dans la lutte contre les leucémies mais également de certains autres cancers.

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

ERYTECH se positionne dans le traitement des leucémies aigües qui sont la majorité des formes de leucémies et représente environ 50 000 nouveaux cas diagnostiqués par an en Europe et aux Etats-Unis. Les besoins médicaux sont considérables compte tenu du pronostic très défavorable de ce cancer pour la plupart des patients. Les enfants atteints de LAL, qui représentent environ 12% des nouveaux cas des leucémies aigües, bénéficient d'un taux de survie à 5 ans de plus de 90% grâce au traitement à base de L-asparaginase. L'ensemble des autres patients, les adultes et les seniors, et les patients en rechute ne peuvent typiquement pas supporter ce traitement, malgré les efforts faits depuis des dizaines d'années pour l'adapter. Les patients adultes et seniors atteints de la LAL ont des chances de survie à 5 ans entre 10% et 30%, soit un des taux les plus faibles toutes formes de cancers confondues. Les traitements existants à base de l'asparaginase génèrent des ventes estimées à environ 250 M€, largement chez les enfants, mais le marché potentiel est estimé à plus d'un milliard d'Euros en Europe et aux Etats-Unis.

- **Des résultats cliniques convaincants pour GRASPA® : Efficacité et tolérance**

ERYTECH prévoit de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour GRASPA® dans la LAL auprès de l'agence européenne (EMA) mi 2015 sur la base de trois études (dont une de Phase I/II et une de Phase II/III) chez les patients adultes et pédiatriques atteints de LAL en rechute et d'une étude réalisée auprès de patients de plus de 55 ans. La première étude, chez les enfants et adultes atteints de la LAL en rechute, a démontré la bonne tolérance du produit et a permis d'identifier la meilleure dose. Elle a aussi démontré qu'une injection de GRASPA® peut résulter en la même déplétion d'asparagine que jusqu'à 8 injections de la forme libre de la L-asparaginase. Elle a été suivie d'une étude de Phase II/III dans le même type de patients. L'analyse des données de l'essai clinique GRASPIVOTALL (GRASPALL2009-06), après un an de suivi, montre que l'étude atteint ses objectifs primaires de manières convaincantes et ses objectifs secondaires confirment un profil favorable d'efficacité clinique de GRASPA®. L'étude montre aussi des résultats favorables chez les patients avec des antécédents d'allergies à la L-asparaginase. La troisième étude est une étude de Phase II chez les patients atteints de la LAL de plus de 55 ans. Cette étude a démontré que dans cette catégorie de patients fragiles qui ne peuvent souvent pas être traités avec la L-asparaginase en induction, GRASPA® était bien toléré et entraînait une rémission complète de 70% des patients terminant leur induction.

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

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

ERYTECH a conclu deux accords de partenariats majeurs pour la commercialisation de GRASPA® dans 38 pays européens avec Orphan Europe (Groupe Recordati) et en Israël avec le Groupe Teva. Grâce au caractère innovant de GRASPA®, sa capacité à répondre à des besoins médicaux non satisfaits et de son avancée dans le développement clinique, ERYTECH a été en mesure d'obtenir des termes favorables, en particulier en matière de partage des revenus futurs (représentant jusqu'à 45% du prix de ventes net). Ces deux partenaires disposent de capacités commerciales reconnues et pourront promouvoir efficacement GRASPA® sur leurs territoires respectifs. En particulier, Recordati à travers sa filiale Orphan Europe est un spécialiste des maladies orphelines et collaborera avec ERYTECH sur l'approche réglementaire pour optimiser la mise sur le marché de GRASPA®. L'accord avec Orphan Europe (Groupe Recordati) prévoit en particulier un paiement à la signature de 5 M€, la participation aux coûts de développement de GRASPA® dans la LAM et des paiements futures jusqu'à 37,5 M€ sous réserves d'atteintes d'objectifs réglementaires et commerciaux. ERYTECH recevra un paiement pour le produit livré et des redevances sur les ventes réalisées par Orphan Europe (Groupe Recordati) avec GRASPA®, pour un total jusqu'à 45% du prix de vente net.

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

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

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

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

La technologie d'encapsulation d'ERYTECH est protégée internationalement par 12 familles de brevets déposées tant sur les procédés que sur les produits. ERYTECH a industrialisé avec succès son procédé de telle sorte à produire, de façon reproductive, fiable et économique à grande échelle, des erythrocytes chargés, quelle que soit la caractéristique initiale et l'origine des globules rouges utilisés. Plus de 400 poches d'ERY-ASP/GRASPA® ont d'ores et déjà été produites et transfusées lors des cinq essais cliniques menés par ERYTECH. L'unité de production d'ERYTECH opère

selon les normes les plus strictes de production pharmaceutique, de qualité et de traçabilité. La Société a obtenu le statut d'« Etablissement Pharmaceutique » et « Etablissement Exploitant » par l'ANSM, afin de produire GRASPA® pour le marché européen et israélien. Les capacités de production actuelles sont suffisantes pour couvrir les besoins des différents essais cliniques programmés et les premières années de commercialisation. La marge brute d'ERY-ASP/GRASPA® est en ligne avec les standards de l'industrie pharmaceutique.

- Opportunité de développer ERY-ASP aux Etats-Unis : Lancement du programme clinique**

Les Etats-Unis représentent un marché quasiment équivalent à celui en Europe en termes de nombre de patients atteints de leucémies aigües et constituent pour ERY-ASP la poursuite naturelle de son développement. Un essai clinique de Phase Ib chez les patients adultes atteints de LAL et âgés de plus de 40 ans est en cours suite à l'obtention de l'autorisation d'une étude de Phase Ib par la « Food and Drug Administration » (FDA). La Société s'appuie sur les études déjà menées en Europe. ERYTECH estime que le développement aux Etats-Unis d'ERY-ASP pourrait permettre de viser une mise sur le marché à horizon 2019 et évaluera les opportunités de partenariat aux différentes étapes clé du programme de développement clinique dans la LAL et la LAM. ERYTECH a mis en place un partenariat étroit avec l'American Red Cross de Pennsylvanie (Philadelphie, USA) pour produire, sous la supervision de la Société, les lots nécessaires aux études cliniques.

- Un pipeline prometteur : Tumeurs solides**

Il a été démontré que l'asparagine est également un facteur de croissance pour plusieurs autres types de cancers. En partenariat avec le MD Anderson Cancer Center (Houston, USA), un des hôpitaux le plus reconnus au monde pour le traitement du cancer, ERYTECH a analysé différents types de tumeurs solides et a identifié que l'asparaginase pourrait efficacement permettre de combattre des tumeurs solides. La première base du développement d'ERY-ASP dans des tumeurs solides a été réalisée avec une étude de Phase I positive qui démontre la bonne tolérance au produit même à des doses élevées. La prochaine étape a été l'initiation d'une Phase II dont les premiers patients ont été recrutés durant l'année 2014. De plus, 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 la L-asparaginase mais il est possible d'encapsuler au sein du globule rouge d'autres enzymes, molécules ou protéines. Le programme TEDAC a permis d'identifier un nouveau candidat-médicament : ERY-MET

- Une caution scientifique et médicale forte : 7 grands experts mondiaux**

ERYTECH s'est entourée dans son conseil scientifique et médical d'experts américains et européens de renommée internationale en particulier dans le domaine de l'oncologie et des leucémies. En plus de leur rôle actif pour optimiser la stratégie d'ERYTECH, leur opinion dans la communauté scientifique et médicale contribuera à promouvoir l'adoption d'ERY-ASP/GRASPA® dans les hôpitaux et les centres de soins spécialisés.

- Une équipe expérimentée et très complémentaire**

ERYTECH est dirigée par Gil Beyen, Président Directeur Général de la Société doté d'une forte expertise en développement international et en partenariats pharmaceutiques, et par un de ses co-fondateurs Yann Godfrin, Directeur Général Délégué, Directeur Scientifique, biologiste et expert scientifique dans le développement de produits de santé et l'industrialisation des procédés. La Société s'appuie sur une équipe talentueuse de 45 professionnels avec des horizons et des compétences variés, complémentaires et totalement en adéquation avec les objectifs de développement d'ERYTECH.

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

L'intérêt des laboratoires pharmaceutiques pour les maladies orphelines et rares n'a cessé de croître depuis le milieu des années 2000 et la dernière décennie a ainsi été la plus productive pour le développement de ces médicaments. Plusieurs grands laboratoires mondiaux comme Pfizer, GSK et Sanofi, et de nombreux groupes pharmaceutiques de taille intermédiaire, tels que, Recordati, Swedish Orphan Biovitrum ou Shire ont créé des divisions spécialisées en maladies orphelines et rares et/ou fait de ces dernières un axe stratégique majeur. Par voie de conséquence, les transactions dans ce domaine, sous formes d'acquisitions ou d'accords de partenariat, se sont multipliées. En particulier, le marché de la L-asparaginase a connu à lui seul 3 transactions : le rachat d'OPI (France) par EUSA (UK) pour 100 M€ en 2007, le rachat d'un portefeuille de produits d'Enzon (US) par Sigma Tau (Italie) pour 327 M\$ en 2009 et l'acquisition d'EUSA par Jazz Pharmaceuticals (US) pour 700 M\$ en 2012. Dans ce contexte, l'objectif d'ERYTECH est de créer une valeur stratégique importante avec ERY-ASP/GRASPA® et sa plateforme technologique.

- Pipeline des projets**

Produit	Indication	Pré-Clinique	Phase I	Phase II	Pivot	Enregistrement	Marché
GRASPA®/ ERY-ASP	Leucémie Aigue Lymphoblastique EU						
	Leucémie Aigue Lymphoblastique US						
	Leucémie Aigue Myeloïde EU						
	Lymphome non hodgkinien						
	Cancer du Pancreas						
ERY-MET	Affameur de tumeurs						
ERY-VAX	Immunothérapie du Cancer						
ERY-TOL	Induction de tolérance						

6.2 Introduction sur le traitement du cancer

Le traitement du cancer repose principalement sur la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicaux, avec notamment la chimiothérapie. Chaque cancer est spécifique et les techniques utilisées dépendent du type de cancer, du stade auquel il a été découvert et du patient et de son état général. Elles peuvent également se combiner pour donner de meilleurs résultats.

La chirurgie et l'irradiation sont efficaces en tant que traitement local et traitement loco-régional. Les traitements médicaux permettent de réduire le volume de la tumeur primitive et/ou de s'attaquer aux cellules disséminées dans l'organisme mais également de réduire le risque de rechute après un traitement loco-régional.

La chimiothérapie est un pilier du traitement des cancers et consiste à mettre en œuvre un ensemble de plusieurs médicaments possédant des mécanismes d'actions différents et qui associés et administrés de manière coordonnée permettent de combattre efficacement les cellules cancéreuses. Les médicaments et les doses utilisés dépendent d'un grand nombre de paramètres dont le type de cancer et le profil de patient.

Ces médicaments agissent en altérant le mécanisme de reproduction de la cellule cancéreuse. En effet, les cellules cancéreuses se reproduisent continuellement sans contrôle et peuvent être détruites par des médicaments sélectifs, agissant à différentes étapes du cycle de reproduction des cellules. Cependant, dans une cure de chimiothérapie, certaines cellules normales (cellules de la peau, des muqueuses, du sang...), également en cours de reproduction, sont atteintes. C'est la raison pour laquelle ces traitements sont associés à d'importants effets secondaires.

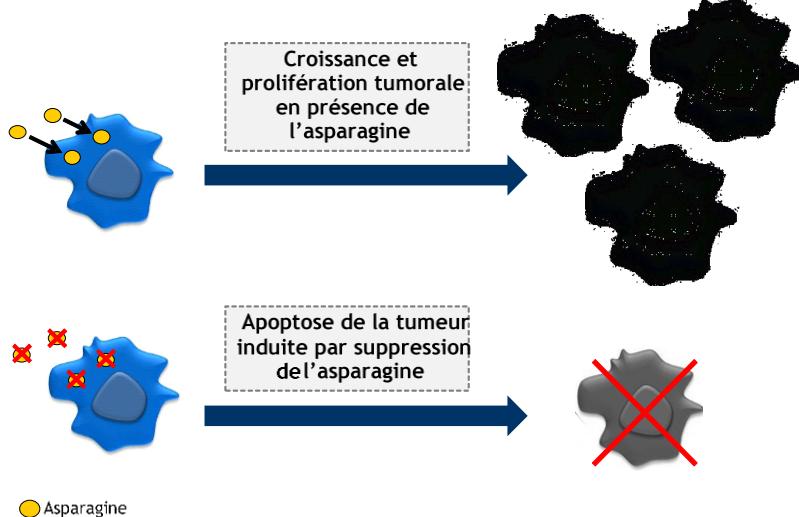
Au sein des cocktails de chimiothérapie, les thérapies dites ciblées, développées grâce aux progrès de la recherche notamment dans la compréhension des mécanismes de fonctionnement de la cellule cancéreuse, ont pris une part de plus en plus importante. Ces médicaments permettent une action ciblée qui épargne les cellules saines et sont donc potentiellement plus efficaces et moins toxiques. Ils peuvent être classés en 3 grandes familles:

- Les médicaments intervenant à un niveau précis du développement de la cellule tumorale, par exemple dans la transduction des signaux qui demandent à la cellule de se multiplier ou en commandant la mort de la cellule cancéreuse (apoptose).
- Les traitements qui permettent de stimuler et de diriger les réactions immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses pour les détruire (ex : vaccins dits thérapeutiques).

Les traitements qui agissent sur l'approvisionnement des cellules tumorales en oxygène ou en nutriments. Ces médicaments asphyxient ou affament les tumeurs.

ERYTECH se positionne sur cette dernière catégorie de traitement et développe des nouvelles thérapies enzymatiques innovantes capables d'affamer les tumeurs et permettant la prise en charge de cancers non radio/chimio sensibles. En particulier, le traitement à base de L-asparaginase prive les cellules leucémiques d'asparagine, un acide aminé essentiel à leur croissance et survie. Supprimer cet acide aminé de l'environnement métabolique est un enjeu clef dans la lutte contre les leucémies mais également de certains autres cancers.

Illustration du principe « Affamer la tumeur »



6.3 Les leucémies aigües : un besoin médical insatisfait important

6.3.1 Un cancer des cellules de la moelle osseuse

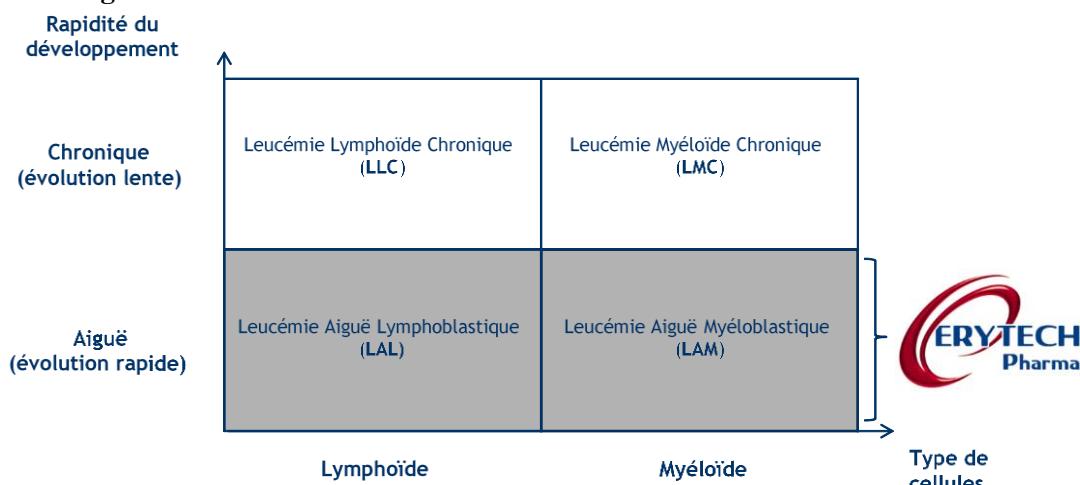
La leucémie est un cancer des cellules de la moelle osseuse parfois appelée cancer du sang. Elle est caractérisée par une prolifération anormale et excessive de cellules précurseurs des globules blancs qui, en l'absence de traitement, envahissent la moelle osseuse puis le sang.

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

- La leucémie aiguë (LA) est caractérisée par une prolifération rapide de cellules anormales de la moelle osseuse et nécessite un traitement urgent. La leucémie chronique (LC) a une prolifération lente avec une tolérance clinique des cellules cancéreuses et avec une évolution qui peut se faire sur des mois à des années.
- La lignée de cellules cancéreuses peut être soit des précurseurs lymphoïdes (qui, à l'état normal, participent à la défense de l'organisme et forment les globules blancs) à l'origine des leucémies lymphoblastiques soit des cellules myéloïdes pour des leucémies myéloblastiques.

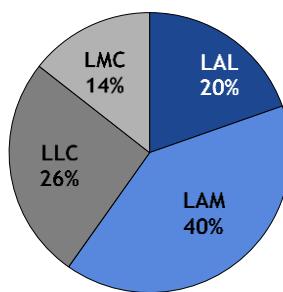
En combinant ces deux critères et comme le montre le schéma ci-dessous, il existe donc quatre types de leucémies et ERYTECH s'est positionnée exclusivement sur les leucémies aigües lymphoblastiques (LAL) et myéloblastiques (LAM), pour lesquelles le pronostic vital des patients est rapidement engagé.

Les 4 catégories de leucémies



Les leucémies aigües représentent environ 60% des cas de leucémies et les leucémies chroniques environ 40% comme l'illustre le graphique suivant.

Répartition des cas de leucémies par type cellulaire



Source : Etude PETRI

6.3.2 Un nombre croissant de patients dans le monde

Chaque année environ 50 000 patients sont diagnostiqués avec une leucémie aigüe en Europe et aux Etats-Unis. Environ 10 000 nouveaux cas de patients atteints de LAL sont diagnostiqués en Europe¹ (EU27) par an et 6 000 aux Etats-Unis², ce qui correspond avec une incidence ajustée par l'âge estimée à environ 2 nouveaux cas par an sur 100 000 personnes³.

La LAM a une incidence ajustée par l'âge approximativement deux fois plus importante soit environ 4 nouveaux cas par an sur 100 000 personnes, représentant approximativement 19 000 nouveaux cas en Europe⁴ et 15 000 aux Etats-Unis⁵.

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

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

² Siegel et al., CA Cancer J Clin, 2013

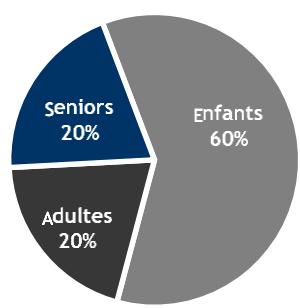
³ Dores et al, Blood 2010; SEER Cancer Statistics

⁴ Rodrigues-Abreu et al., Annals of Oncology, 2007

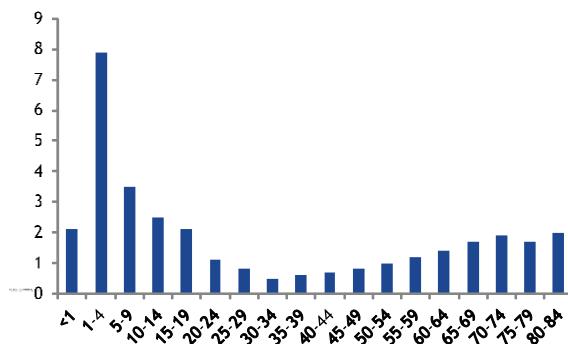
⁵ Siegel et al., CA Cancer J Clin, 2013

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

Répartition par catégorie de patients



Incidence en fonction de l'âge

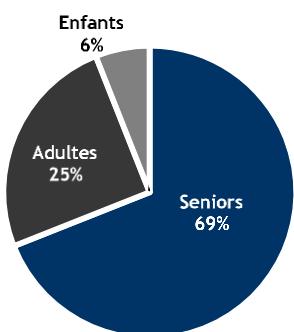


Source : U.S. NIH – NCI - SEER Cancer Statistics Source SEER Cancer Statistics 1975-2007

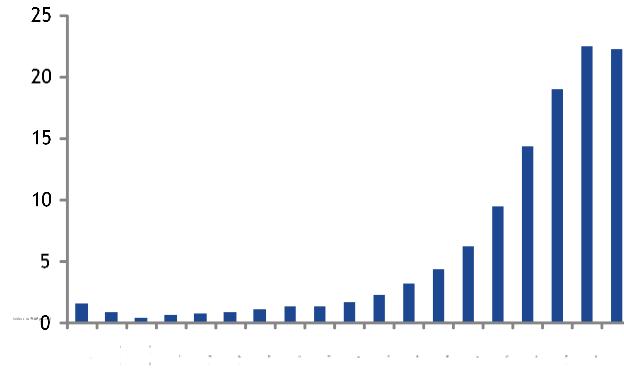
La LAM est à l'inverse une forme de leucémie qui touche principalement les adultes et les seniors, et de manière marginale les enfants comme l'illustre le graphique suivant. L'âge médian au moment du diagnostic est de 67 ans. En raison de leur âge et souvent de multiples pathologies, ces patients sont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

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

Répartition par catégorie de patients



Incidence en fonction de l'âge



Source : SEER-17, 2001 to 2007

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

Les causes exactes de la leucémie ne sont pas complètement identifiées mais différentes études ont démontré¹ que les conditions suivantes en accroissaient les risques :

- Les radiations
- Le benzène, les formaldéhydes et les dioxines
- Le tabac
- Les chimiothérapies anticancéreuses
- Certains désordres génétiques

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

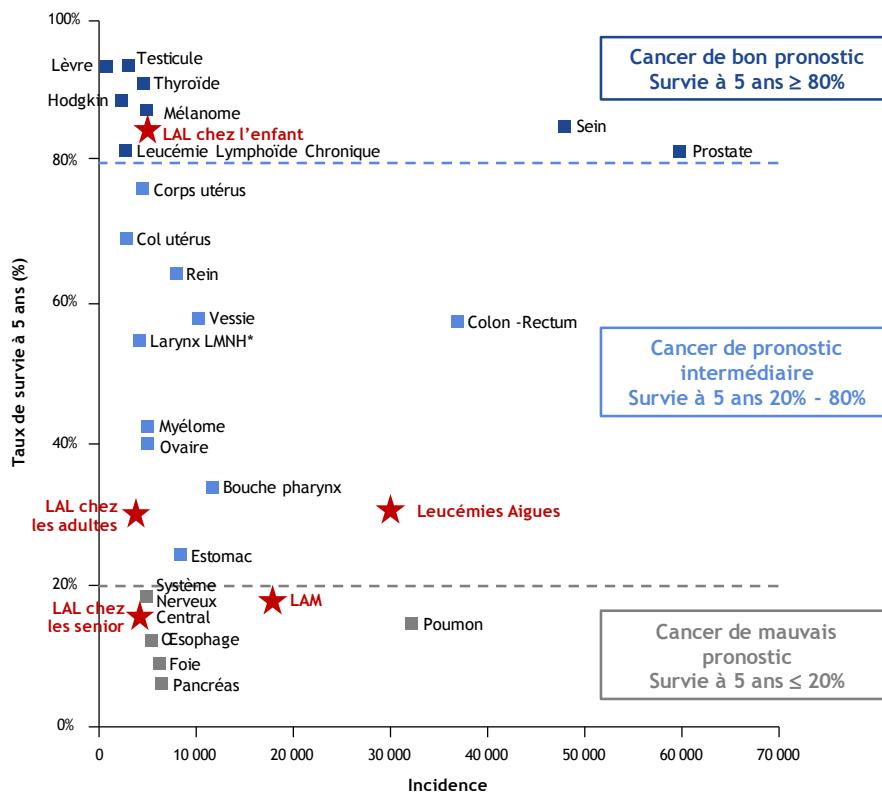
6.3.3 Un taux de survie à 5 ans faible pour les adultes et les seniors

Grâce au développement de nouveaux médicaments et de nouvelles thérapies, le pronostic pour certains de ces cancers s'est considérablement amélioré, tels que pour le cancer du sein, de la prostate, la LAL chez les enfants ou de la thyroïde. Il reste encore un grand nombre de cancers pour lesquels le pronostic est mauvais, tel que le cancer du pancréas, du

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

foie, de l'œsophage ou encore du poumon. Parmi les cancers avec les pronostics les plus défavorables figurent la LAL et la LAM chez les adultes et chez les seniors.

Principaux cancers en fonction de l'incidence et du taux de survie à 5 ans en Europe



* LMNH : Lymphome malin non Hodgkinien

Source : INCA 2012 & ERYTECH

Les taux de survie à 5 ans dans la LAL varient considérablement entre les sujets jeunes (enfants et jeunes adultes), qui obtiennent aujourd’hui une survie à 5 ans d’environ 90%¹, et les sujets plus âgés (adultes et seniors), pour lesquels la survie à 5 ans est faible (10 à 30 %).

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

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

Dans la LAM, faute de traitement efficace, le taux de survie à 5 ans est estimé à 23% et de l'ordre de 13%² pour les patients de plus de 50 ans atteints de LAM.

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

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

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

Des protocoles de traitements pour la LAL sont clairement établis dans tous les pays européens et aux Etats-Unis en fonction de l'âge du patient, de ses antécédents médicaux et des caractéristiques précises de la maladie. Dans la LAM,

¹ Source : Cancer Statistics Review 1975–2005

² Source: SEER (2004 data; US)

en dépit d'une approche générale semblable, les protocoles de traitement peuvent différer sensiblement d'un pays à l'autre et peuvent évoluer également en fonction des avancées cliniques ou scientifiques.

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

- *Induction:* Cette étape nécessite un ou plusieurs mois de traitement et repose sur l'administration d'une chimiothérapie à base de plusieurs médicaments dont l'objectif est d'obtenir une rémission, c'est-à-dire la disparition des signes de la maladie.
- *Consolidation:* Cette phase comporte des chimiothérapies administrées sur plusieurs jours à plus d'un mois et de façon répétée, afin de prévenir la survenue d'une rechute. En fonction de l'efficacité du traitement, des caractéristiques de la maladie et de l'âge du patient, une greffe de cellules souches hématopoïétiques peut être nécessaire.
- *Intensification différée:* Une chimiothérapie intensive peut être nécessaire pour un à deux mois supplémentaires. Cette phase aussi appelée réinduction, est une répétition du traitement d'induction initial environ 3 à 4 mois après l'induction de la rémission. L'intensification différée aide à prévenir la réapparition de la leucémie.
- *Entretien:* Ce traitement concerne les patients pour lesquels une greffe n'est pas envisagée. Il s'agit d'une chimiothérapie, essentiellement par voie orale, prise durant environ deux à trois ans.

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

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

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

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

L'introduction de la L-asparaginase dans le traitement standard des LAL remonte aux années 1970. Son utilisation a révolutionné les protocoles pédiatriques en améliorant les taux de rémission complète et la durée de celle-ci. Elle bénéficie d'un recul thérapeutique important tant sur son efficacité que sur sa tolérance¹

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

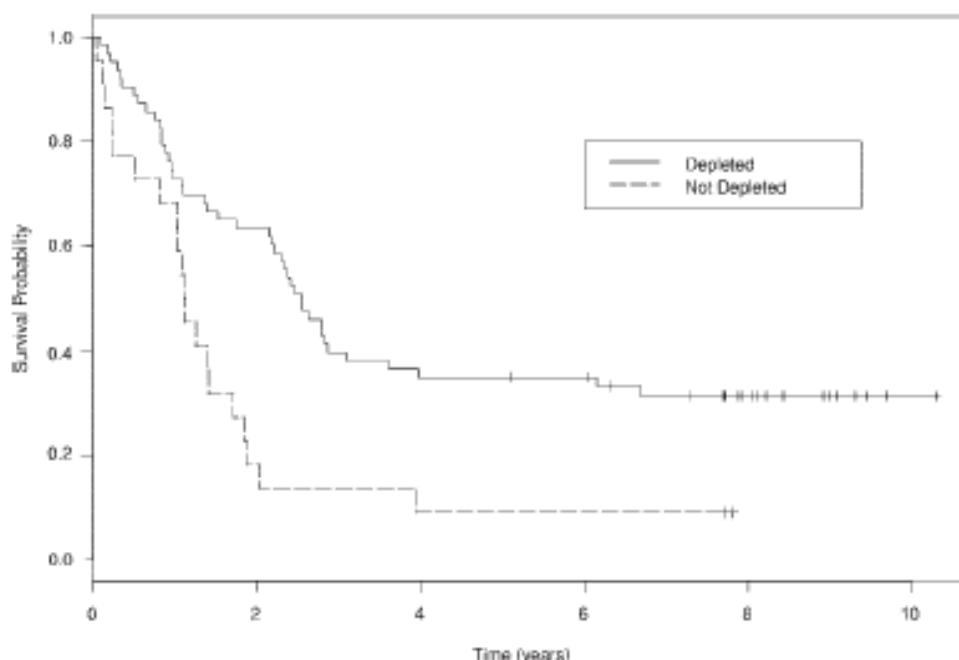
L'objectif des cliniciens est de mettre le patient en rémission complète de sa maladie (c'est-à-dire avec disparition des cellules tumorales) le plus longtemps possible. Leurs pratiques cliniques actuelles sont basées sur des schémas d'intense utilisation de la L-asparaginase (plus de doses, le plus tôt et le plus longtemps possible). En effet il a été démontré que plus la durée de privation en asparagine est longue, plus les chances de rémission complète et de son maintien augmentent et demeure durable².

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

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

² Silverman et al. Blood 2001

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



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

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

Comme l'illustre le schéma ci-après, la pertinence d'un traitement à base de L-asparaginase et son efficacité dans la LAM ont été démontrées. En 1988 une étude effectuée sur 195 patients atteints de la LAM démontrait l'efficacité de la L-asparaginase¹ en complément du traitement de référence à base de cytarabine.

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

Taux de rémission complète chez l'adulte selon l'âge et la réaction au traitement (en rechute ou réfractaire)

Age	Réfractaire		Rechute	
	Forte dose de cytarabine et asparaginase	Forte dose de cytarabine	Forte dose de cytarabine et asparaginase	Forte dose de cytarabine
< 60 ans	54%	18%	37%	33%
> 60 ans	31%	0%	43%	21%

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

De plus, des expérimentations in vitro ont démontré l'efficacité de la L-asparaginase sur plus de 70% de plusieurs échantillons biologiques de différents sous-types de LAM (M0, M1, M4 and M5), comparables aux résultats obtenus sur des échantillons biologiques de LAL. On estime qu'environ 50%-60% des patients pourraient être répondeurs à un traitement L-asparaginase².

¹ Capizzi & White, The Yale Journal of Biology and Medicine, 1988

² Okada et al., Br J Haematology, 2003

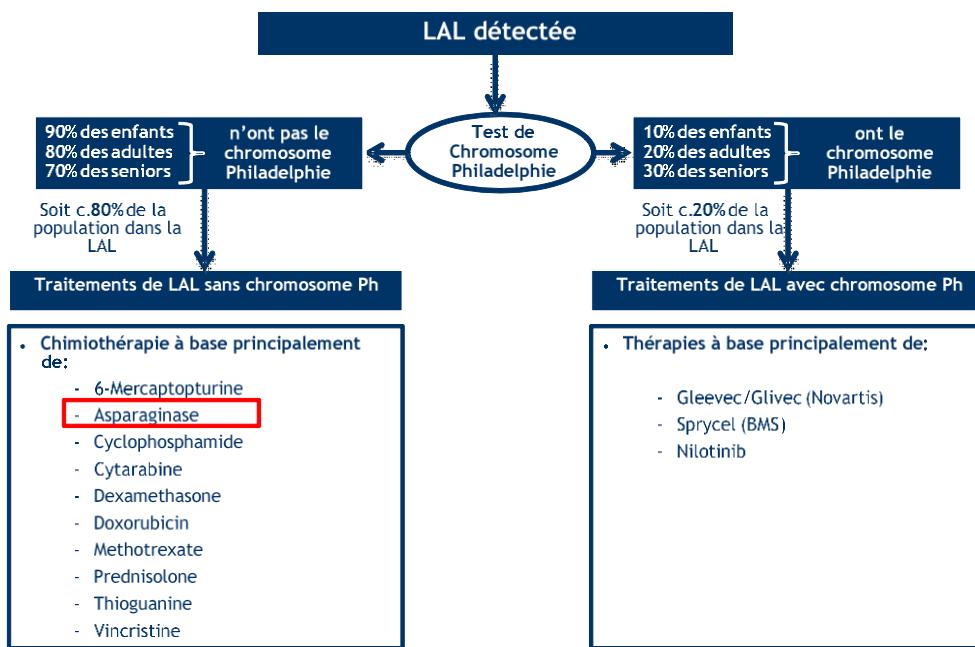
6.4.2.1 Le traitement de la LAL

Dans le cas de la LAL, le choix des médicaments intervenant dans les phases successives de chimiothérapie dépend d'une spécificité génétique, la présence ou non du chromosome Philadelphie. Cette anomalie est présente dans environ 10% des LAL de l'enfant et environ 20% à 40% des LAL de l'adulte. Sa fréquence augmente avec l'âge.

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

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

Traitements de la LAL en fonction du chromosome Philadelphie



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

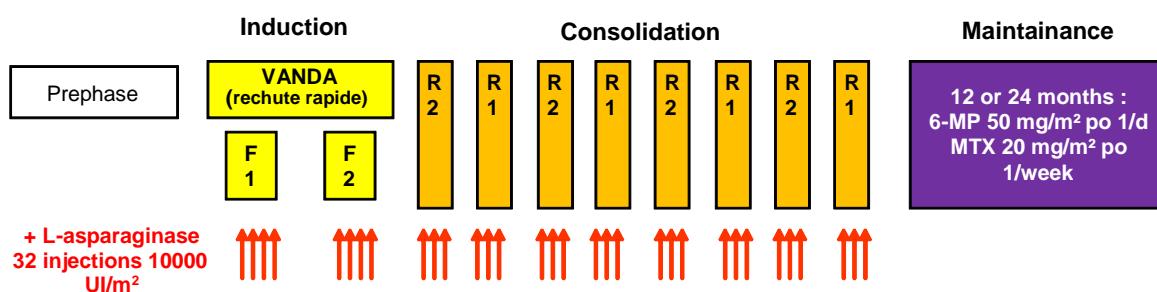
Aperçu des substances utilisées en chimiothérapie pour les patients atteints de LAL sans chromosome de Philadelphie dans le protocole COPRALL

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

La L-asparaginase est le seul médicament dans l'ensemble de ceux utilisés pour traiter la LAL sans chromosome de Philadelphie à avoir un effet sur l'asparagine et donc à avoir la capacité de priver les cellules tumorales de ce facteur de croissance démontré.

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

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



6.4.2.2 Le traitement de la LAM

La leucémie aiguë myéloblastique (LAM) est une forme de cancer qui atteint les cellules de la moelle osseuse produisant les éléments figurés du sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes). Sans traitement, elle est rapidement fatale, en raison des risques infectieux et hémorragiques. Elle est potentiellement curable par des cures de chimiothérapie intensive, et les risques de rechute sont moindres si une allogreffe de moelle peut être effectuée, mais au prix d'une mortalité liée à la greffe qui augmente avec l'âge. Les chances de rémission et les risques de rechute varient en fonction de l'âge et des anomalies du caryotype des cellules leucémiques.

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

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

La classification internationale FAB (Franco-Américano-Britannique) est le plus souvent utilisée et le tableau suivant présente la fréquence et les aspects particuliers de chacune.

Différentes catégories de LAM

Type de LAM	Aspects particulier	Fréquence
LAM0-M2	Myéloïde, de très peu différenciée à différenciée	50%
LAM3	Promyélocyttaire (fagots de Corps d'Auer), avec troubles de coagulation	10%
LAM4	Myélo-monocytaire : monocytes dystrophiques dans le sang, myéloblastes médullaires	25%
LAM5A et B	Monoblastes plus ou moins différenciées	fréquence de l'atteinte cutanée et gingivale) de 10%
LAM6	Erythroblastiques	4%
LAM7	Mégacaryocytaires	1%

La classification de M0 à M7 ne reflète pas la sévérité de la maladie. Le traitement est essentiellement le même pour tous les sous-types de leucémie sauf pour la LAM-M3 qui bénéficie d'un traitement efficace à base d'acide transrétiloïque.

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

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

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

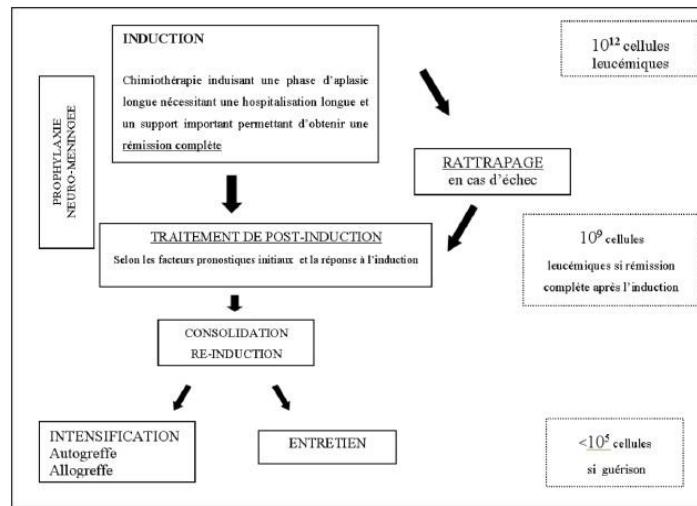
Chez la LAM de l'enfant, la stratégie thérapeutique après l'obtention d'une rémission complète est une allogreffe de moelle osseuse en présence d'un donneur intra-familial (75% de survie sans maladie à 5 ans) ou une intensification thérapeutique comportant de hautes doses de cytarabine et un traitement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

Chez les patients atteints de LAM de 18 à 60 ans, une chimiothérapie intensive peut être proposée avec plusieurs phases : une phase d'induction, une phase de consolidation et enfin un traitement de maintenance comportant soit une allogreffe de moelle, soit une autogreffe, soit d'autres cures de chimiothérapie.

- *L'induction.* Son objectif est d'obtenir une rémission. Le standard utilisé repose sur une infusion de cytarabine pendant 7 jours associé à une anthracycline (daunorubicin or idarubicin) pour 3 doses (« 7+3 »).
- *La consolidation.* Ce traitement vise à maintenir la rémission. Il consiste à administrer de fortes doses de chimiothérapie. Plusieurs cycles de consolidation sont habituellement nécessaires, justifiant de nouvelles hospitalisations plus ou moins longues. Le traitement consiste en de fortes doses de cytarabine (HiDAC) en cures répétées (1 à 4 cures) ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Dans ce dernier cas, il peut s'agir d'une greffe effectuée à partir d'un donneur (allogreffe) ou grâce à des cellules souches du patient lui-même qui sont recueillies à la fin du traitement de consolidation (autogreffe). Les cellules souches sont des cellules de la moelle osseuse (qui sont également présentes dans le sang placentaire) à partir desquelles sont produites toutes les cellules sanguines
- *L'intensification.* Ce type de traitement est proposé et adapté en fonction du risque de rechute de la leucémie et est variable d'un sujet à l'autre en vue d'obtenir une rémission prolongée et la guérison. Il repose soit sur plusieurs cures d'une chimiothérapie proche ou identique à celle administrée pendant la consolidation, soit sur une greffe de cellules souches hématopoïétiques. L'intensification ne peut être envisagée que chez les patients âgés de moins de 60-70 ans car, au-delà de cet âge, l'organisme n'est plus en mesure de supporter les effets indésirables de ce type de traitement.

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

Approche de traitement de la LAM



Chez les patients au-dessus de 60 ans, il n'y a pas de traitement de référence. Les traitements de chimiothérapie intensifs ne peuvent pas être proposés et les allogreffes de moelle conventionnelle ne sont pas possibles. Le traitement d'induction va consister en un traitement voisin de celui du sujet jeune mais avec réduction de la posologie de la cytarabine. Le traitement de post-induction peut comporter une séquence de cytarabine à forte dose si l'état physiologique du patient l'y autorise. Elle est comme chez le sujet jeune associée à une anthracycline différente de celle utilisée à l'induction, la novantrone ou l'utilisation d'un autre intercalant telle l'amsacrine. Les facteurs de croissance hématopoïétique pourraient réduire la toxicité du traitement. Le traitement de maintenance suit la réalisation du traitement de consolidation. Ces patients non éligibles à une chimiothérapie intensive peuvent aussi se voir proposer des soins de support par transfusions, agents anti-infectieux et chimiothérapie palliative, l'objectif étant la qualité de vie, et/ou la participation à un essai clinique.

Principes des protocoles de traitement dans la LAM

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

Comme les lymphoblastes dans le cas de la LAL, la plupart des myéloblastes ont besoin de l'asparagine circulante pour croître et se multiplier. Le rationnel médical d'utilisation de la L-asparaginase dans la LAM est donc identique.

La L-asparaginase est utilisée dans certains protocoles de traitements pédiatriques : par exemple, en France dans le protocole ELAM 02, aux USA dans les protocoles COG ou St Jude, ou au Canada où elle bénéficie d'une AMM. Néanmoins, son profil de toxicité empêche son utilisation courante chez les enfants fragiles et surtout chez les patients adultes où elle n'est quasiment pas utilisée.

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

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

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

Les effets toxiques graves de la L-asparaginase incluent :

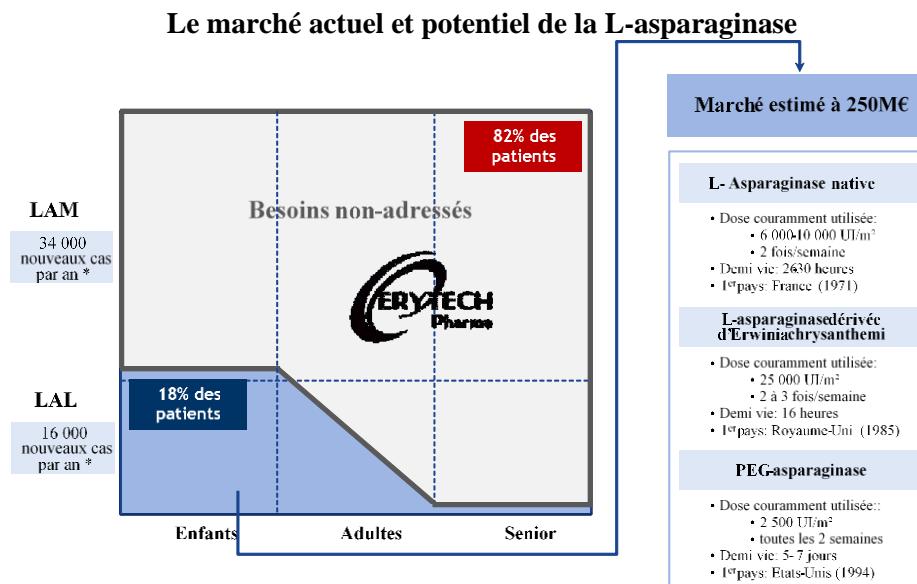
- Des réactions d'allergies, y inclus des chocs anaphylactiques, et hypersensibilité.
- Une diminution des facteurs de coagulations. Les problèmes de coagulation peuvent être responsables de thromboses sévères ou d'hémorragies. La L-asparaginase interfère avec la production par le foie à la fois de protéines procoagulantes et anticoagulantes.
- Une toxicité pancréatique avec pancréatite aiguë et diabète. La pancréatite aiguë se voit dans moins de 15 % des cas, mais peut parfois progresser vers une pancréatite hémorragique ou nécrotique généralement fatale.
- Une atteinte du foie avec une élévation des enzymes hépatiques qui nécessite une surveillance régulière.
- Des atteintes cérébrales se traduisant par un état de confusion voire un coma franc.

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

Les patients atteints de LAL en rechute représentent environ 15% des enfants atteints de la maladie et 40% des adultes (soit au total environ 20% de ces groupes de patients) présentent un risque avéré de grave intolérance.

6.4.4 Le marché actuel de la L-asparaginase

ERYTECH estime que le marché actuel des différentes formes d'asparaginase est d'environ 250 millions d'euros¹ pour l'Europe et les Etats-Unis et que moins de 20% des patients atteints de leucémies aigües sont traités avec de l'asparaginase. Le marché potentiel des autres patients, incluant les patients adultes et seniors atteints de LAL et tous les patients atteints de LAM, n'est pas exploité et pourrait représenter plus d'un milliard d'Euros.



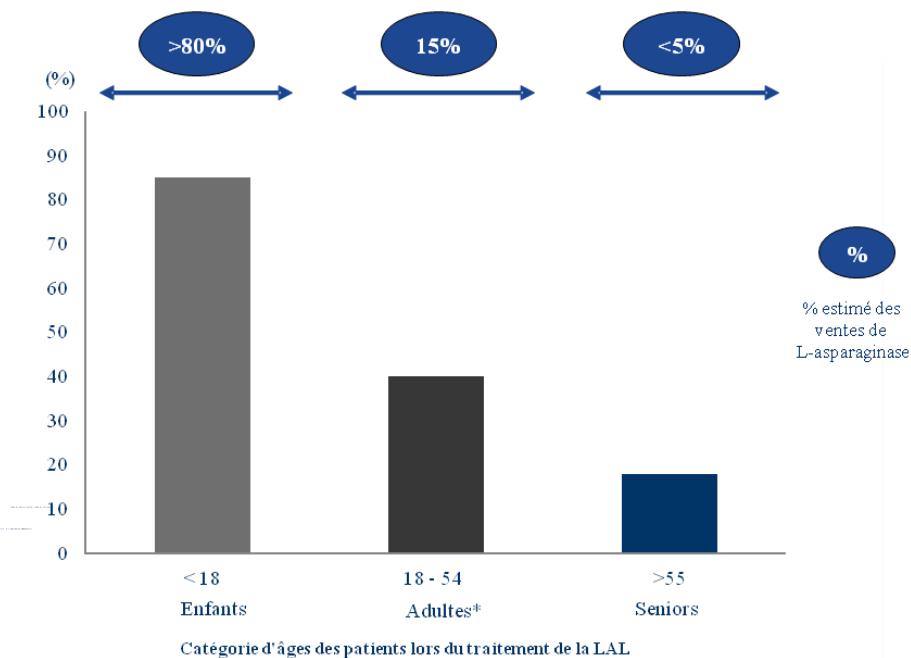
* Europe et Etats-Unis

Source : Société

¹ Source: Jazz Pharmaceuticals et Erytech

Le schéma ci-dessous montre que plus de 80% des ventes actuelles de L-asparaginase est réalisé chez les enfants atteints de LAL et environ 15% chez l'adulte et principalement les jeunes adultes (moins de 40 ans) atteints de LAL et capables encore de le tolérer. En revanche, les patients plus âgés ne sont que marginalement traités avec la L-asparaginase.

Utilisation de la L-asparaginase dans la LAL par catégorie d'âge



* le taux de survie 5 ans après diagnostic varie en fonction de l'âge du patient. A titre d'exemple, les patients ayant moins de 29 ans ont un taux de survie à 5 ans de 54% et les patients de 30 à 54 ans présentent un taux de survie à 5 ans de 28%.

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

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

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

- **L-asparaginase native**

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

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

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

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

- **PEG-asparaginase**

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

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

La seule forme de PEG-asparaginase autorisée sur le marché est l'Oncaspar®. Ce médicament injectable est enregistré aux Etats-Unis, en Allemagne et en Pologne et est disponible dans certains autres pays sous des autorisations d'exception. Il a été développé par Enzon, société rachetée par Sigma Tau en novembre 2009. Oncaspar® était auparavant distribué en Europe par medac ; Sigma Tau en a repris la commercialisation directe en août 2012.

ERYTECH estime qu'environ un tiers des ventes actuelles de L-asparaginase sont liées à l'usage de la PEG-asparaginase.

- **L-asparaginase dérivée d'*Erwinia chrysanthemi***

La L-asparaginase produite par la bactérie *E. chrysanthemi* est commercialisée par Jazz Pharmaceuticals (précédemment par EUSA Pharma) en Europe et aux Etats-Unis sous les marques Erwinase® et Erwinaze® respectivement. Le produit est présent dans certains pays d'Europe depuis 1985 et aux Etats-Unis où il a été à nouveau autorisé en novembre 2011.

Le chiffre d'affaires au niveau monde de l'Erwinase® publié par Jazz Pharmaceuticals pour l'année 2014 est de 199.7 M\$.

Ce produit est positionné en traitement de deuxième intention en cas de réactions d'hypersensibilité avec la L-asparaginase dérivée d'*E. coli* (soit la forme native soit la forme pegylée). Les réactions immunitaires (allergies et anticorps) qu'un patient développe contre la forme produite en *E. coli* sont spécifiques à celle-ci et ne ciblent pas la L-asparaginase dérivée d'*Erwinia chrysanthemi*. Néanmoins le traitement à base d'Erwinase® peut lui-même générer une réaction immune spécifique avec développement d'anticorps anti-Erwinase.

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

Le tableau suivant illustre l'utilisation de chacune des L-asparaginase en fonction des catégories de patients. Dans la LAL, la stratégie des cliniciens au fil du temps a été de tenter d'adapter à des sujets plus âgés (adolescents et jeunes adultes) les protocoles de traitements qui ont permis d'obtenir des taux de rémission élevés chez les enfants. Le traitement à base de L-asparaginase n'est pas utilisé pour les patients atteints de LAL au-delà d'environ 55 ans et les patients atteints de LAM trop fragiles pour pouvoir le recevoir.

Utilisation des traitements à base de L-asparaginase en fonction des leucémies aigues et des catégories de patients

		LAL						LAM			
		Enfants			Adultes			Senior			Toutes populations
		1ere ligne	2eme ligne	Rechute	1ere ligne	2eme ligne	Rechute	1ere ligne	2eme ligne	Rechute	
-	Native	✓	✗	✗	✓	✗	✗				
	PEG	✓✓	✓✓	✓	✓✓	✓✓	✓				✗
	Erwinia chrysanthemi	✗	✓✓	✗	✗	✓	✗				✗
-	Native	✗	✗	✗	✗	✗	✗				
	PEG	✓✓	✓✓	✓	✓✓	✓✓	✓				✗
	Erwinia chrysanthemi	✗	✓✓	✗	✗	✗	✗				✗

✓✓ Fortement utilisé

✓ Faiblement utilisé

✗ Non utilisé

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

- medac, société allemande basée à Hambourg, développe une L-asparaginase recombinante. Celle-ci est en phase d'enregistrement en Europe. Les résultats de Phases II et III ont montré une efficacité, une durée de vie et un profil d'effets secondaires tout à fait similaires à la L-asparaginase native¹.
- medac développe également une forme pegylée actuellement en Phase I.
- Jazz Pharmaceuticals développe une forme recombinante pegylée de son Erwinia L-asparaginase actuellement en Phase I.

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

- En juin 2012, Jazz Pharmaceuticals a acquis EUSA pour 650 M\$ en cash plus 50 M\$ de complément de prix basé sur certains les objectifs de ventes différé. La transaction valorise EUSA à environ 3x les ventes attendues par la société pour 2013 (210M\$ à 230M\$). Erwinaze® est le principal produit d'EUSA représentant environ deux tiers des ventes (ca 125M\$ attendus au moment de l'acquisition ; 131.9 M\$ réalisés en 2012, l'année après l'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis ; 200 M\$ réalisés en 2014).
- En novembre 2009, Sigma Tau a acquis l'activité médicament de spécialités d'Enzon pour 300 M\$ plus un complément de prix jusqu'à 27 M\$ conditionnel à l'atteinte de certains objectifs. Cette activité comprenait 4 médicaments commercialisés, Oncaspar®, Adagen®, DepoCyt®, et Abelcet® ainsi qu'un site aux Etats Unis. Ces 4 produits ont totalisé des ventes de 116,5 M\$ en 2009 dont 52,4 M\$ pour Oncaspar®.
- En mars 2007, EUSA a acquis pour 110 M€ la société française OPI, spécialisée dans des maladies rares et orphelines. OPI possédait un portefeuille de produits de spécialité comprenant Kidrolase® (L-asparaginase dérivée d'Escherichia coli) et Erwinase® (crisantaspase, L-asparaginase dérivée d'Erwinia chrysanthemi) ainsi que des anticorps monoclonaux à divers stades de développement préclinique et clinique. OPI a enregistré un chiffre d'affaires de 18 M€ en 2006 et était bénéficiaire pour la seconde année consécutive.

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

- Amgen développe blinatumomab, produit en développement racheté avec la société Micromet en janvier 2012, dans une sous-catégorie de LAL dite de lignée B. Ce candidat médicament est en Phase 2 chez les adultes atteints

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

de LAL de lignée B en rechute ou réfractaires aux traitements existants, en Phase 2 chez les patients adultes avec un taux résiduel minimal de précurseurs – B dans la LAL, en Phase 1/2 pour les patients pédiatriques atteints de LAL de lignée B en rechute ou réfractaires, et en Phase 1/2 chez les patients adultes en rechute ou réfractaires atteints de Lymphome diffus à grandes cellules B. Blinatumab a reçu le statut de médicaments dans diverses indications dont la LAL en Europe et aux Etats-Unis.

- Pfizer développe inotuzumab ozogamicin dans la LAL dite de lignée B. Le candidat médicament est actuellement en phase 3 chez les patients atteints de LAL de lignée B en rechute ou réfractaires aux traitements existants, et en phase 1/2 chez les patients senior dans la LAL de lignée B. Inotuzumab ozogamicin a reçu le statut de médicament orphelin dans la LAL aux Etats-Unis par la FDA.
 - Marquibo®, une nouvelle formulation de Vincristine, développée par la société américaine Talon Therapeutics a été approuvé aux US en 2012. La vincristine est un produit complémentaire à GRASPA®. Talon a été racheté par Spectrum Pharmaceuticals en 2013.
 - Des nouvelles approches sur base de Cellules T modifiés en développement par des sociétés comme Juno Therapeutics et Novartis ont montré des résultats prometteurs de Phase I.
- ERYTECH estime que ces produits peuvent être complémentaires avec GRASPA®.

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

Constatant un réel besoin pour un nouveau médicament à base de L-asparaginase, ERYTECH a développé le produit ERY-ASP/GRASPA®. ERY-ASP/GRASPA® consiste en une L-asparaginase encapsulée dans un globule rouge. L'encapsulation permet à la L-asparaginase de détruire l'asparagine à l'intérieur du globule rouge, tout en évitant les réactions allergiques et en réduisant les autres effets secondaires. ERY-ASP/GRASPA® offre une efficacité thérapeutique prolongée par rapport aux autres formes et un profil de tolérance considérablement amélioré, permettant de traiter les patients fragiles.

ERYTECH a conduit 5 essais cliniques depuis 2006, dont 4 dans la LAL, pour établir l'efficacité et la sécurité d'emploi de ERY-ASP/GRASPA®. Le tableau suivant résume les principales conclusions de ces études dans la LAL. Les résultats de l'étude de Phase I dans le cancer du pancréas sont présentés dans la section 3.4.6 sur les tumeurs solides.

Présentation synthétique des données cliniques dans la LAL

Indication	Etude	N	Etat	Principales conclusions
LAL enfants et adultes en rechute	Phase I/II	24	Terminée	GRASPA® est bien toléré même à la dose la plus élevée et démontre une déplétion équivalente jusqu'à 8 injections de Kidrolase®
	Phase II/III	80	Terminé	Objectifs primaires atteints et objectifs secondaires confirmant un profil favorable d'efficacité clinique de GRASPA®, L'étude montre aussi des résultats favorables chez les patients avec des antécédents d'allergies à la L-asparaginase
LAL patients >55 ans	Phase II	30	Terminée	GRASPA® est bien toléré dans cette population très fragile et a démontré un taux de rémission d'environ 70%

Sur la base des études cliniques réalisées ou en cours, ERYTECH estime être en mesure de déposer une demande d'AMM par la procédure centralisée pour l'Europe en 2015 pour la LAL.

Dans l'intervalle, ERYTECH a lancé une étude d'Expanded Access Program (EAP) traitant des patients qui sont allergiques à toutes formes d'asparaginase actuelles dont le 1^{er} DSMB a recommandé la poursuite du recrutement des patients dans le programme, sans modifications de l'étude

L'agence Européenne du Médicament (EMA) et la American Food and Drug Administration (FDA) ont accordé le statut de médicament orphelin à ERY-ASP/GRASPA® dans la LAL lui offrant une exclusivité de commercialisation postérieure à l'obtention de l'AMM sur le produit pendant de 7 et 10 ans, respectivement aux Etats-Unis et en Europe.

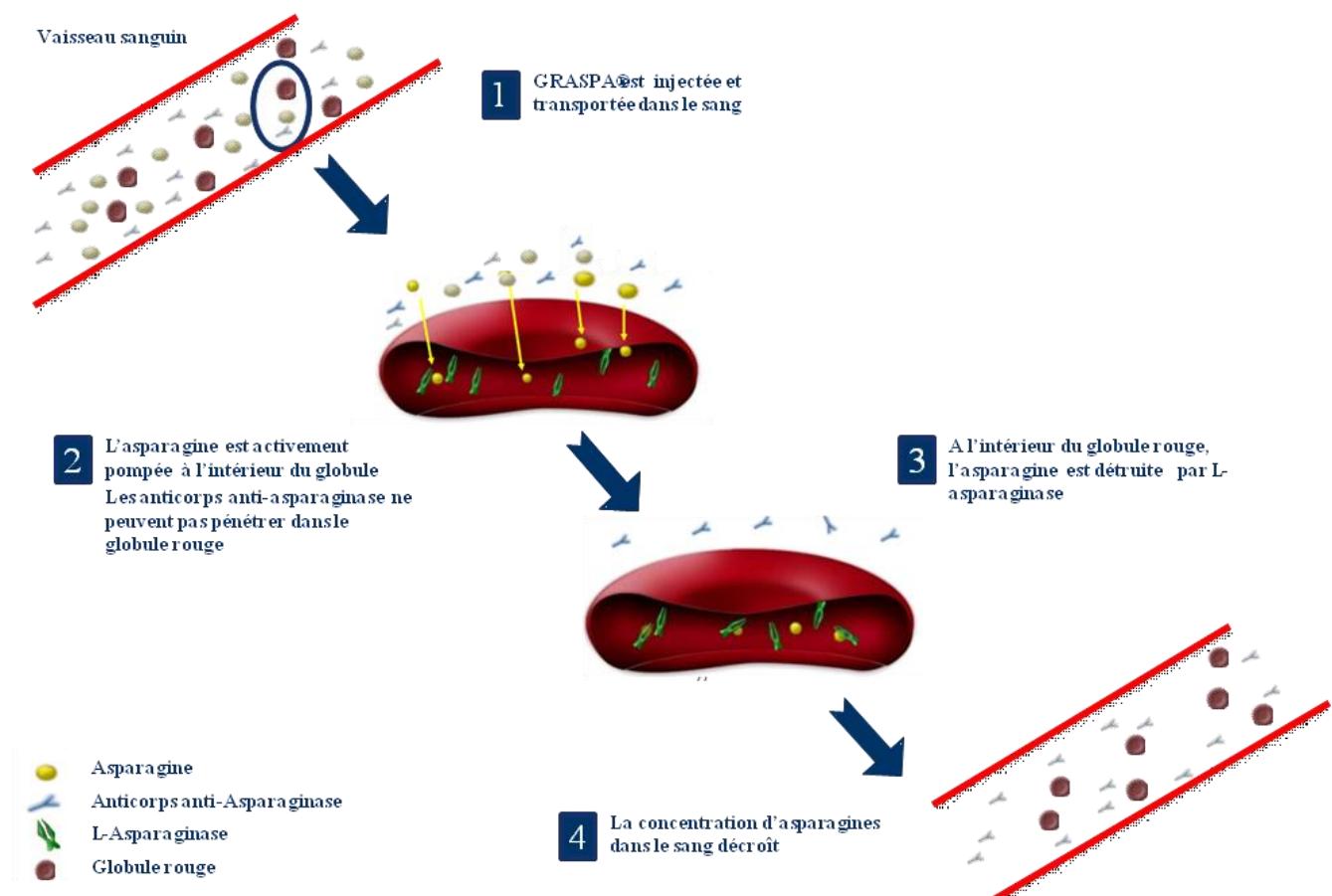
6.5.1 Une L-asparaginase encapsulée pour une efficacité et une sécurité d'emploi améliorées

ERY-ASP/GRASPA® consiste en l'encapsulation de l'enzyme L-asparaginase. La membrane du globule rouge protège la L-asparaginase des anticorps présents dans le sang du patients et qui seraient susceptibles de diminuer sensiblement voire de neutraliser complètement l'activité enzymatique ou d'entraîner une réaction d'hypersensibilité. De ce fait, la L-asparaginase demeure active au sein du globule rouge sans susciter de réactions immunitaires ou allergiques chez le patient. L'enzyme peut rester active et efficace dans le globule rouge aussi longtemps que ce dernier est en circulation dans le sang et il a été démontré que le procédé d'encapsulation ne modifie pas significativement la durée de vie du globule rouge (29 jours en moyenne).

L'encapsulation de la L-asparaginase permet donc non seulement d'améliorer de manière importante le profil de tolérance du médicament mais également de préserver l'efficacité thérapeutique de l'enzyme sur une durée longue par rapport à l'administration directe de celle-ci au patient. Pour cette raison, ERY-ASP/GRASPA® pourra être administré aux patients fragiles qui ne peuvent recevoir les formes actuelles de L-asparaginase et offrir à tous les patients un traitement efficace avec moins d'injections et moins d'effets secondaires.

Comme l'illustre le schéma suivant, l'asparagine est un acide aminé qui entre naturellement dans le globule rouge et la technologie d'ERYTECH n'interfère pas avec ce mécanisme naturel¹. L'enzyme encapsulée dans le globule, la L-asparaginase, peut alors dégrader l'asparagine en acide L-aspartique et ammoniac. La concentration d'asparagine dans le sang du patient diminue et les cellules leucémiques et cancéreuses sont privées de l'asparagine qui leur est nécessaire pour vivre, croître et se développer.

Mode d'action



¹ Ataullakhanov 1985

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

Programme de développement clinique dans les leucémies aigües

Au 20 avril 2015 :

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

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

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

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

Protocole de l'étude :

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

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

Résultats :

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

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

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

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

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

Source : Domenech e.a, BJH 2010

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

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

Protocole de l'étude :

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

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

Résultats de l'étude :

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

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

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

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

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

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

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

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

Les objectifs primaires atteints sont les suivants :

- Réduction statistiquement significative des réactions allergiques : aucun des 26 (0%) patients traités au GRASPA® n'a eu de réaction allergique contre 12 patients sur 28 (43%) traités à la L-asparaginase native dans le groupe contrôle ($p<0,001$).
- Augmentation statistiquement significative de la durée de l'activité de l'asparaginase circulante : dans le groupe GRASPA®, les niveaux d'asparaginase ont été maintenus au-dessus de 100 UI/l pendant 20.5 jours en moyenne, avec au plus 2 injections au cours du premier mois de traitement (phase d'induction) contre 9.6 jours dans le groupe contrôle ($p<0,001$).

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

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

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

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

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

	Bras randomisés		Bras HypSen	
	ERY001	L-ASP	ERY001	
	N=26	N=28	N=26	
Objectifs primaires				
Durée avec l'activité asparaginase >100UI/l (jours)*	20,5±5,2	9,4±7,4	p<0,001	18,6±6,3
Hypersensibilité à l'asparaginase				
Tous grades	0 (0%)	12 (43%)		3 (12%)
Grade≥3	0 (0%)	7 (25%)	p<0,001	0 (0%)

Principaux objectifs secondaires

Rémission Complète**	17 (65%)	11 (39%)	p<0.05	14 (54%)
MRD <10 ⁻³ **	9 (35%)	7 (25%)		6 (23%)
Overall Survival à 6 mois	92,3%	78,6%		73,1%
Overall Survival à 12 mois	76,9%	67,9%		50,0%
Event Free Survival à 6 mois	75,7%	60,7%		60,4%
Event Free Survival à 12 mois	64,9%	48,6%		50,3%

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

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

La présentation avait pour intitulé :

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

GRASPIVOTALL est une étude contrôlée, randomisée et multicentrique de phase II/III comparant GRASPA® (code de développement : ERY001) avec la L-asparaginase native (L-ASP) chez des enfants et des adultes atteints de LAL en rechute ou réfractaires. Les premiers résultats positifs de l'étude avaient été publiés à la fin de l'année dernière, démontrant que les deux objectifs principaux avaient été atteints.

Les principales conclusions de l'étude sont les suivantes :

- GRASPA, associé à la chimiothérapie, a démontré le maintien d'une activité de l'asparaginase plus longue qu'avec la L-ASP, pour le traitement des patients atteints de LAL. La durée de l'activité de l'asparaginase supérieure à 100 IU/l était de 20,5 jours dans le groupe GRASPA contre 9,4 jours dans le bras contrôle L-ASP (p<0,001).

- GRASPA a démontré une réduction significative du risque de réaction d'hypersensibilité par rapport à la L-ASP. Il n'a pas été observé de réactions d'hypersensibilité d'aucune sorte dans le groupe de traitement GRASPA, contre 46 % dans le bras contrôle L-ASP ($p<0,001$).
- L'activité prolongée de l'asparaginase a entraîné une amélioration du taux de rémission complète. 65% des patients du groupe GRASPA étaient ainsi en rémission complète après la phase d'induction, contre 39% des patients du bras contrôle ($p=0,026$).
- Le traitement a été généralement bien toléré, avec un risque faible d'incidents majeurs tels que les troubles de la coagulation (35 % contre 82 %¹), les toxicités pancréatiques (27 % contre 50 %²¹) et les toxicités hépatiques (19 % contre 43 %²¹).
- Le profil d'innocuité et d'efficacité favorable de GRASPA offre des options alternatives efficaces pour les patients qui ont précédemment été traités par l'asparaginase, notamment ceux qui ont déjà développé une hypersensibilité aux asparaginases dérivées d'*E.Coli*.
- La session plénière a été agréablement clôturée par le commentateur qui a conclu en considérant GRASPA comme « une avancée ». Le commentateur a notamment pour rôle d'apporter à la communauté médicale de l'oncologie une critique constructive sur les recherches, les questions abordées, les résultats présentés ou sur la capacité des publications à ouvrir de nouvelles perspectives dans ce domaine médical.

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

Une étude clinique multicentrique de Phase IIb est actuellement en cours chez des patients âgés de plus de 65 ans atteints de LAM, nouvellement diagnostiqués, âgé de plus de 65 ans et inapte à recevoir une chimiothérapie intensive. De façon générale, la L-asparaginase n'est que très peu utilisée dans cette indication. Même si l'efficacité de ce traitement a été démontrée pour la LAM, les risques d'effets secondaires sur cette population fragile de patients souvent âgés sont trop importants pour en justifier l'administration. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité de GRASPA® lorsqu'il est ajouté au produit de référence (cytarabine à de faibles doses). Pour cela la survie sans progression sera analysée entre des patients ayant reçu GRASPA® en combinaison avec des faibles doses de cytarabine, avec des patients n'ayant reçu que de faibles doses de cytarabine. Cette étude prévoit de recruter 123 patients dont 2/3 seront traités sous GRASPA®. Le protocole de l'étude prévoit un suivi des patients de 24 mois, une analyse sur les 30 et 60 premiers patients afin d'analyser la tolérance par un « Data Safety Monitoring Board »(DSMB) et une troisième analyse intérimaire lorsque soixante patients auront eu une progression de leur maladie.

La première analyse du DSMB a été effectuée en novembre 2013 et la deuxième en août 2014. Le comité d'experts indépendants a rendu deux fois un avis favorable quant à la poursuite de cet essai clinique après évaluation de la tolérance du produit chez les 30 et 60 premiers patients traités. Les résultats à un an de l'étude sont attendus pour le premier semestre de l'année 2017.

Le 31 mai 2015, la Société a présenté un poster sur le design de l'étude de phase IIb en cours dans la leucémie aiguë myéloïde, intitulée :

« GRASPA-AML 2012-01 study: A multicenter, open, randomized Phase 2b trial evaluating ERY001 (L-asparaginase encapsulated in red blood cells) plus low-dose cytarabine vs low-dose cytarabine alone, in treatment with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) elderly patients, unfit for intensive chemotherapy »

L'étude GRASPA-AML a été lancée mi-2013. Le 1^{er} juin 2015, près des trois quarts des 123 patients qui doivent être recrutés dans l'étude ont été traités. Deux revues ont été réalisées par le DSMB (comité d'experts indépendants) sur 30 et 60 patients respectivement. Une troisième revue du DSMB, assortie d'une analyse de futilité était initialement prévue lorsque 60 patients auraient connu un incident (progression de la maladie ou décès). Les 60 incidents ont récemment été atteints, c'est à dire plus tard que prévu. Compte tenu du stade désormais très avancé du recrutement des patients de l'étude, et pour conserver de la puissance statistique pour l'analyse finale de l'étude (limite ‘ α -spending’), il a été décidé de ne pas effectuer d'analyse de futilité. Les analyses de futilité sont généralement réalisées au début d'une étude pour éviter un traitement inutile des patients et des coûts pour l'entreprise menant l'étude. Une étude des données de tolérance reste toutefois prévue, dont les résultats sont attendus vers la fin du troisième trimestre 2015. Le recrutement complet de l'étude devrait quant à lui être achevé d'ici à la fin de l'année.

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

6.5.3 Obtention du statut de médicament orphelin et ses avantages

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

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

L'EMA et la FDA ont accordé le statut de médicament orphelin («Orphan Drug Designation») à ERY-ASP/GRASPA® dans la LAL , la LAM et le cancer du pancréas.

6.5.4 Mise sur le marché de GRASPA®

Sur la base des résultats de l'étude clinique de phase II/III chez l'adulte et l'enfant en rechute dans la LAL, et en s'appuyant sur les études précédentes, ERYTECH sera en mesure de déposer une demande d'AMM par la procédure centralisée européenne en 2015.

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

Calendrier indicatif

LAL : Résultats de la Phase II/III chez le patient adulte ou enfant en rechute	Q3 2014
LAL : Soumission du dossier de demande d'AMM à l'EMA	2015
LAL : AMM européenne par la procédure centralisée	2016
LAM : Résultats à un an de l'étude de Phase IIb	S1 2017

6.5.5 Positionnement de GRASPA® sur le marché

GRASPA® sera commercialisé par Orphan Europe (Groupe Recordati) dans 38 pays européens et par le Groupe Teva en Israël. Le positionnement du produit comme la stratégie de commercialisation seront établis en concertation avec ERYTECH.

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

Sur la base des avantages que GRASPA® pourrait présenter par rapport aux autres formes de L-asparaginase et des besoins médicaux non satisfaits, ERYTECH estime que GRASPA® pourrait potentiellement être le traitement à base de L-asparaginase privilégié pour un patient atteint de LAL sur 3 soit environ 5 000 nouveaux patients diagnostiqués par an (3 000 en Europe et 2 000 aux Etats-Unis).

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

pouvoir utiliser la L-asparaginase dans le traitement de la LAM et ERYTECH entend répondre à cette demande avec GRASPA®. La cible prioritaire de GRASPA® dans la LAM représente plus de 11 000 patients atteints de LAM (soit plus d'un tiers des nouveaux cas par an en Europe et aux Etats-Unis). Il s'agit des patients dont le type de LAM est particulièrement sensible à l'élimination de l'asparagine (environ 70%) et dont l'état de santé général est particulièrement fragile (environ 2 patients sur 3).

Le tableau suivant illustre les coûts de traitement associés aux principaux médicaments à base de L-asparaginase actuellement commercialisés pour un cycle de chimiothérapie (environ 1 mois) – sachant qu'un même patient en nécessite généralement plusieurs. En tenant compte du caractère innovant de GRASPA®, de sa valeur médicale et de son positionnement cible dans le traitement des leucémies aigües, ERYTECH estime pouvoir viser un positionnement prix similaire à celui d'Erwinase®. Il est rappelé que le prix et le remboursement de GRASPA® devront être déterminés selon les pratiques et règlementations en vigueur dans les différents pays et que les politiques de santé et de déremboursement des médicaments sont amenées à évoluer vers plus de rigueur.

Le coût de traitement estimé des principaux médicaments à base de L-asparaginase

Produit	Cycle d'un mois de traitement	
	Injections	Coût
Oncaspar®	2	Prix Europe: 2 400 – 4 800 euros Prix US ¹ : 11 200 – 23 000 \$
Erwinase®	12	Prix Europe: 17 000 – 42 000 euros Prix US ⁷ : 86 400 – 216 000 \$

Source: ERYTECH

¹ Based on the last price per vial

6.6 Commercialisation de GRASPA® en Europe et en Israël

ERYTECH a conclu deux accords de partenariats majeurs pour la commercialisation de GRASPA® dans 38 pays européens avec Orphan Europe (Groupe Recordati) et en Israël avec le Groupe Teva. Grâce au caractère innovant de GRASPA®, sa capacité à répondre à des besoins médicaux non satisfaits et de son avancé dans le développement clinique, ERYTECH a été en mesure d'obtenir des termes favorables, en particulier en matière de partage des profits futurs. Ces deux partenaires disposent de capacités commerciales reconnues et pourront promouvoir efficacement GRASPA® sur leurs territoires respectifs.

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

Partenariat européen avec Orphan Europe (groupe Recordati) pour la commercialisation en Europe :

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

Orphan Europe possède un portefeuille de médicaments orphelins déjà sur le marché dans différent domaines tels que la néonatalogie, la pédiatrie, les troubles métaboliques. Orphan Europe est un acteur de premier plan dans le domaine des maladies orphelines et possède l'expertise médicale, clinique, règlementaire et commerciale pour mettre sur le marché et commercialiser efficacement GRASPA® en Europe. Orphan Europe est une activité stratégique pour Recordati qui avait acquis cette société en 2007 pour 135 M€ et l'a renforcé avec l'acquisition pour 100 M\$ d'un portefeuille de médicaments aux Etats-Unis dans les maladies rares et orphelines.

Orphan Europe commercialisera GRASPA® dans 38 pays d'Europe, dont tous les pays de l'Union Européenne dans le traitement de la LAL et de la LAM. Les parties ont la possibilité de discuter l'extension de cet accord à d'autres territoires périphériques à l'Europe et à d'autres indications.

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

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

Séparément, une autre société du groupe Recordati a souscrit des obligations qui ont été converties en une participation au capital d'ERYTECH pour une valeur de 5 M€ à l'occasion de l'IPO en Avril 2013.

Partenariat avec le Groupe Teva pour la commercialisation en Israël :

Le 28 mars 2011, ERYTECH a signé un partenariat avec le Groupe Teva, un acteur mondial de l'industrie pharmaceutique basé en Israël, pour distribuer GRASPA® dans ce pays. Le Groupe Teva est un groupe pharmaceutique diversifié avec une stratégie forte dans les produits de spécialité innovants et en particulier dans les domaines thérapeutiques tels que le système nerveux central, le respiratoire, la santé féminine, l'oncologie et la douleur.

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

Autres partenariats envisagés pour d'autres pays :

ERYTECH conserve l'ensemble des droits pour ERY-ASP en dehors des 38 pays européens couverts par le partenariat avec Orphan Europe (Groupe Recordati) dans la LAL et la LAM et Israël avec le Groupe Teva pour la LAL. En particulier, ERYTECH possède la totalité des droits pour ERY-ASP aux Etats Unis et dans les autres indications comme, par exemple, les tumeurs solides.

ERYTECH a pour objectif de sécuriser des accords de distribution dans les pays périphériques à l'Europe et notamment les marchés tels que la Russie et la Turquie. Sur certains de ces pays, Orphan Europe (Groupe Recordati) bénéficie d'un droit de première négociation.

Processus industriel à l'échelle commerciale et un approvisionnement sécurisé

La Société dispose d'une unité de production d'une capacité suffisante pour couvrir les besoins du marché européen jusqu'à 2-3 ans après la première mise sur le marché. Cette unité répond aux plus hautes exigences de l'ANSM et bénéficie du statut « Etablissement Pharmaceutique Exploitant ».

La société a sécurisé son approvisionnement pour les principales matières premières nécessaires à la fabrication d'ERY-ASP/ GRASPA® :

La L-asparaginase : ERYTECH Pharma et medac ont signé deux accords exclusifs mondiaux de longue durée au terme desquels medac fournit à ERYTECH deux formes d'asparaginase qu'ERYTECH utilise pour la production d'ERY-ASP/GRASPA®, pour les essais cliniques comme pour la vente d'ERY-ASP/GRASPA®, dans les indications thérapeutiques définies par ERYTECH. Medac est une société pharmaceutique allemande basée à proximité d'Hambourg qui commercialise de la L-asparaginase ([voir également le Chapitre 22 du Document de référence](#)).

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

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

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

ERYTECH envisage de capitaliser sur les études cliniques déjà réalisées ou en cours en Europe et de répliquer le développement clinique d'ERY-ASP aux Etats-Unis. Le 21 mars 2013, ERYTECH a obtenu l'autorisation de la FDA (Investigational New Drug ou IND) de débuter une étude clinique de Phase Ib dans la LAL et a commencé à recruter ses premiers patients au troisième trimestre 2014. Le coût estimé de cette étude clinique de Phase Ib est de l'ordre de 4 millions d'euros et le Groupe prévoit de la financer avec les fonds levés lors de l'introduction en bourse. Cette étude permettra dans un second temps, de poursuivre, seul ou en partenariat, le développement clinique dans la LAL et la LAM. La poursuite du développement clinique pourra comprendre des études de Phase II/III dans la LAL et la LAM et pourrait permettre de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché à un horizon de 2018/2019.

ERYTECH a mis en place un partenariat étroit avec l'American Red Cross de Philadelphie. Aux termes de cet accord, l'American Red Cross fournit les globules rouges, met à disposition une zone de production classée ainsi que du personnel formé par ERYTECH, sous la supervision d'une personne d'ERYTECH détachée à Philadelphie.

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

Plan de développement aux Etats-Unis

Indication	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
LAL aux Etats-Unis							Phase II/III
LAM aux Etats-Unis							Phase II/III

Etude clinique de Phase Ib chez le patient de plus de 40 ans en premier traitement dans la LAL

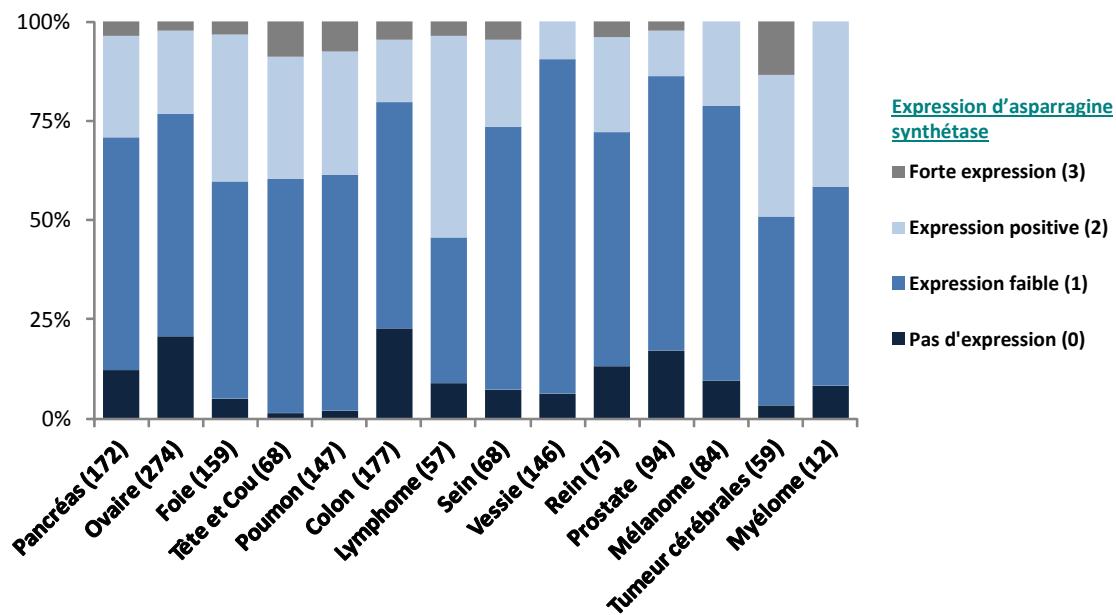
En 2013, ERYTECH a lancé une étude clinique de Phase Ib aux Etats-Unis chez le patient de plus de 40 ans sans chromosome Philadelphie en premier traitement dans la LAL, en combinaison avec la chimiothérapie de référence (chimiothérapie CALGB aux Etats-Unis), sur un échantillon de 12 à 18 patients en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

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

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

Tout comme pour les leucémies, le rationnel consistant à traiter des cellules tumorales dépourvues en asparagine synthétase (voir première figure de la [section 6](#). Illustration du principe « Affamer la tumeur») est également applicable aux tumeurs solides pour autant qu'elles n'expriment pas l'asparagine synthétase et ont besoin de consommer l'asparagine contenue dans le plasma. Ainsi ERYTECH a mené une étude en collaboration avec le MD Anderson Cancer Center, afin d'évaluer la proportion de tumeurs potentiellement sensibles à l'asparaginase c'est-à-dire celle qui n'expriment pas ou peu d'asparagine synthétase.

Sensibilité de certaines tumeurs solides à la privation d'asparagine



Source: Dufour et al., “Pancreatic Tumor Sensitivity to Plasma L-Asparagine Starvation”, Pancreas, 2012

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

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

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

ERYTECH développe de nouvelles indications possibles pour ERY-ASP en dehors du domaine des leucémies et le cancer du pancréas. Des premiers résultats précliniques et cliniques suggèrent qu'ERY-ASP pourrait également être efficace contre certaines tumeurs solides pour lesquels les options thérapeutiques sont aujourd'hui réduites. ERYTECH prépare le lancement d'une étude de Phase II dans le lymphome non hodgkinien.

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

De 2009 à 2010 (12 mois), ERYTECH a conduit un essai clinique de Phase I sur 12 patients en escalade de doses, non randomisé en France. Cet essai clinique a mis en évidence qu'ERY-ASP est bien toléré dans cette population très fragile, même à la dose la plus élevée (150 IU/kg).

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

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

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

6.9 La technologie d'encapsulation d'ERYTECH

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

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

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

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

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

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

6.9.2 Procédé d'encapsulation industrialisé, automatisé et robuste

Le procédé d'encapsulation à l'intérieur des globules rouges repose sur un principe de lyse hypotonique réversible comme l'illustre le schéma ci-après :

Les globules rouges sont soumis à un milieu à faibles forces ioniques (en milieu hypotonique) et gonflent jusqu'à 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.

La restauration de l'isotonnicité du milieu de suspension entraîne la fermeture des pores rendant la membrane imperméable aux macromolécules. Seule une perméabilité aux très petits éléments (de moins de 200 Daltons) est maintenue. La molécule est alors définitivement encapsulée.

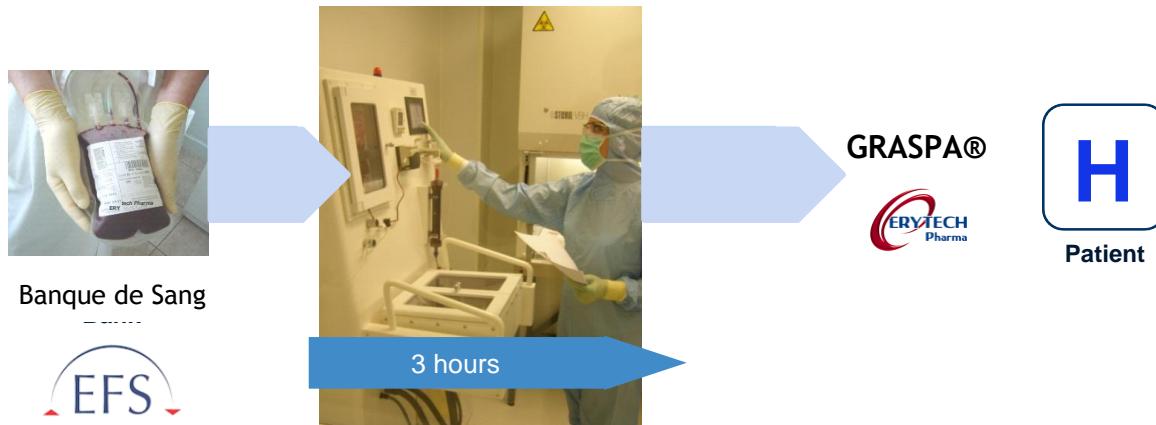
Principe du procédé d'encapsulation



La fragilité osmotique d'un échantillon de globules rouges à l'autre est variable. Ainsi la capacité de distension de la membrane et donc la capacité d'encapsulation est variable. Toutefois, la variation de la fragilité osmotique peut être compensée par les paramètres de lyse hypotonique. Ainsi les variations sur la quantité de produit encapsulée sont réduites. C'est le cœur du brevet procédé d'ERYTECH ([voir section 11 sur la propriété intellectuelle](#))

ERYTECH a industrialisé avec succès ce procédé d'encapsulation de telle sorte à produire, de façon reproductible et fiable à grande échelle, des érythrocytes chargés, quelle que soit la caractéristique initiale et l'origine des globules rouges utilisés. Plus de 300 poches d'ERY-ASP/GRASPA® ont d'ores et déjà été produites et transfusées lors des cinq essais cliniques menés par ERYTECH.

Un procédé d'encapsulation automatisé et industrialisé



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

- sa rapidité: entièrement automatisée, la préparation du produit nécessite seulement 3 heures,
- sa stabilité: 72 h pour livrer (à une température de 2-8°C) le médicament,
- sa reproductibilité: des érythrocytes chargés sont produits à qualité constante, quelle que soit la caractéristique initiale et l'origine des globules rouges utilisés. Différentes étapes de contrôle permettent de s'assurer de la qualité du produit avant libération par le pharmacien responsable,
- sa sécurité: approvisionnement de globule rouge de qualité transfusionnelle auprès de banques de sang opérant selon les plus hauts standards de qualité et processus de contrôle qualité renforcé à chaque étape de production.

L'unité de production d'ERYTECH est basée à Lyon et le personnel de production comprend 6 personnes. La production satisfait les normes les plus strictes de production pharmaceutique (cGMP) et est certifiée ISO 9001. En particulier, les lots produits sont entièrement traçables depuis le prélèvement du sang et la séparation des globules rouges réalisés par les banques de sang qui fournissent ERYTECH jusqu'au patient. La Société a le statut d'«Etablissement Pharmaceutique» et «Etablissement Exploitant» qui lui permet d'adresser le marché européen.

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

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

L'ARC est prestataire de services pour la production des lots GMP (Good Manufacturing Practice) d'ERY-ASP pour les essais cliniques. L'ARC fournit également la matière première, la poche de globules rouges. Le procédé et les méthodes analytiques d'ERYTECH ayant fait l'objet d'un transfert industriel, les opérations effectuées sur le site américain sont similaires à celles du site français en conformité avec la réglementation de la FDA. ERYTECH co-supervise avec l'ARC la production et les contrôles de cette unité.

Cet accord avec l'ARC ne comporte aucun transfert de droit sur la technologie ou sur ERY-ASP et permet à ERYTECH de produire les quantités nécessaires aux essais cliniques envisagés aux Etats-Unis.

6.10 TEDAC et les autres projets en développement

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.

TEDAC/ ERY-MET

Le projet TEDAC est un projet de recherche et développement ayant vocation à traiter les cancers résistants à la radio/chimiothérapie mené par ERYTECH, en association avec d'autres sociétés et organismes: Diaxonhit, l'Inserm, l'Université Paris-Diderot et l'AP-HP.

Ce projet a pour objectif de développer des thérapies enzymatiques innovantes en ciblant l'environnement métabolique des tumeurs, de prendre en charge de manière personnalisée les patients atteints de cancers radio- ou chimio-résistants grâce au développement de tests de screening et de monitoring. Ce projet permettrait en outre au Groupe de développer une nouvelle gamme de solutions thérapeutiques en combinant des enzymes anti-cancer de manière efficace et sûre en agissant sur l'environnement métabolique complet de la tumeur. A terme l'objectif serait d'offrir une solution englobant un test prédictif de réponse au traitement, une ou plusieurs thérapies enzymatiques adaptées, ainsi qu'un test de suivi de l'efficacité thérapeutique.

Ce projet d'un coût total de 22,6 millions d'euros (dont 14,3 millions d'euros imputables à ERYTECH) qui se déroulera sur 8 ans, est financé à hauteur de 10,7 millions d'euros par Oséo (BPI) dans le cadre du programme « Innovation Stratégique et Industrielle », dont 7 millions d'euros (soit 48% du montant du projet imputable à ERYTECH) seront versés à ERYTECH. 2,1 millions sous forme de subventions et 4,9 millions en avances remboursables.

Cela a permis l'identification d'un nouveau candidat médicament, ERY-MET, composé de méthionine- γ -lyase (MGL) encapsulée dans les globules rouges. La MGL décompose la méthionine, un acide aminé, et peut ainsi affamer de très nombreux types de tumeurs sensibles à l'élimination de cet acide aminé.

Sous sa forme naturelle, la MGL a une demi-vie très courte et est fortement dépendante d'un co-facteur pour être efficace. Or, ce co-facteur a la particularité d'être naturellement présent à l'intérieur des globules rouges. Grâce à sa technologie exclusive d'encapsulation, ERYTECH a démontré la bonne stabilité de la MGL à l'intérieur des globules rouges, et l'augmentation de sa demi-vie à plusieurs jours contre quelques heures avec la forme libre.

Sur la base de résultats précliniques prometteurs, la société continue son développement préclinique en vue de la réalisation d'un essai clinique. La phase d'industrialisation de la fabrication a été lancée afin de permettre le lancement d'une étude de Phase I chez l'homme fin 2015/début 2016.

Vaccin'ERY System®

Il s'agit du développement d'un nouveau vaccin anti-tumoral grâce à la technologie Vaccin'ERY System® 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.

L'utilisation de globules rouges comme véhicules d'antigène spécifiques de tumeur permet leur délivrance spécifique et simultanée aux cellules dendritiques, les cellules de l'immunité. Les globules rouges sont traités pour se diriger vers ces dernières qui les captent, les phagocytent et ainsi incorporent les antigènes associés aux cellules tumorales. Il s'en suit une réponse immunitaire classique, c'est-à-dire que les cellules de l'immunité présentent ces antigènes aux lymphocytes qui sont stimulés pour devenir spécifiquement des cellules chargées de détruire la tumeur.

Par ailleurs, cette technologie permet d'envisager également l'encapsulation d'adjuvants en vue d'optimiser l'efficacité de la vaccination.

Tol'ERY

Les globules rouges peuvent être modifiés afin de cibler plus spécifiquement les cellules dites tolérogène, c'est-à-dire qui induise une tolérance comme par exemple les cellules de Kupffer du foie. Ainsi les cellules tolérogènes phagocytent les globules rouges chargés en une protéine immunogène et vont engendrer une réponse tolérogène vis-à-vis de la protéine immunogène. L'objectif étant de conférer à l'organisme un pouvoir de tolérisation de protéine qui normalement ne sont pas bien tolérées et peuvent induire des réactions immunitaires (allergie). ERYTECH Pharma a déjà obtenu des résultats très encourageants pour sa stratégie innovante d'induction de tolérance immunitaire (brevet déposé). Cette technologie est également applicable aux maladies auto-immunes.

ENHOXY

ENHOXY® pourrait être un produit capable d'améliorer rapidement et efficacement l'oxygénation des tissus afin d'éviter ou de diminuer significativement la déformation en fauille, et donc de guérir et prévenir la crise. Il consiste en l'encapsulation d'une molécule permettant le relargage plus important d'oxygène en présence de tissus ou de cellules hypoxiques, comparativement à un globule rouge normal. Les résultats précliniques de cette étude ont été présentés dans différents congrès internationaux et ont suscité un vif intérêt.

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

6.11 Intérêt de l'industrie pharmaceutique pour les médicaments orphelins

Le marché des thérapies pour les maladies orphelines est estimé à 50 milliards de dollars en 2011, soit environ 6% du marché pharmaceutique mondial. Sur la période 2001-2010, ce marché a cru rapidement avec un TCAM estimé à 26% contre 20% pour les autres médicaments (source : Thomson Reuters).

Les maladies rares ou orphelines sont caractérisées par de faibles incidences. Aux Etats-Unis, la définition retenue par la FDA inclut les maladies affectant moins de 200 000 personnes et en Europe, celles affectant moins de 5 patients pour 10 000 personnes (définition de l'EMA). On dénombre environ 6,800 maladies orphelines¹ et chaque année, quelques centaines de nouvelles maladies orphelines sont découvertes.

Bien que le statut de médicament orphelin ait été mis en place depuis 1983 par la FDA aux Etats-Unis (Orphan Drug Act) et depuis 2000 par l'EMEA en Europe, ce n'est que depuis une dizaine d'années que les demandes de statut de médicament orphelin et l'intérêt pour ce segment de marché ont fortement augmenté. En effet, le nombre de médicaments ayant obtenu le statut de médicament orphelin aux Etats-Unis a plus que doublé sur les 10 dernières années passant de 208 sur la période 2000-2002 à 425 sur la période 2006-2008. (Source: Etude du Tufts Center for the Study of Drug Development). Depuis 1983, plus de 2 000 médicaments ont obtenus ce statut et 350 ont été approuvés. Ces chiffres attestent d'un succès certain de la mise en place de cette réglementation spécifique qui a depuis été adoptée au Japon, en Corée du Sud, en Chine et à Singapour.

L'intérêt des grands groupes pharmaceutiques n'a cessé de croître depuis le milieu des années 2000 et la dernière décennie a ainsi été la plus productive pour le développement de médicaments orphelins. Le nombre de transactions, sous formes d'acquisitions ou d'accords de partenariat impliquant les groupes pharmaceutiques, a augmenté notamment depuis 2010. A titre illustratif, suite à un accord de licence avec Protalix Therapeutics portant sur un traitement de la maladie de Gaucher signé en décembre 2009, Pfizer décide de faire des médicaments orphelins un axe de développement du groupe et crée une division de R&D spécialisée dans l'étude des maladies rares en Juin 2010. De même, après avoir signé un accord stratégique avec Isis Pharmaceuticals en Avril 2010 et un accord de partenariat exclusif avec ProSensa incluant la commercialisation d'un traitement pour la myopathie de Duchenne en Octobre 2009, GlaxoSmithKline a créé une division dédiée nommée « GSK Rare Diseases ». Enfin, Sanofi accède à ce marché en Février 2011 avec l'acquisition de Genzyme, une des premières sociétés à avoir organisé son business model autour des maladies orphelines commercialisant notamment Cerezyme et Fabrazyme.

Exemples de transactions dans le domaine des maladies orphelines

Date	Acquéreur	Cible	Montant
Déc. 2007	Recordati	Orphan Europe	193m\$
Jan. 2010	Sigma-Tau	Enzon Pharmaceuticals	327m\$
Jan. 2010	Biovitrum	Swedish Orphan	500m\$
Sep. 2010	Pfizer	FoldRx	200m\$
Oct. 2010	GSK	Amicus Therapeutics (20%)	260m\$
Avr. 2011	Sanofi	Genzyme	19,5Mrd\$
Mar. 2012	Shire	FerroKin Biosciences	325m\$

1 Source : Cliff Mintz, PhD, "Orphan Drugs: Big Pharma's Next Act?" Life Science Leader, October 2010

Date	Acquéreur	Cible	Montant
Juin 2012	Jazz Pharmaceuticals	EUSA Pharma	700m\$
Dec 2012	Recordati	Portefeuille de 10 produits de Lundbeck US	100m\$
Août 2013	Amgen	Onyx Pharmaceuticals	10,4Mrd\$
Nov 2013	Shire	ViroPharma	4,2Mrd\$
Jan 2014	Jazz Pharmaceuticals	Gentium	1,0Mrd\$
Mars 2015	Teva Pharmaceuticals Industry	Auspex Pharmaceuticals Inc	3,5 billion\$

Source : Mergermarket, presse

Les maladies orphelines représentent un segment prometteur au sein de l'industrie pharmaceutique compte tenu des importants besoins médicaux non-satisfait. De plus, le modèle économique de ces médicaments présente un fort attrait pour les groupes pharmaceutiques de toutes tailles grâce notamment à un accès au marché facilité, une période d'exclusivité de marché et de protection de données, à des prix élevés et des efforts commerciaux et promotionnels limités. Un certain nombre de sociétés de biotechnologies telles que Genzyme se sont également développées avec succès autour de ce modèle de maladies orphelines.

6.12 Politique en matière de responsabilité environnementale, sociale et sociétale

Voir en Annexe 2 du Document de Référence

7 ORGANIGRAMME

A la date du présent document, la Société ne détient pas de succursales et d'établissement secondaire. Elle détient à 100% une filiale « ERYTECH Pharma, Inc » créée dans le Delaware (US) le 9 avril 2014. La filiale a pour objet:

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

Ses dirigeants sont Messieurs Gil BEYEN (Président) et Pierre-Olivier GOINEAU (Trésorier et Sécrétaire).

Son capital est de 1\$.

Le périmètre de consolidation du Groupe est présenté dans les comptes consolidés en normes IFRS au [chapitre 20.1](#) [paragraphe 5.5.](#)

8 PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENT

8.1 Propriété immobilière

La Société est locataire des locaux situés Bâtiment Adénine – 60 avenue Rockefeller – 69008 Lyon. Elle n'est propriétaire d'aucun bien immobilier.

Les éléments relatifs à ces locations sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Adresse	Nature des locaux	Date d'entrée en vigueur du bail	Échéance	Loyer
Bâtiment Adénine 60 Avenue Rockefeller 69008 Lyon France	Commerciaux (Laboratoires et Bureaux)	24/09/2007	23/09/2016	396 292 € HT de loyer et charges locatives Refacturation de Quote-part de Taxe Foncière

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

type de matériel	année d'acquisition	Valeur HT
Gestion Electronique de Document	2010	50 587,53
	2014	8 000,00
Matériel dédié à la production	2004	19 000,00
	2006	22 125,00
	2007	39 535,00
	2008	63 589,60
Installations générales & agencements	2009	28 000,00
Installations site de production	2014	372 264,00
Installations informatiques	2007	42 599,92
	2008	47 098,01
	2008	615 413,56
	2009	130 329,70
	2013	47 298,42
	Total	1 485 840,74

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

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

8.2 Contraintes environnementales pouvant influencer l'utilisation des immobilisations

A l'exception des risques décrits à la [section 4.2 « Risques liés à l'hygiène, la sécurité et à l'environnement »](#), l'activité de la Société n'a pas d'impact environnemental pouvant influencer sur l'utilisation de ses immobilisations corporelles (Voir également l'Annexe 2 du Document de Référence « Politique en matière de responsabilité environnementale, sociale et sociétale »)

9 EXAMEN DU RESULTAT ET DE LA SITUATION FINANCIERE

9.1 Présentation générale

L'activité principale du Groupe est la recherche et le développement dans les domaines du traitement des leucémies aigues et d'autres maladies orphelines.

Depuis sa création, le Groupe a concentré ses efforts :

- Sur le développement d'une technologie brevetée basée sur l'encapsulation de molécules dans les globules rouges, offrant une approche novatrice du traitement des leucémies aigues et d'autres tumeurs solides. Le développement du principal produit, ERY-ASP, initié dès la création du Groupe a conduit à la délivrance de 10 familles de brevets détenues en nom propre. Le Groupe a également mis en place un procédé industriel breveté capable de produire des lots cliniques de ERY-ASP, et capable de répondre à la demande lors de la commercialisation du produit.
- La mise en œuvre de programmes d'études cliniques visant dans un premier temps à valider Graspa® sur le plan de la sécurité d'emploi et de la toxicologie grâce à une étude clinique de phase I dans la LAL chez les patients adultes et enfants en rechute dans la LAL. Fort des résultats obtenus, le Groupe a mené une étude clinique de Phase II ayant également démontré la sécurité d'emploi du produit et son efficacité chez les patients de plus de 55 ans dans la LAL. Le Groupe a terminé une étude clinique de phase II/III à l'issu de laquelle Erytech prévoit de déposer courant 2015 une demande d'autorisation de mise sur le marché européenne pour Graspa® dans la LAL. Le Groupe a également entamé une étude de phase IIb dans la leucémie aigüe myéloïde (LAM), ainsi qu'une phase II dans le cancer du pancréas.

Le modèle d'affaires du Groupe est de développer ses produits jusqu'à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché en Europe puis aux Etats-Unis. Des partenariats commerciaux noués par Erytech permettront d'assurer la distribution d'ERY-ASP dans un premier temps en Europe puis aux Etats-Unis et dans le reste du monde. Erytech a les capacités d'assurer les premières années de vente de Graspa® en Europe grâce à son unité de production de Lyon.

9.2 Comparaison des deux derniers exercices

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

9.2.1 Formation du résultat opérationnel

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

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

au 31.12 en k€	2 013	2 014
Chiffre d'Affaires	-	-
Autres produits	1 802	2 026
dont Crédit d'Impôt Recherche	1 367	1 524
Produit des activités courantes	1 802	2 026

Les autres produits ont principalement été générés par le crédit impôt recherche ainsi que, les subventions liées à des programmes de recherche préclinique en partenariat avec BPI France.

Les « Autres produits » en 2014 comprennent 230 769 € correspondant à la somme de coûts internes supportés par le Groupe dans le cadre de l'étude LAM, et refacturés à ce titre à la société Orphan Europe. Les autres coûts externes liés à cet essai clinique sont refacturés sans marge à Orphan Europe et n'apparaissent pas en produits de l'activité mais sont déduits des charges concernées.

9.2.1.2 Charges opérationnelles

Cout des ventes

Il n'y a pas de coût des ventes au 31 décembre 2014, liés à la fabrication de lots de GRASPA®. Les frais liés à la fabrication d'ERY-ASP dans le cadre des études précliniques ou des essais cliniques sont inclus dans les frais de R&D et d'études cliniques.

Dépenses de recherche et développement

Conformément à la norme IAS 38 « Immobilisations incorporelles », les dépenses de recherche sont comptabilisées en charges de la période au cours de laquelle elles sont supportées.

Une immobilisation incorporelle générée en interne se rapportant à un projet de développement est comptabilisée à l'actif si, et seulement si, les critères suivants sont respectés :

- Faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement ;
- Intention d'achever le projet, de l'utiliser ou de le vendre ;
- Démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif ;
- Disponibilité de ressources (techniques, financières et autres) appropriées pour achever le projet;
- Capacité à évaluer de façon fiable les dépenses attribuables au projet de développement en cours.

L'évaluation initiale de l'actif de développement est la somme des dépenses engagées à partir de la date à laquelle le projet de développement répond aux critères ci-dessus. Lorsque ces critères ne sont pas respectés, les dépenses de développement sont comptabilisées en charges de la période au cours de laquelle elles sont supportées.

Selon la norme IAS 38 « Immobilisations incorporelles », les frais de développement doivent être comptabilisés en immobilisations incorporelles lorsque des conditions précises, liées à la faisabilité technique et aux perspectives de commercialisation et de rentabilité, sont remplies. Compte tenu de la forte incertitude attachée aux projets de développement conduits par le Groupe, ces conditions ne sont satisfaites que lorsque les procédures réglementaires nécessaires à la commercialisation des produits ont été finalisées. L'essentiel des dépenses étant engagé avant cette étape, les frais de développement sont comptabilisés dans les charges de l'exercice au cours duquel ils sont encourus.

Sur les périodes présentées, le montant total des dépenses de recherche et développement est en forte hausse, passant de 5 328 k€ en 2013 à 6 613 k€ en 2014. Les efforts de recherche et développement ont essentiellement porté sur le programme TEDAC, les études cliniques de phase II/III dans la LAL chez le patient enfant et adulte, la poursuite de l'étude de phase II dans la LAL aux USA, ainsi que d'une phase II dans les tumeurs solides en France.

Par nature, les dépenses de recherche et développement au cours des périodes présentées se ventilent comme suit :

	2 013	2 014
au 31.12 en k€		
Frais de R&D	2 503	2 244
<i>dont frais de personnel</i>	1 332	1 351
Etudes cliniques	2 462	3 875
<i>dont frais de personnel</i>	815	1 017
Cout de la propriété intellectuelle	363	493
<i>dont frais de personnel</i>	98	75
Total frais de Recherche	5 328	6 613

Les frais de R&D incluent essentiellement les frais liés aux études précliniques, aux honoraires de consultants et de scientifiques. Ces frais sont en sensible baisse en 2014, due à un recentrage généralisé du département sur le programme TEDAC.

Les frais liés aux études cliniques incluent essentiellement les frais de matières premières liés à l'achat de consommables nécessaires à la production de lots cliniques de GRASPA®, le personnel dédié aux études cliniques de ERYTECH, ainsi que la sous-traitance de prestations de monitoring et autres.

Ce tableau permet de constater la hausse significative du poste des études cliniques de 2013 à 2014, en raison de la forte activité clinique comme mentionné précédemment.

Les coûts liés à la propriété intellectuelle ont connu également une hausse significative de 2013 à 2014 du fait d'une augmentation de la sous-traitance auprès du Cabinet Lavoix pour la protection de sa propriété intellectuelle.

Frais Généraux

Les frais généraux comprennent essentiellement les frais de personnel administratif, les coûts de structure liés au siège social, des charges externes telles que les honoraires comptables, juridiques, de ressources humaines, de communication et de marketing, ainsi que les frais de déplacement (hors congrès scientifiques).

Leur montant total s'établit respectivement à 3 587 k€ et 4 361 k€ au titre des exercices clos les 31 décembre 2013 et 2014.

au 31.12 en k€	2 013	2 014
Frais de structure et généraux	3 587	4 361
<i>dont frais de personnel</i>	1 840	2 368

La Société a constaté une hausse significative de ses couts de structure et frais généraux, lié notamment au développement de sa stratégie aux USA, ainsi qu'à la réalisation de son augmentation de capital sur Euronext en octobre 2014.

Frais de personnel – BSA et BSPCE

Des bons de souscription ont été attribués aux dirigeants, à certains salariés, ainsi qu'aux membres du conseil d'administration sous forme de Bons de Souscription d'Actions (« BSA ») ou de Bons Créateurs d'Entreprise (« BSPCE ») lors de l'AGE du 21/05/2012. Le prix d'exercice des bons attribués est égal au prix de marché des actions à la date d'autorisation d'émission des bons.

Ces bons ne sont effectivement exerçables qu'en cas de survenance d'un évènement déclencheur (type M&A ou IPO). La Société s'étant cotée sur NYSE Euronext le 6 mai 2013, les bons sont effectivement exerçables à tout moment.

Les BSA et BSPCE attribués en 2014 sont immédiatement acquis, d'où la comptabilisation de l'intégralité de leur juste valeur en charge de l'exercice (pas d'étalement sur une éventuelle période d'acquisition).

Par ailleurs, le Conseil d'Administration a utilisé le 22 janvier 2014 la délégation accordée par l'Assemblée Générale Mixte du 2 avril 2013 dans sa vingt-cinquième résolution, pour décider d'un plan d'attribution à titre gratuit de 22 500 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (appelés ci-après BSPCE₂₀₁₄) au profit des dirigeants d'Erytech (12 000 bons) et d'une catégorie de « salariés ayant le statut de cadres » non encore nominativement identifiés (10 500 bons).

Concernant les dirigeants, il a été considéré qu'il y avait attribution au sens d'IFRS 2 de l'intégralité des 12 000 bons en date du 22 janvier 2014. Le fait que les dirigeants ne pourront souscrire à ces bons qu'à hauteur d'un tiers chaque année constitue une condition de service. Autrement dit, ces bons font l'objet d'une période d'acquisition graduelle sur 3 ans.

Par ailleurs, le Conseil d'Administration du 4 décembre 2014 a transformé 3000 BSPCE₂₀₁₄ en 3000 BSA₂₀₁₄ pour un Directeur Médical de la filiale ERYECH PHARMA INC., selon l'annexe IV-Règlement des BSA₂₀₁₄, du procès-verbal. Cette attribution est conditionnée au recrutement de cette personne. Cette clause suspensive n'étant pas encore levée, ces BSA₂₀₁₄ n'ont pas eu d'effet comptable sur l'exercice 2014.

9.2.1.3 Formation du résultat net

Produits et charges financières

Le résultat financier net est un bénéfice de 68 k€ au titre de l'année 2014 contre une perte de 1 100 k€ au titre de l'année 2013.

Le coût net de l'endettement comprend les charges d'intérêts sur la dette financière (coût de l'endettement financier brut intégrant les frais financiers, les frais d'émission sur les dettes financières) constituée des emprunts et des autres dettes financières (notamment découverts et dettes sur contrat de location financement), diminuées des produits de la trésorerie et des équivalents de trésorerie. Les autres charges et produits financiers sont constitués des autres frais payés aux banques sur les opérations financières, ainsi que des incidences sur le résultat des valeurs mobilières de placement.

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

au 31.12 en k€	2 013	2 014
Interêts sur crédits-bails	(5)	(7)
Interêts sur emprunts obligataires	(1 059)	
Charges financières	(56)	(43)
Cout net de l'endettement	(1 120)	(50)
Produits (charges) sur cession de VMP	20	141
Autres Produits Financiers	3	1
Autres Charges Financières	(3)	(23)
Autres produits & charges financières	20	118
Total Produits (Charges)	(1 100)	68

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

- Les intérêts sur crédit bails ont légèrement augmenté de 2013 à 2014 du fait d'un nouveau contrat de crédit bail.
- Les intérêts sur emprunts obligataires ont fortement diminué du fait de la conversion des obligations en mai 2013
- Il en résulte une évolution à la baisse du coût net de l'endettement qui passe de 1 120 k€ en 2013 à 50 k€ en 2013.
- Les produits sur cession de VMP correspondent aux intérêts sur comptes à terme.

Impôts sur les sociétés

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

9.2.1.3 Résultat net et résultat net par action

La perte par action émise (nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice) s'est élevée respectivement à 1,74 euros pour l'exercice clos en 2013 (en tenant compte de la division de la valeur nominale des actions décidée par l'assemblée générale du 2 avril 2013) et de 1,51 euros pour l'exercice clos en 2014.

9.3 Dépenses non déductibles fiscalement

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

- taxe sur les voitures particulières des sociétés pour 5 310 euros,
- Amortissement excédentaire sur les véhicules de tourisme loués pour 13 545 euros

9.4 Analyse du bilan

9.4.1 Actif

9.4.1.1 Actif non courant

Les actifs non courants nets s'élevaient respectivement à 910 k€ le 31 décembre 2013 et 1 080 k€ le 31 décembre 2014. Les actifs non courants regroupent les immobilisations corporelles, incorporelles (concessions, brevets licences, logiciels), les actifs financiers non courants (dépôts et cautionnements) et les impôts différés.

au 31.12 en k€	2 013	2 014
ACTIFS NON COURANTS		
dont Immobilisations incorporelles	14	31
dont Immobilisations corporelles	813	967
dont Actifs financiers non courants	83	82
dont Impôt différé actif	-	-
TOTAL ACTIF NON COURANTS	910	1 080

L'année 2014 a constaté une augmentation des immobilisations corporelles principalement dédiées au site de production.

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

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

9.4.1.2 Actif courant

Les actifs courants nets s'élevaient respectivement à 17 039 k€ et 39 526 k€ en 2013 et 2014.

En 2014, le montant des actifs courants nets ont montré une forte hausse du fait d'une augmentation de capital ayant renforcé la trésorerie du Groupe, ainsi que de la hausse de la créance fiscale du CIR du fait de l'augmentation très importante de l'activité de Recherche.

au 31.12 en k€	2 013	2 014
ACTIFS COURANTS		
Stocks	138	198
Clients & comptes rattachés	87	105
Autres actifs courants	1 701	2 235
<i>dont Crédit d'Impôt Recherche</i>	<i>1 367</i>	<i>1 524</i>
<i>dont créances fiscales & autres</i>	<i>204</i>	<i>494</i>
<i>dont charges constatées d'avance</i>	<i>101</i>	<i>217</i>
<i>dont autres subventions à recevoir</i>	<i>29</i>	<i>-</i>
Trésorerie & équivalents de trésorerie	15 113	36 988
TOTAL ACTIF COURANTS	17 039	39 526

9.4.2 Passif

9.4.2.1 Capitaux propres

Les capitaux propres ont été mouvementés principalement par :

- l'augmentation de capital en octobre 2014,
- l'exercice de bons de souscriptions,
- ainsi que par le résultat de la période constatant une perte de 6 479 k€.

9.4.2.2 Passifs non courants

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

au 31.12 en k€	2 013	2 014
PASSIFS NON COURANTS		
Provisions, part à plus d'un an	117	89
Passifs financiers, part à plus d'un an	731	436
<i>dont avances remboursables</i>	511	292
<i>dont crédits-bails</i>	220	144
Impôt différé passif	-	-
Autres passifs non courants	-	-
TOTAL PASSIFS NON COURANTS	848	525

9.4.2.3 Passifs courants

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

au 31.12 en k€	2 013	2 014
PASSIFS COURANTS		
Provisions, part à moins d'un an	-	-
Passifs financiers, part à moins d'un an	281	334
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	1 421	2 085
Autres passifs courants	1 812	1 840
<i>dont dettes fiscales & sociales</i>	816	971
<i>dont produits constatés d'avances</i>	649	368
TOTAL PASSIFS COURANTS	3 514	4 258

Le total des passifs courants a connu une forte hausse de 2013 à 2014, essentiellement due à la hausse des dettes fournisseurs

10 TRESORERIE ET CAPITAUX

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

Voir également les notes en annexe aux comptes annuels établis selon les Normes IFRS figurant au [chapitre 20](#) du Document de référence. Au 31 décembre 2014, le montant de la trésorerie et équivalents détenus par le Groupe s'élevait à 36 988 k€, contre 15 113 k€ au 31 décembre 2013.

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

Par ailleurs, le Groupe conserve également la jouissance potentielle du contrat de liquidité dont l'enveloppe de gestion s'élève à 200 k€ au 31 décembre 2014.

Depuis sa création en 2004 et jusqu'au 31 décembre 2014, le Groupe a bénéficié des sources de financement suivantes :

- plusieurs tours de financement par émission d'actions nouvelles de plusieurs catégories : actions ordinaires, actions de préférence catégorie P, U et A pour un produit brut total de 18 millions d'euros au 31 décembre 2012,
- introduction en bourse de la société pour un produit brut total de 16,6 millions d'euros,
- une seconde levée de fonds en bourse en 2014 pour 30,7 millions d'euros,
- l'octroi d'avances remboursables accordées par Oséo pour un total de 5 711 k€ dont 878 k€ encaissés cumulés au 31 décembre 2014 ,
- le remboursement de crédit impôt recherche à hauteur totale de 5 575 k€.

La situation financière est présentée ci-dessous :

au 31.12 en k€	2 013	2 014
Trésorerie & équivalent de trésorerie (a)	15 113	36 988
Passif financier courant (b)	281	334
Passif financier non courant (c)	731	436
Endettement financier (b+c)	1 012	770
Endettement financier net (b) + (c) - (a)	(14 101)	(36 219)
Situation financière nette	14 101	36 219

Financement par le capital

Au 31 décembre 2014, le Groupe a reçu un total de 64 millions d'euros au cours de tours de financement successifs et suite à l'introduction en bourse de la Société.

Financement par avances remboursables

Le Groupe n'a souscrit aucun emprunt bancaire sur les 2 exercices présentés. En revanche, il a reçu courant 2011, 2012 et 2013 la somme de 878k€ sur un total de 5 711 k€ accordées d'avances conditionnées qui ont fait l'objet de trois contrats d'aides remboursables à l'innovation avec Oséo / BPI France.

Le Groupe n'a pas eu de nouveaux versements sur l'année 2014 : seul un contrat est encore en-cours (TEDAC) et donc en phase de versement d'aide, mais les dépenses correspondantes permettant de nouveaux tirages de fonds ne sont pas

atteintes. Cependant, le Groupe est bien dans le calendrier prévu quand à l'avancement scientifique du projet TEDAC. Les dépenses réalisées sont moindres que prévues dans le budget initialement déposé, car il n'a finalement pas été nécessaire d'aller au delà pour réaliser les premières étapes du projet.

Financement par le crédit d'impôt recherche

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

10.2 Flux de trésorerie

La consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles pour les exercices clos des 31 décembre 2013 et 2014 s'est élevée respectivement à un flux négatif de 6 473 k€ et un flux négatif de 7 239 k€.

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

au 31.12 en k€	2 013	2 014
Résultat net	(8 145)	(8 860)
Charges (produits) sans incidence sur la trésorerie		-
- Dotations (reprises) aux amortissements et provisions sur actifs non courants	287	277
- Dotations (reprises) aux amortissements et provisions sur actifs courants	(107)	-
- Charges (produits) au titre des paiements en actions	581	1 236
- Quote part de subvention reprise en résultat	-	-
- Plus ou moins values de cession	-	-
Subventions d'exploitation	(1 661)	(1 795)
Coût de l'endettement financier net	1 120	50
Charge d'impôt (exigible et différé)	(40)	(20)
Capacité d'autofinancement avant résultat financier et impôt	(7 965)	(9 113)
Impôts versés	-	-
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	1 492	1 874
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(6 473)	(7 239)

Le besoin en fonds de roulement de l'activité a fortement augmenté en 2014 suite à l'accroissement de l'activité du Groupe tant en recherche préclinique que clinique.

La consommation de trésorerie liée aux activités d’investissements pour les exercices clos des 31 décembre 2013 et 2014 s’est élevée respectivement à 289 k€ en 2013 et à 420 k€ en 2014.

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

au 31.12 en k€	2 013	2 014
Acquisition d’immobilisations		
- Immobilisations incorporelles	(9)	(26)
- Immobilisations corporelles	(418)	(521)
- Immobilisations financières	(3)	(0)
 Cession d’immobilisations		
- Immobilisations incorporelles	-	-
- Immobilisations corporelles	142	126
- Immobilisations financières	-	1
 Encaissement des subventions		
 Effet des changements de périmètre		
 Flux net de trésorerie généré par les opérations d’investissement	(289)	(420)

La consommation de trésorerie liée aux activités de financement pour les exercices clos des 31 décembre 2013 et 2014 s’est élevée respectivement à un flux positif de 13 999 k€ en 2013 et un flux positif de 29 535 k€ en 2014.

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

au 31.12 en k€	2 013	2 014
Augmentation de capital en numéraire	16 551	30 731
Frais d’augmentation de capital en numéraire	(2 014)	(1 558)
Emission d’emprunts	193	-
Frais d’émission d’emprunts	-	-
Remboursement d’emprunts	(130)	(281)
Titres auto détenus	(600)	651
Intérêts versés	(2)	(7)
 Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement	13 999	29 535

Les flux nets liés aux activités de financement sont issus de l’introduction en bourse de la Société en 2013 ainsi qu’à la nouvelle levée de fonds en bourse en 2014.

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

La structure de financement dont a bénéficié le Groupe depuis sa création jusqu’au 31 décembre 2014 est synthétisée au paragraphe 10.1 ci-dessus.

L’essentiel des conditions relatives aux avances remboursables qui ont été octroyées au Groupe au 31 décembre 2014 sont décrites dans l’annexe aux comptes IFRS insérée au [chapitre 20](#) de la première partie du Prospectus

10.4 Restriction à l'utilisation des capitaux

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

10.5 Sources de financement nécessaires à l'avenir

Le Groupe compte une trésorerie disponible de 33,5 millions d'euros à fin mars 2015 couvrant ses besoins sur plus d'un an. En dehors des versements attendus sur 2015 relatifs au remboursement du CIR 2014 qui devrait représenter une ressource additionnelle de 1,5 M€, la Société n'a pas bénéficié de nouveaux financements.

11 RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1 L'activité de recherche et développement

Voir les sections 6.5 et 6.7 du Document de référence pour le développement clinique.

Voir les sections 6.5 et 6.10 pour l'activité Recherche & Développement (R&D).

Voir la section 5.7 des annexes IFRS pour les coûts de R&D.

11.2 Propriété intellectuelle

Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur d'activité du Groupe et constituent la principale barrière à l'entrée pour ses concurrents. Le Groupe compte également sur le secret industriel et des accords de confidentialité sont conclus pour protéger ses produits, ses technologies et son procédé de fabrication. Sous réserve de ce qui est précisé dans la [section 4.2](#) (Risques liés à la propriété intellectuelle), la propriété intellectuelle du Groupe n'est pas, à sa connaissance et à la date du présent Document de référence, remise en cause par un tiers.

11.2.1 Brevets

11.2.1.1 En nom propre

Au 20 avril 2015, le portefeuille de brevets d'ERYTECH Pharma se compose de 12 familles de brevets détenus en nom propre.

Technologie/produits	Famille	Titre	Date de dépôt	Statut
Procédé de fabrication	2	Lysis/resealing process and device for incorporating an active ingredient in erythrocytes	05/08/2004	Délivré au Japon Délivré en Europe Délivré en Australie Délivré en Chine Délivré aux Etats-Unis Délivré en Corée Délivré en Inde Délivré au Canada
		Procédé de stabilisation de suspensions d'érythrocytes encapsulant un principe actif, suspensions obtenues	07/05/2013	PCT déposé Demandes nationales déposées
ERY-ASP/GRASPA®	3	Medicament for the treatment of the cancer of the pancreas	24/12/2007	Délivré en Europe Délivré aux Etats-Unis Délivré en Israël Délivré à Singapour Phases nationales/régionales pour les autres territoires
		Test for predicting neutralization of asparaginase activity	07/11/2008	Délivré en Europe Délivré aux Etats-Unis Délivré en Australie Délivré à Singapour Phases nationales/régionales pour les autres territoires
		Medicament for the treatment of acute myeloid leukemia	21/03/2012	Phases nationales/régionales engagées

Technologie/produits	Famille	Titre	Date de dépôt	Statut
TEDAC	2	Erythrocytes containing Arginine deiminase	25/04/2005	Délivré en Europe, au Japon, en Chine, au Canada, en Corée et en Australie Phase d'examen en cours aux Etats-Unis
		Composition pharmaceutique comprenant des érythrocytes encapsulant une enzyme	12/02/2014	PCT déposé Demandes nationales déposées
Plateforme d'immuno-modulation	2	Composition to induce specific Immune Tolerance	27/10/2009	Délivré en Australie Délivré à Singapour Phases nationales/régionales pour les autres territoires
		Composition and therapeutic anti-tumor vaccine	08/08/2007	Délivré en France Délivré en Chine Délivré en Australie Délivré à Singapour Délivré en Israël Phases nationales/régionales pour les autres territoires
Autres produits	3	Formulation and method for the prevention and treatment of skeletal manifestation of Gaucher's disease	13/02/2008	Délivré en Europe Délivré en Israël Autres phases nationales/régionales
		Formulation and method for the prevention and treatment of bone metastases and other bone diseases	10/03/2008	Délivré en France Délivré en Chine Délivré en Australie Délivré à Hong Kong Phases nationales/régionales pour les autres territoires
	4	Composition of erythrocytes encapsulating phenylalanine hydroxylase and therapeutic use thereof	10/02/2013	PCT déposé

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

Préalablement à chaque dépôt, une analyse détaillée de l'art antérieur est faite de manière à pouvoir satisfaire aux critères de brevetabilité tout en cherchant à obtenir une portée robuste et large, en lien avec l'exploitation envisagée. Les brevets dits « principaux » sont ceux qui protègent les produits et technologies phares de la Société, les autres étant considérés a contrario comme « accessoires ».

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

Brevets portant sur le procédé de production

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

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

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

Aux Etats-Unis il a également fallu séparer les revendications de procédé des revendications de dispositif. Un premier brevet américain a été délivré pour les revendications couvrant le procédé de production, selon la loi américaine et le Patent Term Adjustment. Le terme de ce brevet a été étendu de cinq années supplémentaires, ce qui implique une protection aux Etats-Unis jusqu'en avril 2030. Les revendications couvrant le dispositif permettant la mise en œuvre du procédé ont été incluses dans une demande divisionnaire actuellement en cours d'examen par l'Office américain des brevets.

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

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

Le brevet européen délivré a fait l'objet d'une procédure d'opposition devant l'Office Européen des Brevets, suite au retrait de l'opposant l'Office Européen des brevets a clôturé la procédure d'opposition et maintenu le brevet en vigueur sans modifications des revendications ([Voir également le chapitre 4.2\(9\) du Document de référence](#)). Cette décision a été notifiée à ERYTECH en date du 07 février 2014.

- **Brevet procédé intitulé “Procédé de stabilisation de suspensions d'érythrocytes encapsulant un principe actif, suspensions obtenues” :**

Cette demande de brevet revendique une amélioration apportée au procédé d'encapsulation d'ERYTECH Pharma permettant d'améliorer la stabilité des suspensions d'érythrocytes obtenues. La demande a été étendue par la voie PCT plus quelques dépôts nationaux directs.

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

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

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

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

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

Ce brevet, déposé dans le cadre du projet TEDAC, a fait l'objet d'un dépôt prioritaire en France le 10/02/2014 et a été étendu à l'international par la voie PCT plus quelques dépôts nationaux directs.

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

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

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

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

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

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

Cette demande de brevet revendique la technologie d'induction d'une tolérance immunitaire spécifique développée par ERYTECH. La portée envisagée est large car la demande revendique à la fois une composition pouvant induire une tolérance immunitaire vis-à-vis d'une protéine ou d'un peptide thérapeutique et une composition pouvant induire une tolérance immunitaire vis-à-vis d'un auto-antigène. Ce brevet a été délivré en Australie et à Singapour, la demande est en phases nationales/régionales pour les autres territoires.

- **Brevet intitulé « Composition and therapeutic anti-tumor vaccine » :**

Ce brevet revendique une composition d'érythrocytes incorporant un antigène tumoral et/ou un adjuvant et son emploi en tant que vaccin thérapeutique du cancer. La portée envisagée est large car elle n'est pas limitée par la nature de l'antigène, de l'adjuvant ou de leur combinaison.

Ce brevet a été délivré en France, en Australie, en Israël, en Chine et à Singapour et est en cours d'examen dans d'autres territoires (Europe, Japon, Etats-Unis et Canada notamment).

* * *

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

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

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

En matière de propriété intellectuelle, l'objectif de la stratégie de la Société consiste à renforcer sa position de leader dans l'utilisation des globules rouges à des fins thérapeutiques. Son portefeuille de brevets déposés couvre 12 familles différentes de brevet. Sur ces 12 familles de brevet, 8 sont, d'ores et déjà, protégées par au moins un brevet délivré.

Les inventions des salariés de la Société sont régies par les contrats de travail. En cas de découverte d'une invention brevetable, chaque employé s'engage à la révéler et reconnaît que cette invention, découverte dans le cadre de sa mission, est la propriété d'ERYTECH qui en détient tous les droits. Une politique de rémunération supplémentaire pour chaque invention a été mise en place et une clause de confidentialité figure dans les contrats de travail. Les inventions des consultants non salariés sont régies par des clauses contractuelles spécifiques, les consultants étant systématiquement liés par des clauses de confidentialité et renonçant en règle générale aux droits qu'ils pourraient avoir sur les inventions auxquelles ils participeraient.

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

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

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

11.2.1.2 En licence

Le NIH (National Institutes of Health) a concédé une licence exclusive à ERYTECH sur de la propriété intellectuelle couvrant une méthode diagnostique pour prédire l'efficacité de la L- asparaginase chez un patient ([voir également le chapitre 22 contrats importants du Document de référence](#)). Cette propriété intellectuelle basée sur des développements du National Cancer Institute comprend un brevet américain délivré (US 7,985,548) ainsi qu'une demande de brevet en cours d'examen auprès de l'USPTO.

11.2.2 Marques

La Société a déposé les marques suivantes:

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

MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE
	Bélarus		
	Algérie		
	Egypte		
	Géorgie		
	Russie		
	Ukraine		18 décembre 2013
	Monténégro		
	Norvège		
	Iran		
	République de Corée		
	Maroc		
	Israël	226 985	3 février 2010
	Canada	1 387 023	12 mars 2008
	Kosovo	KS/M/2013/ 1211	17 décembre 2013
2	ERYTECH Pharma	France	39 11 751
		Union Européenne	
		Australie	
		Corée du Sud	
		Etats-Unis	
		Israël	
		Islande	20 juin 2012
		Monaco	
		Russie	
		Singapour	
		Suisse	
		Turquie	
		Monténégro	
		Norvège	26 Octobre 2012
3	GRASPA	France	06 3 421 435
		Albanie	
		Bosnie-Herzégovine	
		Chine	
		Croatie	
		Ex-République yougoslave de Macédoine	
		Liechtenstein	
		Monaco	
		Serbie	
		Suisse	
		Australie	26 novembre 2007

MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE	
	Communauté européenne			
	Etats-Unis			
	Islande			
	Japon			
	République de Corée			
	Turquie			
	Singapour		14 mai 2008	
	Russie		20 juin 2012	
	Monténégro		26 octobre 2012	
	Norvège			
	Belarus			
	Egypte			
	Géorgie			
	Maroc		18 décembre 2013	
	Ukraine			
	Israël	226992 226993 226994	3 février 2010	
	Canada	1 387 024	12 mars 2008	
	Kosovo	KS/M/2013/ 1212	17 décembre 2013	
4	ERYASP	France	13 397 6584	23 janvier 2013
5	Cleav'ERY System	France	06 3 402 981	12 janvier 2006
		Communauté européenne		
		Suisse	947760	26 novembre 2007
		Etats-Unis		
6	Oxygen'ERY System	France	06 3 402 941	12 janvier 2006
		Communauté européenne		
		Suisse	947 761	26 novembre 2007
		Etats-Unis		
7	Vaccin'ERY System	France	07 3 533 090	22 octobre 2007
		Communauté européenne		
		Suisse	967450	14 mai 2008
		US		
8	ERYCAPS	France	07 3 546 157	21 décembre 2007
		Communauté européenne		
		Suisse	972 047	8 juillet 2008
		Etats-Unis		
9	Deliv'ERY System	France	06 3 402 968	12 janvier 2006
10	EryDexone	France	06 3 459 689	26 octobre 2006

	MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE
11	ERYTECH Pharma Deliv'ERY System	France	07 3 543 340	10 décembre 2007
12	ENHOXY	France	11 3 819 125	23 mars 2011
		Union européenne	1 110 463	10 février 2012
		Etats-Unis		
		Chine		
		Suisse		
		Australie		
		Islande		
		Japon		
		République de Corée		
		Turquie		
		Israël		
		Singapour		
		Russie		
		Monaco		20 juin 2012
13	KYTASPAR	France	14 4 103 802	08 juillet 2014
14	ASPACELL	France	14 4 103 800	08 juillet 2014
		Union Européenne	013 466 123	17 novembre 2014
		International :	1 235 383	03 décembre 2014
		<ul style="list-style-type: none"> - Albanie - Arménie - Azerbaïdjan - Biélorussie - Bosnie-Herzégovine - Islande - Kazakhstan - Kirghizistan - Liechtenstein - Macédoine - Moldavie - Monténégro - Norvège - Ouzbékistan - Russie - Serbie - Suisse - Tadjikistan - Turkménistan - Turquie - Ukraine 		
		Kosovo	KS/M/2014 109	19 novembre 2014

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

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

11.2.3 Noms de domaine

La Société a déposé les noms de domaine suivants :

Nom de domaine	Expiration
erytech.com	20 juillet 2017
erytech.fr	5 mai 2017
erytech.eu	30 septembre 2015
graspa.fr	23 septembre 2015
graspa.bio	23 septembre 2015
graspa.biz	23 septembre 2015
graspa.eu	23 septembre 2015
graspa.de	23 septembre 2015
graspa.uk	23 septembre 2015
graspa.info	23 septembre 2015

12 INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

12.1 Principales tendances depuis la fin du dernier exercice

Voir l'année 2015 de la [section 5.1](#) du Document de Référence.

Il est à noter qu'au 31 mars 2015, la trésorerie et équivalents de trésorerie s'établissent à 33,5 millions d'euros contre 37 millions d'euros fin 2014. Cette augmentation des dépenses résulte de l'accélération des activités suite à l'augmentation de capital réalisée en octobre 2014 et des activités liées au dépôt du dossier d'obtention de l'AMM, notamment aux recours de consultants.

Au cours du premier trimestre 2015, ERYTECH n'a pas comptabilisé de revenu d'activités.

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

Néant.

13 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE

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

14 ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

Un descriptif résumé des principales stipulations des statuts de la Société et du règlement intérieur relatives aux comités spécialisés figure respectivement aux sections 21.9 et 16.5 du Document de référence.

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

14.1 Dirigeants et Administrateurs

14.1.1 Composition du Conseil d'administration

Les administrateurs de la Société sont les suivants :

Nom, prénom, âge	Durée du mandat	Fonction
Gil Beyen 53 ans	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale du 2 avril 2013 (celui-ci ayant été Président du Conseil de surveillance depuis 2012) Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire statuant en 2016 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.	Président du Conseil d'administration et Directeur Général
Yann Godfrin 43 ans	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale du 2 avril 2013 (celui-ci ayant été membre du Directoire depuis 2005, Président du Directoire de 2005 à 2010, et Directeur Général depuis 2010). Echéance du mandat : Assemblée générale ordinaire statuant en 2016 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.	Administrateur et Directeur Général Délégué
Galenos SPRL , représenté par Sven Andréasson, 62 ans 25 rue Jean-Baptiste Meunier, B 1050 Ixelles, Belgique Administrateur indépendant ⁽¹⁾	1 ^{ère} nomination : Conseil d'administration du 2 avril 2013 (Président du Conseil de Surveillance de 2009 à 2011, Vice-Président du Conseil de surveillance depuis 2011) Echéance du mandat : Assemblée générale statuant en 2016 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.	Administrateur
Philippe Archinard 54 ans 47 rue Professeur Deperet, 69160 Tassin-la-Demi-Lune. Administrateur indépendant ⁽¹⁾	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale du 2 avril 2013 (Membre du Conseil de surveillance depuis 2005) Echéance du mandat : Assemblée générale statuant en 2016 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.	Administrateur
Martine Ortin George 66 ans 9 Southern Hills Drive 08558 Skillman NJ Etats-Unis d'Amérique Administrateur indépendant ⁽¹⁾	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale du 17 juin 2014 Echéance du mandat : Assemblée générale statuant en 2016 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.	Administrateur
Hilde Windels 49 ans Rollebaan 85 9860 MOORTSELE	1 ^{ère} nomination : Assemblée générale du 17 juin 2014	Administrateur

Nom, prénom, âge	Durée du mandat	Fonction
Belgique Administrateur indépendant ⁽¹⁾	Echéance du mandat : Assemblée générale statuant en 2016 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015.	
Luc Dochez	1 ^{ère} Nomination : Cooptation lors du Conseil d'administration du 26 mars 2015 suite à la démission de Pierre-Olivier GOINEAU Echéance du mandat : Assemblée Générale statutant en 2016 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015	Administrateur

(1) Membre indépendant au sens du Code de gouvernement d'entreprise Middlenext pour les valeurs moyennes et petites de décembre 2009.

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

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

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

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

- n'a fait l'objet de condamnation pour fraude ;
- n'a été associé 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 2014, sont intervenues les modifications suivantes concernant le Conseil d'administration :

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

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

- Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU a démissionné de ses mandats de Vice-Président, Directeur Général Délégué et d'administrateur de la Société ;
- Monsieur Luc DOCHEZ a été coopté, par le Conseil d'administration en date du 26 mars 2015 et sous réserve d'acceptation par les actionnaires lors de la prochaine Assemblée Générale, administrateur de la Société en remplacement de Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU démissionnaire. Le mandat de Monsieur Luc DOCHEZ prendra fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires à tenir dans l'année 2017 pour statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

14.1.2 Composition de la Direction Générale

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

La Société possède deux Directeurs Généraux Délégués, Messieurs Yann Godfrin et Jérôme Bailly, le pharmacien responsable.

Ensemble ces personnes forment la direction générale de la Société.

Les biographies des directeurs sont présentées ci-dessous dans la [section 14.1.4](#).

14.1.3 Autres mandats sociaux

Les dirigeants et administrateurs actuels de la Société exerce 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 2014	Autres mandats et fonctions exercés en dehors de la Société au cours des cinq dernières années et ayant cessé à ce jour
Gil Beyen	Gérant de Gil Beyen BVBA Gérant de AXXIS V&C BVBA Administrateur chez NovadipSA Administrateur chez Waterleau NV Président d'ERYTECH Pharma Inc.	Administrateur de BIO.be
Pierre-Olivier Goineau¹	Président de France Biotech Gérant de la SCI du Grand Tambour Secrétaire et Trésorier d'ERYTECH Pharma, Inc	N/A
Yann Godfrin	Membre du Conseil de Surveillance de la société NODEA MEDICAL	N/A
Galenos SPRL, représentée par Sven Andréasson	Administrateur d'Immicum Administrateur Cellastra Président de Cantargia AB	PDG de Beta-Cell NV Président d'Unibioscreen SA Membre du Conseil de TiGenix NV Président de XImmune AB
Kurma Partners S.A.²	Administrateur de SafeOrthopaedics ³ (à partir du 24/11/2014) Administrateur de Umecrine Mood Administrateur de Xeltis Administrateur de Step Pharma représentée par Vanessa Malier jusqu'au 17 juillet 2014	Membre du Conseil d'administration de Theradiag Membre du Conseil d'administration de Blink Censeur d'ABM Medical Membre du Conseil de Collectis Membre du Conseil de Novagali Membre du Conseil de Vivacta Administrateur de Vivalis Président du Comité Stratégique de PathoQuest Membre du Conseil d'Administration de Prosensa Membre du Conseil d'administration d'Adocia Membre du Conseil d'administration d'Integragen Membre du Conseil d'administration d'Indigix Membre du Conseil d'Administration de Zealand Pharma Membre du Conseil d'Administration d'Auris

Nom	Autres mandats et fonctions des mandataires sociaux durant l'exercice clos au 31 décembre 2014	Autres mandats et fonctions exercés en dehors de la Société au cours des cinq dernières années et ayant cessé à ce jour
		Administrateur de Hybrigenics Membre du Comité de Supervision de PathoQuest Administrateur et Président du Comité de supervision de Key Neurosciences Membre du Conseil d'Administration d'AM Pharma Membre du Conseil de Bioalliance Pharma Membre du Comité Stratégique d'ABM Medical Administrateur et Membre du Comité de Supervision de Meiogenics Membre du Conseil d'Administration de Gentichel Administrateur de STAT Diagnostica Membre du Conseil d'administration de Domain Therapeutics
représentée par Alain Munoz jusqu'au 22 janvier 2014	Administrateur d'AURIS ³ , Administrateur de GENTICEL ³ , Administrateur de HYBRIGENICS ³ , Administrateur de VALNEVA ³ , Administrateur de ZEALAND ³ .	NC
Philippe Archinard	Administrateur et Président Directeur Général de Transgene ³ Représentant permanent de TSGH au conseil d'ABL Inc Directeur Général de TSGH Représentant permanent au Conseil d'administration de Synergie Lyon Cancer pour Lyonbiopôle Administrateur de Biomérieux ³ Président de Lyonbiopôle Administrateur de CPE Lyon, représentant de FPUL Président de BioAster	Représentant permanent au Conseil d'administration de Finovi pour Lyonbiopôle
Jérôme Bailly	Gérant de GELFRUIT SARL (France)	
Martine Ortin George	Vice-Présidente de Pfizer Inc. ³	- Vice-Présidente of Pfizer Inc. (Etats-Unis) - Senior Vice-President, GPC Biotech Inc. (Etats-Unis) - Administrateur, Cytomics Inc. (France)
Hilde WINDELS	- Administrateur VIB ³ - Administrateur Flanders Bio	- Administrateur MDX Health,

Nom	Autres mandats et fonctions des mandataires sociaux durant l'exercice clos au 31 décembre 2014	Autres mandats et fonctions exercés en dehors de la Société au cours des cinq dernières années et ayant cessé à ce jour
	- Administrateur et Directeur Général BioCartis	- Directrice Administratif et Financier Pronota - Directrice Administratif et Financier Seps Pharma
Luc DOCHEZ	Directeur Général Primix Bioventures BVBA Directeur exécutif Tusk Therapeutics NV	Directeur Général / Directeur des affaires Prosensa Holding NV Administrateur Ovizio SA Administrateur Arcarios BV

¹Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU a démissionné de ses fonctions au sein d'ERYTECH Pharma le 11 janvier 2015.

²KURMA PARTNERS S.A. a démissionné de ses fonctions au sein d'ERYTECH Pharma le 17 juillet 2014. La démission de KURMA PARTNERS S.A. a été constatée par le Conseil d'administration du 29 août 2014.

³Sociétés cotées sur un marché réglementé

14.1.4 Expérience des organes d'administration et de direction

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

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

Gil a été co-fondateur et Directeur Général (CEO) de TiGenix (NYSE Euronext: TIG BB) pendant 12 ans. Avant de créer TiGenix, il était responsable du pôle Sciences de la Vie d'Arthur D. Little à Bruxelles. Il est titulaire d'un Master en Bio-ingénierie de l'Université de Louvain (Belgique) et d'un MBA de l'Université de Chicago (U.S.A.).

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

Avant de co-fonder la société, Yann était le directeur de R&D d'Hemoxymed Europe. Il a également été consultant en développement industriel pour BioAlliance Pharma et Hemosystem. Yann est Docteur en Sciences de la Vie et de la Santé de l'Université de Nantes, Ingénieur Biomédical de l'Université de Technologie de Compiegne et est titulaire d'un Master «Développement Clinique des Produits de Santé» de l'Université de Lyon, France. Il est inventeur de nombreux brevets et co-auteur de nombreuses publications scientifiques. Il est membre de plusieurs sociétés savantes.

– **Jérôme Bailly, Directeur Général délégué :**

Avant de rejoindre la société en 2007, Jérôme était Responsable AQ / Production au sein de Skyepharma et du Laboratoire Aguettant. Jérôme est Docteur en Pharmacie et titulaire d'un diplôme d'Ingénieur Chimique option Génie Biopharmaceutique et Production Cellulaire de l'École Polytechnique de Montréal.

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

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

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

– **Philippe Archinard, administrateur:**

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

– **Martine Ortin George, administrateur :**

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

en qualité de Chef de service à l’Institut Gustave Roussy en France et en tant que professeur invité au Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York.

– **Hilde Windels, administrateur :**

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

– **Luc Dochez :**

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

14.2 Conflits d’intérêts potentiels et accords

Il existe des conventions apparentées décrites aux [sections 16.2](#) et [19.2](#) 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 14.1](#) « Dirigeants et administrateurs » ci-dessus.

15 REMUNERATIONS ET AVANTAGES

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

Conformément à la loi du 3 juillet 2008, l'information est établie en se référant au code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext. L'ensemble des tableaux (de 1 à 10) de la « Recommandation AMF - Guide d'élaboration des documents de référence » sont présentés ci-dessous.

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

Les variations des rémunérations versées s'expliquent notamment par :

- Un rééquilibrage des rémunérations proportionné à la maturité de la Société devenue une société dont les titres sont admis aux négociations sur un marché réglementé et dans le contexte des métiers et du marché (conformément au principe « Benchmark » de la recommandation n°2 sur les dirigeants du Code Middlenext). Ce rééquilibrage a été décidé par le Conseil d'administration suivant l'avis du Comité de Rémunérations et de Nomination, conformément aux pratiques de la Société ;
- Concernant Mr Gil Beyen, le fait que sa rémunération sur 2013 n'est pas répartie sur une année pleine (du 6 mai 2013 au 31 décembre 2013), contrairement à 2014.

Tableau n°1:

Synthèse des rémunérations et des BSPCE attribuées à chaque dirigeant mandataire social		
	Exercice 2014	Exercice 2013
Gil BEYEN – Président Directeur Général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	372 268 €	342 700 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	513 960 €	239 811 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)		
TOTAL	886 228 €	582 511 €
Pierre-Olivier GOINEAU - Vice-Président et Directeur Général Délégué		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	275 422 €	243 507 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	220 482 €	107 089 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)		
TOTAL	495 904 €	350 596 €
Yann GODFRIN – Directeur Général Délégué		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	275 268 €	243 610 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	234 127 €	107 089 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)		
TOTAL	509 395 €	350 699 €
Jérôme BAILLY – Directeur Général Délégué		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	70 085 €	62 816 €
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	39 166 €	21 929 €
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)		
TOTAL	109 251 €	84 745 €

N.B. : les rémunérations due au titre de l'exercice 2013 de Gil BEYEN sont calculées au pro rata temporis sur une base annuelle de 342 700 €

Tableau n°2 :

Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social :				
	Exercice 2014		Exercice 2013	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Gil BEYEN				
rémunération fixe (1)	244 000 €	244 000 €	251 200 €	251 200 €
rémunération variable (1) (2)	125 600 €	91 500 €	91 500 €	
rémunération exceptionnelle				
jetons de présence				
avantages en nature (3)	2 668 €	2 668 €		
TOTAL	372 268 €	338 168 €	342 700 €	251 200 €
Pierre-Olivier GOINEAU				
rémunération fixe (1)	175 783 €	175 783 €	165 771 €	165 771 €
rémunération variable (1) (2)	90 000 €	67 500 €	67 500 €	75 000 €
rémunération exceptionnelle				
jetons de présence				
avantages en nature (3)	9 639 €	9 639 €	10 236 €	10 236 €
TOTAL	275 422 €	252 922 €	243 507 €	251 007 €
Yann GODFRIN				
rémunération fixe (1)	175 550 €	175 550 €	164 996 €	164 996 €
rémunération variable (1) (2)	90 000 €	67 500 €	67 500 €	75 000 €
rémunération exceptionnelle				
jetons de présence				
avantages en nature (3)	9 718 €	9 718 €	11 114 €	11 114 €
TOTAL	275 268 €	252 768 €	243 610 €	251 110 €
Jérôme BAILLY				
rémunération fixe (1)	60 755 €	60 755 €	55 293 €	55 293 €
rémunération variable (1) (2)	6 000 €	5 172 €	5 172 €	5 000 €
rémunération exceptionnelle				
jetons de présence				
avantages en nature (3)	3 331 €	3 331 €	2 351 €	2 351 €
TOTAL	70 085 €	69 258 €	62 816 €	62 644 €

N.B. : la rémunération fixe due au titre de l'exercice 2013 de Gil BEYEN est calculée au pro rata temporis sur une base annuelle de 251 520 €

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

Les rémunérations variables sont des primes sur objectifs. Les objectifs correspondent aux objectifs stratégiques de la Société. Cette stratégie consiste, à moyen terme, dans la réussite du projet GRASPA@/ERY-ASP. Les objectifs sont donc directement liés à :

- La procédure de demande d'AMM ; et ;
- L'accélération de l'activité aux Etats-Unis ; et ;
- Au lancement et au développement des autres programmes cliniques.

L'atteinte des dits objectifs est définie de manière stricte par le Conseil d'Administration, sur avis du comité des Rémunerations et Nominations.

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

(3) Les avantages en natures sont constitués de la location d'un véhicule

Tableau n°3:

Jetons de présence et les autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants		
Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au cours de l'exercice 2014	Montants versés au cours de l'exercice 2013
Sven ANDREASSON		
Jetons de présence	1 000 €	12 958 €
Autres rémunérations (1) (2)		5 250 €
GALENOS sprl		
Jetons de présence	19 476 €	
Autres rémunérations (1)		
Philippe ARCHINARD		
Jetons de présence	20 476 €	13 083 €
Autres rémunérations		
Martine ORTIN GEORGE		
Jetons de présence	10 024 €	
Autres rémunérations (1)		
Hilde WINDELS		
Jetons de présence	9 024 €	
Autres rémunérations (1)		
Alain MAIORE		
Jetons de présence		7 875 €
Autres rémunérations (1)		
Gil BEYEN		
Jetons de présence		
Autres rémunérations (1)		87 500 €
Marc BEER		
Jetons de présence		8 333 €
Autres rémunérations (1)		
TOTAL	60 000 €	134 999 €

(1) Les montants correspondent aux honoraires et débours, payés par la Société.
(2) Montants versés à GALENOS SPR, société contrôlée par Sven ANDREASSON

Tableau n°4 :

Options de souscription ou d'achat d'actions et autres instruments financiers donnant accès au capital, attribués durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social par l'émetteur et par toute société du groupe						
Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nature des options (achat ou souscription)	Valorisation des options selon la méthode retenue pour les comptes IFRS	Nombre d'options attribuées durant l'exercice	Prix d'exercice par action nouvelle souscrite *	Période d'exercice
Gil BEYEN	BSPCE ₂₀₁₂ 21/05/2012	Souscription	Juste valeur (Black & Scholes) IFRS 7	5 631	7,362 €	Caducité au 20/05/2020
Pierre-Olivier GOINEAU	BSPCE ₂₀₁₂ 21/05/2012	Souscription	Juste valeur (Black & Scholes) IFRS 7	2 515	7,362 €	Caducité au 20/05/2020
Yann GODFRIN	BSPCE ₂₀₁₂ 21/05/2012	Souscription	Juste valeur (Black & Scholes) IFRS 7	2 515	7,362 €	Caducité au 20/05/2020
Jérôme BAILLY	BSPCE ₂₀₁₂ 21/05/2012	Souscription	Juste valeur (Black & Scholes) IFRS 7	515 en 2014	7,362 €	Caducité au 20/05/2020

* Suite à la décision de division par 10 de la valeur nominale des titres (décision de l'Assemblée générale du 2 avril 2013), les termes et conditions des bons ont été modifiés afin de prendre en compte cette modification. Ainsi le prix d'exercice antérieurement à 73,62€ est désormais fixé à 7,362€.

Le tableau n°5 n'est pas applicable

Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social			
Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'options levées durant l'exercice	Prix d'exercice
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
TOTAL	n.a.	n.a.	n.a.

Le tableau n°6 n'est pas applicable

Actions de performance attribuées à chaque mandataire social						
Actions de performance attribuées 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
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
TOTAL	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Le tableau n°7 n'est pas applicable

Actions de performance devenues disponibles pour chaque mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'actions devenues disponibles durant l'exercice	Conditions d'acquisition
n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
TOTAL	n.a.	n.a.	n.a.

Tableau n°8

INFORMATION SUR LES OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT				
Date d'assemblée	BSPCE ₂₀₁₂ ⁽¹⁾ Assemblée Générale du 21/05/2012	BSPCE ₂₀₁₄ Assemblée Générale du 02/04/2013	BSA ₂₀₁₂ Assemblée Générale 21/05/2012	BSA ₂₀₁₄ Assemblée Générale 02/04/2013
Date du conseil d'administration ou du directoire selon le cas	Directoire du 31/05/2012 Conseil d'administration du 18/07/2013 Conseil d'administration du 17/07/2014	Conseil d'administration du 22/01/2014	Directoire du 31/05/2012 Conseil d'administration du 18/07/2013 Conseil d'administration du 17/07/2014 Conseil d'administration du 29/04/2015	Conseil d'administration du 22/01/2014 ⁽⁴⁾ Conseil d'administration du 04/12/2014 ⁽⁴⁾
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées ⁽²⁾ , dont le nombre pouvant être souscrites ou achetées par :	337 870 actions peuvent être souscrites représentant un total de 33 787 bons	195 000 actions peuvent être souscrites représentant un total de 19 500 bons	112 630 actions peuvent être souscrites représentant un total de 11 263 bons ⁽⁵⁾	30 000 actions peuvent être souscrites représentant un total de 3 000 bons
<i>Les mandataires sociaux</i>	277 370 actions 27 737 bons	70 000 actions 7 000 bons	n.a.	n.a.
<i>Gil BEYEN</i>	112 630 actions 11 263 bons	60 000 actions 6 000 bons	n.a.	n.a.
<i>Pierre-Olivier GOINEAU</i>	75 080 actions 7 508 bons	10 000 actions 1 000 bons	n.a.	n.a.
<i>Yann GODFRIN</i>	75 080 actions 7 508 bons	30 000 actions 3 000 bons	n.a.	n.a.
<i>Jérôme BAILLY</i>	14 580 actions 1 458 bons	Indéterminé ⁽⁵⁾	n.a.	n.a.
<i>GALENOS</i>	n.a.	n.a.	Indéterminé ⁽⁵⁾	n.a.
<i>Philippe ARCHINARD</i>	n.a.	n.a.	Indéterminé ⁽⁵⁾	n.a.
<i>Hilde WINDELS</i>	n.a.	n.a.	Indéterminé ⁽⁵⁾	n.a.
<i>Martine GEORGE</i>	n.a.	n.a.	Indéterminé ⁽⁵⁾	n.a.
<i>Luc DOCHEZ</i>	n.a.	n.a.	Indéterminé ⁽⁵⁾	n.a.
Point de départ d'exercice des options	06/05/2013 (jour de l'admission des titres de la Société à la négociation sur un marché réglementé) et/ou immédiate après la souscription	Immédiate dès la souscription	06/05/2013 (jour de l'admission des titres de la Société à la négociation sur un marché réglementé) et/ou immédiate après la souscription	Immédiate dès la souscription
Date d'expiration	20/05/2020	22/01/2024	20/05/2020	22/01/2024
Prix de souscription ou d'achat	7,362 € par action 73,62 € par bon	12,25 € par action 122,50 € par bon	7,362 € par action 73,62 € par bon	12,25 € par action 122,50 € par bon
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	1 bon = 10 actions Les titulaires doivent exercer un minimum de 50 bons par exercice ou la totalité s'ils en possèdent moins. Le nombre d'exercices est limité à quatre par an.	1 bon = 10 actions Les titulaires doivent exercer un minimum de 50 bons par exercice ou la totalité s'ils en possèdent moins. Le nombre d'exercices est limité à quatre par an.	1 bon = 10 actions Les titulaires doivent exercer un minimum de 50 bons par exercice ou la totalité s'ils en possèdent moins. Le nombre d'exercices est limité à quatre par an.	1 bon = 10 actions Les titulaires doivent exercer un minimum de 50 bons par exercice ou la totalité s'ils en possèdent moins. Le nombre d'exercices est limité à quatre par an.
Nombre d'actions souscrites au 20/04/2015	73 750 actions souscrites soit 7 375 bons	0	50 250 actions souscrites soit 5 025 bons	0
Nombre cumulé d'options de souscription ou d'achat actions annulées ou caduques	0	3 000 ⁽⁴⁾	0	0
Options de souscription ou d'achat d'actions restantes en fin d'exercice	264 120 actions 26 412 bons	195 000 actions 19 500 bons	62 380 actions 6 238 bons	30 000 actions 3 000 bons

⁽¹⁾ L'Assemblée Générale du 21 mai 2012 a annulé les BSPCE_{Cadre2006} qui avaient été en partie souscrits. Les BSPCE_{Cadre2006} ont été remplacés par les BSPCE₂₀₁₂.⁽²⁾ que les options afférentes aient été exercées ou non⁽³⁾ A la date du 31 décembre 2014⁽⁴⁾ 3 000 BSPCE₂₀₁₄ des 22 500 BSPCE₂₀₁₄ émis par le Conseil d'administration du 22 janvier 2014 ont été transformés en 3 000 BSA₂₀₁₄ par décision du Conseil d'administration du 4 décembre 2014⁽⁵⁾ Indéterminé signifiant que le nombre total d'actions pouvant être souscrites par les personnes est indéterminé, mais que les dites personnes ont déjà souscrit à des options.

Tableau n°9

OPTIONS DE SOUSCRIPTION OU D'ACHAT D'ACTIONS ET BSPCE CONSENTEES AUX DIX PREMIERS SALARIES NON MANDATAIRES SOCIAUX ATTRIBUTAIRES ET OPTIONS LEVEES PAR CES DERNIERS	Nombre total d'options attribuées / d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré	Plan n° 1 (1)	Plan n° 2 (2)
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	2 515	n.a.	2 515	0
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	0	n.a	0	0

(1) *BSPCE₂₀₁₂*(2) *BSPCE₂₀₁₄***Le tableau n°10 n'est pas applicable**

HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS GRATUITES D'ACTIONS				
INFORMATION SUR LES ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT				
Date d'assemblée	Plan n°1	Plan n°2	Plan n°3	Etc.
Date du conseil d'administration ou du directoire selon le cas	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Nombre total d'actions attribuées gratuitement, dont le nombre attribué à :	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
<i>Les mandataires sociaux</i>				
<i>Gil BEYEN</i>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
<i>Pierre-Olivier GOINEAU</i>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
<i>Yann GODFRIN</i>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Date d'acquisition des actions	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Date de fin de période de conservation	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Prix de souscription ou d'achat	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Nombre d'actions souscrites au [...] (date la plus récente)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Actions attribuées gratuitement restantes en fin d'exercice	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Tableau n°11

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

- (1) Mr Jérôme Bailly bénéficiait d'un contrat de travail depuis le 15 novembre 2011 avant sa première nomination du 21 décembre 2012 en qualité de mandataire social. Il a été considéré, par le Conseil de Surveillance puis par le Conseil d'Administration, de maintenir ce contrat de travail après les dites-nominations dans la mesure où ce contrat couvre des missions distinctes de son mandat de Pharmacien responsable, missions au titre desquelles il est soumis à un pourvoir de subordination.
- (2) Souscription au régime de retraite supplémentaire à cotisations définies, dans le cadre d'un contrat de retraite collective souscrit par la société auprès d'AXA. Investissement des comptes individuels alimenté par les cotisations de retraite de 5% des salaires bruts sous déductions de 2,50% de frais, sur des FCP « Horizon » gérés par AXA.
- (3) Indemnité d'un montant égal à un an de rémunération (voir également la section [16.4.10](#) pour les conditions de performance)+ GSC uniquement pour Monsieur Godfrin
- (4) Indemnité égale à 1/3 de la moyenne mensuelle du salaire perçu au cours des trois derniers mois de présence dans la société ERYTECH Pharma pendant 18 mois.

Par ailleurs, les dirigeants mandataires sociaux bénéficient également d'un régime complémentaire de frais de santé et de prévoyance (voir également la [section 16.2](#) et [19.2](#) du Document de Référence) et de l'intéressement (voir également la section [17.4](#) du Document de Référence).

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

Dans les comptes sociaux, la Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux et/ou dirigeants mandataires sociaux qui ne bénéficient pas par ailleurs (ou n'ont bénéficié) de prime de départ ou d'arrivée au sein de la société.

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

Les BSA ou BSCPCE octroyées aux mandataires sociaux ou dirigeants mandataires sociaux font l'objet d'un recensement précis dans le [chapitre 17.2](#) du Document de référence.

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

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

- le 24 mars 2014, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a exercé 200 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE2012) au prix unitaire de 73,62 euros ;
- le 27 mars 2014, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé 149 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 13,7 euros ;
- le 28 mars 2014, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé :
 - 150 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 13,40 euros ;
 - 100 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 13,45 euros ;
- le 2 avril 2014, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé 350 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 15,67 euros ;
- le 14 mai 2014, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé 550 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 15,04 euros ;
- le 17 septembre 2014, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé 125 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 16,88 euros ;
- le 26 septembre 2014, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé 250 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 23,02 euros ;
- le 30 septembre 2014, M. Jérôme BAILLY, directeur général délégué, a exercé 500 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE2012) au prix unitaire de 73,62 euros ;
- le 1er octobre 2014, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé 300 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 34,78 euros ;
- le 02 octobre 2014, M. Philippe ARCHINARD, administrateur, a exercé 1 337 bons de souscription d'actions (BSA2012) au prix unitaire de 73,62 euros ;
- le 13 octobre 2014, la société GALENOS sprl, administrateur, a exercé 500 bons de souscription d'actions (BSA2012) au prix unitaire de 73,62 euros ;
- le 15 octobre 2014, M. Gil BEYEN, Président Directeur Général et administrateur, a exercé 3 400 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE2012) au prix unitaire de 73,62 euros ;
- le 17 octobre 2014, M. Jérôme BAILLY, directeur général délégué, a cédé 940 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 25,30 euros ;
- le 02 décembre 2014,
 - M. Philippe ARCHINARD, administrateur, a cédé 1 370 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 28 euros ;
 - M. Jérôme BAILLY, directeur général délégué, a cédé 550 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 28 euros.

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

- le 13 janvier 2015, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a cédé 400 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 30,50 euros ;
- le 14 janvier 2015,
 - M. Yann GODFRIN, directeur général délégué, a cédé
 - 111 687 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 29,7951 euros ;
 - M. Gil BEYEN, président directeur général, a cédé :
 - 25 316 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 29,7951 euros ;
- le 15 janvier 2015,
 - M. Gil BEYEN, président directeur général, a cédé :
 - 8 684 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 29,0293 euros ;
 - M. Yann GODFRIN, directeur général délégué, a cédé :
 - 38 313 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 29,0293 euros ;
- le 20 février 2015, Monsieur Jérôme BAILLY, directeur général délégué, a cédé 300 actions ERYTECH Pharma au prix unitaire de 27,60 euros ;
- le 27 février 2015, Mme Françoise HORAND PHOTHIRATH, personne assimilée dirigeante, a exercé 160 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE2012) au prix unitaire de 73,62 euros.

16 FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

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

16.1 Échéance du mandat des administrateurs

Se référer à la [section 14.1.1 « Composition du Conseil d'administration »](#) du présent Document de référence.

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

Se référer à la [section 14.2](#) du présent Document de référence.

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

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

Pour l'exercice clos le 31 décembre 2014, en complément des informations figurant à la présente section, l'état d'application des recommandations du Code MiddleNext est le suivant :

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

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

16.3.1 Certification ISO



16.3.2 Rapport du Président sur le contrôle Interne

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

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

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

Le Code MiddleNext peut être consulté sur le site suivant :
http://www.middlenext.com/IMG/pdf/Code_de_gouvernance_site.pdf.

Les recommandations du Code MiddleNext sont d'ores et déjà appliquées par la Société comme cela est précisé ci-après. Il faut savoir que la recommandation relative aux stock-options et attribution gratuite d'actions n'est pas applicable par la Société dans la mesure où aucune stock-options ou action gratuite n'a été attribuée par la Société à ses dirigeants.

A.1. Composition du conseil :

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014, sont intervenues les modifications suivantes concernant le Conseil d'administration :

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

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

Au 31 décembre 2014, le Conseil d'administration est composé de sept membres, à savoir :

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

Il est précisé que le Conseil d'administration, lors de sa réunion en date du 11 janvier 2015, a constaté la démission de Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU de ses fonctions de Directeur Général Délégué, de Vice-Président et d'administrateur.

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

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

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

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

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

La liste des administrateurs de la Société incluant les fonctions exercées dans d'autres sociétés figure au paragraphe 14.1.2 du Document de Référence.

Lors de l'Assemblée générale mixte de la Société du 17 juin 2014, le montant global annuel des jetons de présence alloués aux administrateurs a été fixé à 60.000 euros et ce, pour l'exercice en cours.

Le Conseil d'administration du 11 janvier 2015 a décidé de la répartition des jetons de présence en fonction de l'assiduité des administrateurs et du temps qu'ils ont consacré à leur fonction pendant l'exercice clos 2014, conformément aux recommandations du Comité des rémunérations réuni le même jour.

A.2. Fréquence des réunions

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

Au cours de l’exercice clos au 31 décembre 2014,

- le Conseil d’administration s’est réuni douze fois, le 22 janvier 2014, le 16 avril 2014, le 25 avril 2014, le 5 mai 2014, le 19 mai 2014, le 9 juin 2014, le 17 juillet 2013, le 29 août 2014, le 16 septembre 2014, le 22 septembre 2014, le 29 septembre 2014 et le 4 décembre 2014.

Le nombre de réunion du Conseil d’administration au cours de l’exercice clos au 31 décembre 2014 est conforme à la recommandation du Code MiddleNext qui prévoit un minimum de quatre réunions annuelles.

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

Le taux de présence des membres du Conseil d’administration au cours de l’exercice clos au 31 décembre 2014 a été de 87% (le taux était de 86% au cours de l’exercice clos le 31 décembre 2013).

A.3. Convocations des administrateurs

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

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

A.4. Information des administrateurs

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

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

A.5. Tenue des réunions

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

A.6. Décisions adoptéES

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

- Les conditions de rémunérations des dirigeants ;
- La cooptation d’un nouvel administrateur ;
- La mise en place d’un nouveau plan de 22 500 BSPCE₂₀₁₄ ;
- La nomination d’un nouveau membre du Comité d’audit et du Comité des rémunérations et de nomination ;
- L’approbation du budget annuel ;
- Une augmentation de capital par émission d’actions nouvelles ;
- Les augmentations de capital liées à l’exercice de BSA₂₀₁₂ et de BSPCE₂₀₁₂;
- La liste des bénéficiaires de BSA₂₀₁₂ et de BSPCE₂₀₁₂ ;
- La modification des caractéristiques des BSA₂₀₁₂ et des BSPCE₂₀₁₂ ;
- La transformation de 3 000 BSPCE₂₀₁₄ en BSA₂₀₁₄ ;
- Les comptes semestriels et le rapport financier semestriel ;
- L’égalité professionnelle ;
- La mise en place d’un programme « ADR Level 1 » aux Etats-Unis.

A.7. Procès-verbaux des réunions

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

A.8. Evaluation du conseil d'administration

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

A.9. Comités spécialisés

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 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.

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

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

Confidentialité :

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

A.9.1. Comité d'audit

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

Le comité d'audit doit se réunir au moins une fois par an.

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

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

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

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

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

L'expérience des membres du Comité d'Audit est présentée dans la [section 14.1.3](#) du Document de référence.

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

Les membres historiques du comité se sont réunis deux fois au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014.

Parmi les points abordés lors de ces réunions :

- Les comptes annuels et le rapport de l'exercice clos le 31 décembre 2013 ;
- Les comptes semestriels et le rapport financier semestriel.

A.9.2. Comité des rémunérations et de nominations

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

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

L’expérience des membres du Comité des Rémunération et de Nomination est présentée dans la [section 14.1.3](#) 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, les régimes de retraite et de prévoyance des mandataires sociaux, de définir notamment, (ii) les modalités de fixation de la part variable de leur rémunération ; (iii) de formuler des recommandations et propositions concernant une politique générale d’attribution de BSA et de BSPCE ;
- Examiner le montant des jetons de présence et le système de répartition entre les administrateurs en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil d’administration ;
- Conseiller, et assister le cas échéant, le Conseil d’administration dans la sélection des cadres dirigeants et dans la fixation de leur rémunération ;
- Evaluer d’éventuelles augmentations de capital réservées aux salariés ;
- Assister le Conseil d’administration dans le choix de nouveaux membres ;
- Veiller à la mise en place des structures et procédures permettant l’application des bonnes pratiques de gouvernance au sein de la Société ;
- Prévenir les conflits d’intérêts au sein du Conseil d’administration ;
- Mettre en œuvre la procédure d’évaluation du Conseil d’administration.

Le comité s’est réuni une fois au cours de l’exercice clos le 31 décembre 2014.

Parmi les points abordés lors de ces réunions :

- Les conditions de rémunérations des dirigeants ;
- L’émission d’un nouveau plan d’intéressement au capital.

A.9.3. Conseil scientifique

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

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

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

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

Nom	Lien avec la Société	Membre du Conseil scientifique depuis
Dr Yann Godfrin	Directeur Général Délégué	2007
Pr. Eric Raymond	Consultant	2009
Dr. Philip L. Lorenzi	Consultant	2010
Dr. Bridget Bax	Consultant	2012

Nom	Lien avec la Société	Membre du Conseil scientifique depuis
Pr. Arthur E. Frankel	Consultant	2012
Dr. Kurt Gunter	Consultant	2012

L’expérience du Dr Yann GODFRIN est présentée dans la [section 14.1.3](#) du Document de référence.

Pr. Eric RAYMOND, Docteur en Médecine,

Chef du Service cancérologie (SIHC) de l'Hôpital Universitaire de Beaujon-Bichat (Paris), Pr Raymond est expert en oncologie. Il a publié plus de 100 articles et est membre de plusieurs associations internationales d’experts en oncologie. Pr Raymond est titulaire d’un diplôme d’études approfondies (DEA) de génie biologique et médical option bio-imagerie de l’Université de Créteil.

Dr. Philip L. LORENZI, Docteur en Médecine

Actuellement superviseur de laboratoire et de recherche dans le département de bio-informatique et de biologie computationnelle au MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, Etats-Unis, il est expert en pharmacogénomique, en pharmacologie des systèmes, et en recherche translationnelle, avec une spécialisation en identification des biomarqueurs liés à l'utilisation de l' L-asparaginase en chimiothérapie.

Dr. Bridget BAX, PhD, Docteur en sciences

Bridget Bax est professeur associée à la London Metropolitan University et dirige ses recherches dans le département des Sciences de développement clinique à l'hôpital Saint George.
Elle est experte en maladies métaboliques et en thérapie de remplacement enzymatique.

Pr. Arthur E. FRANKEL, Docteur en Médecine

Arthur E. Frankel est à la tête du département d'Hématologie / Oncologie du Scott & White Cancer Institute au Texas et professeur au Texas Health Science Center College of Medicine. Il s'intéresse à l'implication des acides aminés dans le cancer et notamment à leur réduction comme thérapie contre le cancer.

Dr. Kurt GUNTER, Docteur en Médecine

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

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

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

Référentiel

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

B.2. Gestion des risques

Objectifs :

- Favoriser l'atteinte des objectifs de la Société (*voir également ci-après la section B.4*);
- Analyser et traiter les risques identifiés à ce jour par la Société et présentés au chapitre 3.2. du Rapport, notamment en :
 - Maintenant un haut niveau de qualité et de sécurité de ses produits ;
 - Préservant les intérêts de la Société;
 - Sécurisant les processus de la Société.

Composantes du dispositif :

La responsabilité de la gestion des risques revient au Président Directeur Général, M. Gil BEYEN.

Le dispositif de gestion des risques prévoit notamment :

- des analyses de risques (Identification, analyse et traitement du risque selon la PO-QUAL-007 dont la dernière version date du 23/05/2011) ;
 - sur les processus et tout particulièrement sur le processus Production, ainsi que sur ;
 - la sécurité physique et des systèmes d'informations et ;
 - les actifs et la réputation de la Société.
- Une procédure de management du risque (PG-QUAL-017 dont la dernière version date du 29/03/2012) encadrant notamment :
 - le rôle :
 - Des pilotes de processus ;
 - Du département Assurance-Qualité et du Pharmacien Responsable.
 - Le pilotage du dispositif, notamment via le processus de Direction (PG-MAQ-A3 du 02/09/2013) et d'Amélioration continue (PG-MAQ-A4 du 30/07/2013) et les revues de direction (PG-QUAL-012 dont la dernière version date du 25/06/2013).
 - une communication adéquate en vue de sa mise en œuvre par les acteurs externes comme internes.

B.3. Le contrôle interne

Objectifs du contrôle interne :

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

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

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

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

Composantes :

En collaboration notamment avec le comité d'audit (*voir également ci-après la section B.4.4*), la responsabilité du contrôle interne revient au Président Directeur Général, M. Gil BEYEN.

Le dispositif de contrôle interne prévoit :

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

B.3.1. Périmètre de la gestion du risque et du contrôle interne

B.3.2. Procédures relatives à l'information financière

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

- La Direction générale de la Société et plus particulièrement le personnel du Pôle Corporate ont le souci de l'amélioration du contrôle interne et intègrent les recommandations des auditeurs externes et du comité d'audit,
- La Société a mis en place plusieurs procédures pour gérer le processus Achats. Dans lesdites procédures, les moyens de prévenir les risques inhérents à la taille de la Société et attachés à la séparation en interne, entre la production et la supervision des états financiers, sont d'ores et déjà prévus,
- Un expert-comptable intervient pour vérifier les comptes présentés aux normes IFRS au titre des exercices 2013 et 2014.

B.3.3. Politique qualité (PG-MAQ-A1):

ERYTECH Pharma développe et met à disposition des patients, des clients et partenaires des produits alliant sécurité, qualité et technologie.

ERYTECH Pharma, «specialty pharma», commercialise des médicaments et des solutions thérapeutiques destinés au traitement de pathologies graves, d'indications orphelines pour des patients fragiles dans les domaines de l'hématologie, de l'oncologie et de l'immunologie.

Ces technologies et produits représentent une nouvelle génération de médicaments utilisant les globules rouges comme vecteur d'agents thérapeutiques. Ils visent à :

- Fournir une solution thérapeutique en absence d'alternative ;
- Améliorer l'index thérapeutique des traitements actuels ;
- Améliorer le confort des patients.

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.

Les objectifs qualité d'ERYTECH Pharma pour l'année 2015 sont :

1. Déposer le dossier d'AMM dans les délais prévus ;
2. Rationaliser et simplifier les processus, en redéfinissant le processus « développer un produit »;
3. Intégrer les Etats-Unis dans notre système de management de la Qualité :
4. Renouveler la certification ISO 9001 ;
5. Améliorer la gestion de notre communication interne et externe

B.3.4. Système Qualité et engagement de la Direction :

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

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

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

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

B.3.5. Acteurs de la gestion du risque et du contrôle interne

La Direction Générale :

Ils 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 ;
- Ils informent le Conseil d'administration sur les points importants.

Il appartient à la Direction Générale de rendre compte au Comité d'audit des caractéristiques essentielles du dispositif de gestion du risque et de contrôle interne.

Les membres de la Direction Générale sont :

- M. Gil BEYEN, Président Directeur Général ;
- M. Yann GODFRIN, Directeur Général Délégué ;
- M. Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué.

Les fonctions des Directeurs Généraux Délégué sont précisées dans la section C ci-dessous.

Le Comité de direction

Il appartient aux membres du Comité de direction de tenir régulièrement informée la Direction générale de tout dysfonctionnement, insuffisances, et difficultés.

Le comité de direction est composé de la Direction Générale et de Mme Françoise HORAND-PHOTHIRAH, Directrice des Opérations de R&D.

Le Comité d'Audit :

Conformément au Règlement intérieur du Conseil d'administration dont la dernière mise à jour date du 25/04/2014, il appartient au Comité d'audit de rendre compte au Conseil d'administration de tous risques et/ou faiblesses majeures du contrôle interne et qui seraient susceptibles d'avoir une incidence significative sur l'information comptable et financière.

Le Conseil d'administration :

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

Les auditeurs qualité internes :

Conformément à la procédure PG-QUAL-004 dont la dernière version date du 21/02/2011, la Société forme puis désigne des auditeurs internes en vue afin de vérifier si les procédures et/ou processus sont respectés et efficaces.

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

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

Le département Assurance-Qualité:

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

Les auditeurs externes ou organismes certificateurs ou autorités réglementaires:

Ainsi :

- l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM), *l'European Medicines Agency (EMA)* et la *Food and Drug Administration (FDA)* et ;
 - l'auditeur ISO (*International Organization for Standardization*) ;
 - les Commissaires aux comptes ;
- participent via leurs contrôles et/ou audits à la gestion des risques.

B.4. Pistes d'amélioration/Perspectives d'évolution

En 2015, la Société poursuit son effort visant à améliorer le suivi des plans d'actions des analyses de risques et à mieux articuler le contrôle interne avec la gestion des risques.

C. Pouvoirs du directeur général

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

Le Conseil d'Administration en date du 6 mai 2013 a précisé que:

- Monsieur Yann GODFRIN est plus particulièrement chargé des fonctions de stratégie scientifique, recherche et développement préclinique, clinique et affaires réglementaires ;
- Monsieur Jérôme BAILLY voit quant à lui ses attributions fixées conformément à l'article R. 5124-36 du Code de la Santé Publique ;

Par ailleurs, jusqu'à la date de sa démission, Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU était plus particulièrement en charge des fonctions suivantes : stratégie, organisation et gestion des opérations, contrôle interne, finance, administration, juridique, ressources humaines, ventes et partenariats.

Se référer également à la [section 14.1.2](#) du Document de Référence « Composition de la Direction Générale ».

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

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

Les informations visées à l'article L. 225-100-3 du Code de commerce (concernant les éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique ayant pour cible la Société) figurent dans section 16.6 du Document de référence.

16.4 Eléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique**16.4.1 Structure du capital de la société**

Voir chapitre 18 du Document de référence

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

Néant

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

Voir le chapitre 18 du présent Document de référence.

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

Néant

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

Néant.

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

Néant.

16.4.7 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.

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

L'assemblée générale de la Société du 17 juin 2014 a autorisé le Conseil d'administration à mettre en œuvre, sous condition suspensive de la cotation des titres sur le marché Euronext Paris, 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 21.2 du présent Document de référence*).

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

- Les caractéristiques des BSA/BSPCE contiennent des modalités d'exercice anticipé, sous certaines conditions, en cas de changement de contrôle de la Société (*Voir également la section 21.5 du présent Document de référence*).
- Voir également le [chapitre 22 du présent Document de référence](#) « Contrats importants ».

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

Conformément à la loi « TEPA » et au Code de gouvernement d'entreprise Middlenext, le Conseil d'Administration, lors de sa réunion du 24 mai 2013, a fixé les termes d'une indemnité de départ consentie aux dirigeants mandataires sociaux (à savoir Messieurs Gil Beyen, Pierre-Olivier Goineau et Yann Godfrin).

Cet engagement prévoit qu'en cas de départ de l'intéressé 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),

le dit intéressé pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçus au cours des douze mois précédent la décision de révocation ou l'expiration du mandat (ou concernant uniquement Monsieur Gil Beyen, la rémunération fixe annuelle définie par le Conseil d'Administration, en cas de révocation décidée dans les douze mois suivant sa nomination).

La décision du Conseil d'Administration du 24 mai 2013 prise dans le cadre de la procédure des conventions et engagements réglementés prévue par la loi « TEPA » a été publiée dans son intégralité sur le site Internet de la Société.

L’engagement a été approuvé par l’Assemblée Générale des actionnaires du 17 juin 2014 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 est subordonné au respect, dûment constaté par le Conseil d’Administration au moment ou après la cessation des fonctions, de conditions liées aux performances de l’intéressé appréciées au regard de celles de la Société, définies à ce jour comme suit :

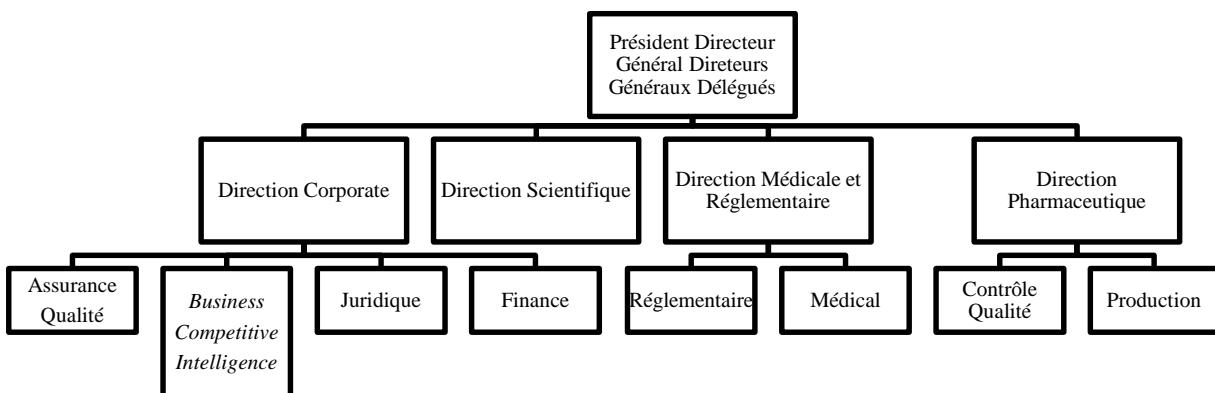
- Respect du budget de dépenses de la Société et
- Au moins l’une des deux conditions suivantes :
 - au moins un accord de collaboration ou de licence en cours ;
 - au moins un produit en phase active de développement clinique par la Société.

17 SALARIES

17.1 Effectifs

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

17.1.1 Organigramme fonctionnel



17.1.2 Expérience et fonctions des principaux managers

L'expérience et les fonctions des principaux managers sont décrites à la section 14.1.4 ci-dessus

17.1.3 Répartition des effectifs

L'effectif de la Société compte 44 personnes au 31 mars 2015.

- Évolution de l'effectif

L'effectif moyen a varié dans les proportions suivantes :

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

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

- Répartition par pôle d'activité

Au 31 décembre 2014, l'effectif de la société (incluant les dirigeants) était réparti selon les pôles suivants :

Départements	Effectif
Business & Competitive Intelligence	2
Affaires cliniques	3
Finance	2
Juridique	3
Administratif	2
Relations Publiques / Investisseurs	1
Production	12
Assurance Qualité	3
Préclinique	15
Réglementaire	1
Total général	44

- Répartition par statut

Statut	Nombre
Cadres	23
Non cadres	21
Total général	44

17.1.4 Gestion des ressources humaines

La gestion des effectifs revêt une importance considérable pour la Société. En effet, la Société doit pouvoir disposer de collaborateurs qualifiés présentant de fortes compétences, l'activité d'ERYTECH reposant effectivement en partie sur la qualité et l'efficacité de ses collaborateurs clés.

La Société estime avoir de bonnes relations avec son personnel.

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

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

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

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

17.1.5 Organisation du temps de travail

L’organisation du temps de travail chez ERYTECH est conforme aux dispositions législatives et réglementaires. La durée légale de travail hebdomadaire est de 35 heures pour les salariés travaillant à temps complet.
Les cadres dirigeants ne sont pas soumis à la législation sur la durée du travail.

17.2 Participation des mandataires sociaux

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

			Bons de souscription								
	Nombre d'actions	% capital **	% droits de vote	Nature des bons	Date de création	Nombre attribué et non exercé	Nombre souscrit et non exercé***	Prix d'exercice en € par action nouvelle souscrite****	Date maximale d'exercice	Nombre max d'actions lié	Stocks options
Gil Beyen*	-	-	-	BSPCE ₂₀₁₂	21/05/12	7 863	7 863	7,362	20/05/20	78 630	N/A
				BSPCE ₂₀₁₄	22/01/14	6 000	0	12,25	22/01/24	60 000	N/A
Yann Godfrin *	142 990	2,08%	3,53%	BSPCE ₂₀₁₂	21/05/12	7 508	7 508	7,362	20/05/20	75 080	N/A
				BSPCE ₂₀₁₄	22/01/14	3 000	0	12,25	22/01/24	30 000	N/A
Philippe Archinard *	4 000	0,06%	0,05%	BSA ₂₀₁₂	21/05/12	6 238	0	7,362	20/05/20	62 380	N/A
GALENOS *	4 500	0,07%	0,06%								
Martine Ortin George*	-	-	-								
Hilde Windels*	-	-	-								
Jérôme Bailly*	3 000	0,04%	0,04%	BSPCE ₂₀₁₂	21/05/12	N/A	958	7,362	20/05/20	9 580	N/A

* cf. détails des fonctions exercées à ce jour dans le [Chapitre 14](#) - Organes d’administration et de direction

** Actions tenues au nominatif

*** voir également la [section 21.9.4](#) du Document de référence

**** Sur délégation de l’Assemblée Générale

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

17.3 Participation des salariés de la société non mandataires sociaux

Sur la base de la composition du capital et des éléments dilutifs existants à la date de l’exercice clos le 31 décembre 2014, les participations détenues par les salariés non mandataires sociaux peuvent être résumées comme suit :

			Bons de souscription								
	Nombre d'actions et droits de vote*	% capital *	% droits de vote**	Nature des bons	Date de création	Nombre attribué et non exercé***	Nombre souscrit et non exercé***	Prix d'exercice en € par action nouvelle souscrite****	Date maximale d'exercice	Nombre max d'actions lié	Stocks options
Salariés non mandataires	8 800	0,13%	0,09%	BSPCE ₂₀₁₂	21/05/2012	1 793	1 793	7,362	20/05/2020	17 930	N/A
				BSPCE ₂₀₁₄	22/01/2014	N/A	0	12,25	22/01/2024	N/A	N/A

*Actions tenues au nominatif

** voir également la section 21.9.4 du Document de référence

*** Sur délégation de l’Assemblée Générale

17.4 Contrat d'intéressement

La Société a mis en place un accord d'intéressement couvrant les années 2014 à 2016 au terme duquel un pourcentage (2,5% en 2014) de la rémunération annuelle brute au 31 décembre de chaque année peut être répartie :

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

18 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

18.1 Répartition du capital et des droits de vote

Conformément aux dispositions de l'article L.233-13 du Code de commerce, nous vous indiquons ci-après l'identité des actionnaires dont le seuil dépasse 5% du capital et/ou 5% des droits de vote. A la connaissance de la Société, il n'existe aucun autre actionnaire détenant directement ou indirectement, seul ou de concert, plus de 5% du capital ou des droits de vote.

L'actionnariat de la Société au 31 décembre 2014 se présentait comme suit, sur la base des informations disponibles :

Nom Prénom/ Dénomination Sociale	% de capital	% de droits de vote	Nombre d'actions
FCPR AURIGA VENTURES III	14,79%	21,46%	1 018 212
RECORDATI ORPHAN DRUGS	6,26%	5,20%	431 034
GODFRIN YANN	4,26%	7,07%	292 990
GOINEAU PIERRE-OLIVIER	3,83%	6,36%	263 490
<hr/>			
HOLDING ENTREPRISE ET PATRIMOINE ¹	0,75%	1,24%	51 530
<hr/>			
Autres actionnaires au nominatif dont la détention du capital est inférieure ou égale à 0,5%	1,66%	1,85%	114 513
<hr/>			
TITRES AU PORTEUR	Détention par la Société dans le cadre du programme de rachat ²	0,07%	0,00%
	AUTRES TITRES AU PORTEUR	68,38%	56,77%
<hr/>			
TOTAL	100,00%	100,00%	6 882 761

¹Fonds gérés par IDINVEST PARTNERS

² cf. Section 3.8.9 du présent Rapport Financier Annuel

L'actionnariat de la Société au 20 avril 2015 se présentait comme suit, sur la base des informations disponibles :

Nom Prénom/ Dénomination Sociale	% de capital	% de droits de vote	Nombre d'actions	
FCPR AURIGA VENTURES III	14,78%	21,97%	1 018 212	
RECORDATI ORPHAN DRUGS	6,26%	5,32%	431 034	
GOINEAU Pierre-Olivier	3,09%	5,26%	212 900	
GODFRIN Yann	2,08%	3,53%	142 990	
HOLDING ENTREPRISE ET PATRIMOINE	0,75%	1,27%	51 530	
Actionnaires au nominatif dont la détention du capital est inférieure ou égale à 0,5%	1,16%	1,45%	79 733	
TITRES AU PORTEUR	Détention par la Société dans le cadre du programme de rachat ²	0,04%	0,00%	2 500
	Autres actionnaires au porteur ³	71,90%	61,17%	4 952 692
	TOTAL	100,00%	100,00%	6 888 441

¹Fonds gérés par IDINVEST PARTNERS

² cf. Section 3.8.9 du présent Rapport Financier Annuel

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

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

- Le seuil de 10% du capital à la baisse de Idinvest Partners le 27 octobre 2014 par suite d'une cession d'actions. A cette date Idinvest Partners détenait 687 687 actions représentant 9,99% du capital et 8,89% des droits de vote ;

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

- Le seuil de 5% des droits de vote à la baisse de M. Yann Godfrin le 14 février 2015 par suite de cession d'actions ERYTECH Pharma sur le marché. A cette date, M. Yann Godfrin détenait 124 990 actions représentant 2,08% du capital et 3,45% des droits de vote ;
- Le seuil de 5% des droits de vote à la baisse de M. Pierre-Olivier GOINEAU le 6 mai 2015 par suite d'une augmentation du nombre total de droits de vote de la Société. A cette date, M. Pierre-Olivier GOINEAU détenait 212 000 action représentant 3,08% du capital et 4,28% ds droits de vote ;
- Le seuil de 5% des droits de vote à la baisse de Idinvest Partners le 19 mai 2015 par suite d'une augmentation du nombre total de droits de vote de la Société. A cette date, Idinvest Partnes détenait 429 112 actions représentant 5,48% des actions et 4,91% des droits de vote.
- Le seuil de 5% des droits de vote à la baisse de Idinvest Partners le 28 mai 2015 par suite d'une cession d'actions du nombre total de droits de vote de la Société. A cette date, Idinvest Partnes détenait 334 473 actions représentant 4,86% des actions et 4,43% des droits de vote.

18.2 Actionnaires significatifs non représentés au Conseil d'Administration

A la date du présent Document de référence, trois actionnaires significatifs et inscrits au nominatif à savoir Auriga Venture III, Recordati Orphan Drugs et M. Pierre-Olivier GOINEAU ne sont pas représentés au Conseil d'Administration. En effet, depuis le 11 janvier 2015, M. Pierre-Olivier GOINEAU n'est plus membre du Conseil d'administration.

18.3 Droits de vote des actionnaires

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

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

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

18.4 Contrôle de la Société

A la connaissance de la Société :

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

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

18.5 Pacte d'actionnaires

Le pacte d'actionnaires en date du 22 décembre 2006 conclu entre les actionnaires de la Société, tel qu'amendé en date du 11 juin 2010, en vigueur à la date d'enregistrement du Document de référence, est devenu caduc à compter du jour de la première cotation des actions de la Société sur Euronext Paris.

Les actionnaires n'ont pas indiqué avoir l'intention de conclure un nouveau pacte d'actionnaires.

18.6 Concerts

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

18.7 Accords susceptibles d'entraîner un changement de contrôle

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

19 OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

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

Depuis l'établissement du rapport spécial du commissaire aux comptes relatif à l'exercice 2014 :

- le Conseil d'Administration en date du 11 janvier 2015 a approuvé l'augmentation de la rémunération brute annuelle fixe de Monsieur Jérôme BAILLY, directeur général délégué de la Société, au titre de son contrat de travail.
- Le Conseil d'Administration en date du 26 mars 2015 a entériné les conventions suivantes avec :
 - Monsieur Gil BEYEN, Président Directeur Général :
 - Intéressement
 - Abondement PEE
 - Abondement PERCO
 - Assistance de gestion de titres (Société Générale Service Securities)
 - Assistance fiscale (Delsol)
 - Monsieur Yann GODFRIN, Directeur Général Délégué de la Société :
 - Intéressement
 - Abondement PEE
 - Abondement PERCO
 - Assistance de gestion de titres (Société Générale Service Securities)
 - Monsieur Jérôme BAILLY, Directeur Général Délégué de la Société :
 - Intéressement
 - Abondement PEE
 - Abondement PERCO
 - Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU, Directeur Général Délégué de la Société jusqu'au 11 janvier 2015 :
 - Intéressement
 - Assistance de gestion de titres (Société Générale Service Securities)

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

19.1 Opérations intra-groupe

Durant l'exercice clos le 31 décembre 2014, la Société a versé 100.000\$ à sa filiale ERYTECH Pharma Inc.

Depuis la clôture de l'exercice clos le 31 décembre 2014, la Société a conclu une convention de trésorerie avec sa filiale ERYTECH Pharma Inc.

19.2 Opérations avec les apparentés

19.2.1 Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées – Exercice clos le 31 décembre 2014

Erytech Pharma S.A.

Siège social : 60 avenue Rockefeller - Bâtiment Adénine - 69008 Lyon
Capital social : €.688 276,10

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

Exercice clos le 31 décembre 2014

Aux actionnaires,

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

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

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

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

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

Conventions et engagements non autorisés préalablement

En application des articles L. 225-42 et L. 823-12 du code de commerce, nous vous signalons que les conventions et engagements suivants n'ont pas fait l'objet d'une autorisation préalable de votre conseil d'administration.

Il nous appartient de vous communiquer les circonstances en raison desquelles la procédure d'autorisation n'a pas été suivie.

Avec Monsieur Pierre-Olivier Goineau

Contrat de conseil de gestion de titres Carré VIP de la Société Générale Service Securities

Personne concernée : Pierre-Olivier Goineau, Directeur Général Délégué de la Société.

- Nature et objet : contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit pour l'exercice 2014 auprès de la Société Générale au profit de Pierre-Olivier Goineau autorisé par le Conseil d'administration du 26 mars 2015.
- Modalités : le coût du contrat VIP pour l'exercice 2014 s'est élevé à 200 €.

Monsieur Pierre-Olivier Goineau a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 11 janvier 2015.

Avec Monsieur Yann Godfrin

Contrat de conseil de gestion de titres Carré VIP de la Société Générale Service Securities

Personne concernée : Yann Godfrin, Directeur Général Délégué de la Société.

- Nature et objet : contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit pour l'exercice 2014 auprès de la Société Générale au profit de Yann Godfrin autorisé par le Conseil d'administration du 26 mars 2015.
- Modalités : le coût du contrat VIP pour l'exercice 2014 s'est élevé à 200 €.

Avec Monsieur Gil Beyen

Contrat de conseil de gestion de titres Carré VIP de la Société Générale Service Securities

Personne concernée : Gil Beyen, Président du Conseil d'Administration et Directeur Général de la Société.

- Nature et objet : contrat de conseil de gestion des titres de la société souscrit pour l'exercice 2014 auprès de la Société Générale au profit de Gil Beyen autorisé par le Conseil d'administration du 26 mars 2015.
- Modalités : le coût du contrat VIP pour l'exercice 2014 s'est élevé à 200 €.

Prestation de conseil fiscal effectuée par le cabinet Delsol

Personne concernée : Gil Beyen, Président du Conseil d'Administration et Directeur Général de la Société.

- Nature et objet : prestation de conseil effectuée au cours de l'exercice 2014 par le cabinet Delsol sur la situation fiscale de M Gil Beyen autorisée par le Conseil d'administration du 26 mars 2015.
- Modalités : la charge supportée pour l'exercice 2014 s'est élevé à 2 322 €.

Votre société a estimé que ces conventions relevaient de l'article L. 225-39 du Code de commerce et, en conséquence, que la procédure d'autorisation préalable prévue à l'article L 225-38 de ce Code ne leurs était pas applicable.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS DEJA APPROUVES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

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

En application de l'article R.225-31 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Avec Monsieur Pierre-Olivier Goineau

1. Indemnité de départ :

Personne concernée : Pierre-Olivier Goineau, Directeur Général Délégué de la Société.

- Nature et objet : Indemnité de départ, autorisée par le Conseil d'Administration du 24 mai 2013 en cas :
 - d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par l'intéressé),
 - de révocation (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation).

Monsieur Pierre-Olivier Goineau pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçues au cours des douze mois précédent la décision de révocation ou l'expiration du mandat.

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

- Respect du budget de dépenses de la Société et,
- Au moins l'une des deux conditions suivantes :
 - au moins un accord de collaboration ou de licence en cours,
 - au moins un produit en phase active de développement clinique par la Société.
- Modalités : Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2014.

2. Intéressement :

Personne concernée : Pierre-Olivier Goineau, Directeur Général Délégué de la Société.

- Nature et objet : intéressement
- Modalités : le 29 novembre 2013, la société a conclu un contrat d'intéressement pour la période du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2016. Le 22 décembre 2006 votre Conseil de Surveillance avait autorisé que Pierre-Olivier Goineau soit inclus dans un contrat d'intéressement futur. La charge d'intéressement supportée au titre de l'exercice 2014 est de 1 800 euros brut.

Monsieur Pierre-Olivier Goineau a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 11 janvier 2015.

Avec Monsieur Yann Godfrin

1. Indemnité de départ :

Personne concernée : Yann Godfrin, Directeur Général Délégué de la Société.

- Nature et objet : Indemnité de départ, autorisée par le Conseil d'Administration du 24 mai 2013 en cas :
 - d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par l'intéressé),
 - de révocation (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation).

Monsieur Yann Godfrin pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçues au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat.

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

- Respect du budget de dépenses de la Société et,
- Au moins l'une des deux conditions suivantes :
 - au moins un accord de collaboration ou de licence en cours,
 - au moins un produit en phase active de développement clinique par la Société.
- Modalités : Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2014.

2. Intéressement :

Personne concernée : Yann Godfrin, Directeur Général Délégué de la Société.

- Nature et objet : intéressement
- Modalités : le 29 novembre 2013, la société a conclu un contrat d'intéressement pour la période du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2016. Le 22 décembre 2006 votre Conseil de Surveillance avait autorisé que Yann Godfrin soit inclus dans un contrat d'intéressement futur. La charge d'intéressement supportée au titre de l'exercice 2014 est de 1 800 euros brut.

Avec Monsieur Gil Beyen

1. Indemnité de départ :

Personne concernée : Gil Beyen, Président du Conseil d'Administration et Directeur Général de la Société.

- Nature et objet : Indemnité de départ, autorisée par le Conseil d'Administration du 24 mai 2013 en cas :
 - d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par l'intéressé),
 - de révocation (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation).

Monsieur Gil Beyen pourra prétendre à une indemnité égale à :

- douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçues au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat ou,
- la rémunération fixe annuelle définie par le Conseil d'Administration, en cas de révocation décidée dans les douze mois suivant la nomination de Monsieur Gil Beyen.

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

- Respect du budget de dépenses de la Société et,
- Au moins l'une des deux conditions suivantes :
 - au moins un accord de collaboration ou de licence en cours,
 - au moins un produit en phase active de développement clinique par la Société.
- Modalités : Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2014.

2. Intéressement :

Personne concernée : Gil Beyen, Président du Conseil d'Administration et Directeur Général de la Société.

- Nature et objet : intéressement
- Modalités : le 29 novembre 2013, la société a conclu un contrat d'intéressement pour la période du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2016. Le 24 mai 2013 votre Conseil d'administration avait autorisé que Monsieur Gil Beyen soit inclus dans un contrat d'intéressement futur. La charge d'intéressement supportée au titre de l'exercice 2014 est de 1 800 euros brut.

Avec Monsieur Jérôme Bailly

- Personne concernée : Monsieur Jérôme Bailly, Directeur Général Délégué de la Société.
- Nature et objet : Modification de la rémunération annuelle brute fixe dans le cadre du contrat de travail de Monsieur Jérôme Bailly à compter du 1er janvier 2014. Cette convention a été autorisée par votre Conseil d'Administration du 22 janvier 2014.
- Modalités : La rémunération annuelle fixe de Monsieur Jérôme Bailly est fixée à 60 000 € payable sur douze mois. La rémunération brute allouée au cours de l'exercice 2014, part variable incluse, s'est élevée à 75 132,70 €.

Avec l'ensemble des Directeurs Généraux

- Personnes concernées : Messieurs Gil Beyen, Pierre Olivier Goineau, Yann Godfrin, Jérôme Bailly.
- Nature et objet : Votre Conseil de Surveillance en date du 24 janvier 2013 et votre Conseil d'Administration en date du 24 mai 2013 ont autorisé la prise en charge par la société de certaines prestations et frais au bénéfice des Directeurs Généraux selon le tableau ci-après, exprimé en euros.

- Modalités

Charge supportée exercice 2014	Gil BEYEN	Jérôme BAILLY	Pierre-Olivier GOINEAU	Yann GODFRIN
Prévoyance professionnelle conventionnelle APGIS (PRC)	3 932,16	1 394,15	3 519,23	3 517,89
Prévoyance complémentaire (VIVENS)	1 096,44	504,65	1 096,44	1 096,44
Assurance chômage (GSC)			8 562,79	8 566,02
Retraite supplémentaire (AXA)	7 509,60	3 456,63	7 509,60	7 509,60
<i>Mise à disposition d'un véhicule de fonction et prise en charge de carburant</i>				
-Loyers supportés au cours de l'exercice	17 185,15	6 191,40	10 778,46	10 877,87
-Montant du carburant pris en charge	1 874,18	1 282,46	1 811,20	2 066,60
TOTAL	31 597,53	12 829,29	33 277,72	33 634,42

Monsieur Pierre-Olivier Goineau a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de Directeur Général Délégué le 11 janvier 2015.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS AUTORISES DEPUIS LA CLOTURE

Nous avons été avisés des conventions et engagements suivants, autorisés depuis la clôture de l'exercice écoulé, qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre Conseil d'Administration :

Avec l'ensemble des Directeurs Généraux

- Personnes concernées : Messieurs Gil Beyen, Yann Godfrin, Jérôme Bailly.
- Nature et objet : autorisation par le Conseil d'administration du 26 mars 2015 d'un abondement PEE et d'un abondement PERCO
- Modalités : aucune charge n'a été enregistrée au cours de l'exercice 2014 au titre de ces conventions

Avec Monsieur Jérôme Bailly

- Personne concernée : Monsieur Jérôme Bailly, Directeur Général Délégué de la Société.
- Nature et objet : Modification de la rémunération annuelle brute fixe dans le cadre du contrat de travail de Monsieur Jérôme Bailly à compter du 1er janvier 2015. Cette convention a été autorisée par votre Conseil d'Administration du 11 janvier 2015.
- Modalités : La rémunération annuelle fixe de Monsieur Jérôme Bailly est dorénavant fixée à 90 000 €, payable sur douze mois.

Les commissaires aux comptes
Lyon, le 30 mars 2015

Pour KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne

Pour RSM CCI Conseils

Sara RIGHENZI DE VILLERS
Commissaire aux Comptes

Gaël DHALLUIN
Associé

19.2.2 Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées – Exercice clos le 31 décembre 2013

Erytech Pharma S.A.

Siège social : 60 avenue Rockefeller - Bâtiment Adénine
69008 Lyon
Capital social : €.555.895

Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2013

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

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

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. Il vous appartient, selon les termes des articles R. 225-31 et R. 225-58 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 aux articles R. 225-31 et R. 225-58 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale.

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

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

Conventions et engagements autorisés au cours de l'exercice écoulé

En application de l'article L. 225-88 et L.225-40 du Code de commerce, nous avons été avisés des conventions et engagements suivants qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre Conseil de Surveillance et de votre Conseil d'Administration suite au changement de gouvernance décidée par l'Assemblée Générale du 2 avril 2013.

Avec la société Auriga Partners

- Entité concernée : Auriga Partners, actionnaire disposant d'une fraction des droits de vote supérieure à 10 %.
- Nature et objet : Dédommagement de l'augmentation de capital par compensation des intérêts obligataires. Ce dédommagement a été autorisé par le Conseil de Surveillance du 4 avril 2013.
- Modalités : Au titre de ce dédommagement, votre société a comptabilisé au titre de l'exercice 2013 une charge pour un montant de 120 000 €.

Avec la société Idinvest Partners

- Entité concernée : Idinvest Partners, actionnaire disposant d'une fraction des droits de vote supérieure à 10 %.
- Nature et objet : Dédommagement de l'augmentation de capital par compensation des intérêts obligataires. Ce dédommagement a été autorisé par le Conseil de Surveillance du 4 avril 2013.
- Modalités : Au titre de ce dédommagement, votre société a comptabilisé au titre de l'exercice 2013 une charge pour un montant de 120 000 €.

Avec Monsieur Pierre-Olivier Goineau

- Personne concernée : Pierre-Olivier Goineau, Directeur Général Délégué de la Société.
- Nature et objet : Indemnité de départ, autorisée par le Conseil d'Administration du 24 mai 2013 en cas :
 - d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par l'intéressé)
 - de révocation (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation),

Monsieur Pierre-Olivier Goineau pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçues au cours des douze mois précédent la décision de révocation ou l'expiration du mandat.

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

- Respect du budget de dépenses de la Société et
- Au moins l'une des deux conditions suivantes :
 - au moins un accord de collaboration ou de licence en cours,
 - au moins un produit en phase active de développement clinique par la Société.
- Modalités : Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2013.

Avec Monsieur Yann Godfrin

- Personne concernée : Yann Godfrin, Directeur Général Délégué de la Société.
- Nature et objet : Indemnité de départ, autorisée par le Conseil d'Administration du 24 mai 2013 en cas :
 - d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par l'intéressé)
 - de révocation (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation),

Monsieur Yann Godfrin pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçues au cours des douze mois précédent la décision de révocation ou l'expiration du mandat.

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

- Respect du budget de dépenses de la Société et
- Au moins l'une des deux conditions suivantes :
 - au moins un accord de collaboration ou de licence en cours,
 - au moins un produit en phase active de développement clinique par la Société.
- Modalités : Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2013.

Avec Monsieur Gil Beyen

- Personne concernée : Gil Beyen, Président du conseil d'administration et Directeur Général de la Société.
- Nature et objet : Indemnité de départ, autorisée par le Conseil d'Administration du 24 mai 2013 en cas :
 - d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par l'intéressé)
 - de révocation (sauf révocation pour faute grave ou faute lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de cassation).

Monsieur Gil Beyen pourra prétendre à une indemnité égale à :

- douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçus au cours des douze mois précédent la décision de révocation ou l'expiration du mandat ou
- la rémunération fixe annuelle définie par le Conseil d'Administration, en cas de révocation décidée dans les douze mois suivant la nomination de Monsieur Gil Beyen.

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

- Respect du budget de dépenses de la Société et
- Au moins l'une des deux conditions suivantes:
 - au moins un accord de collaboration ou de licence en cours,
 - au moins un produit en phase active de développement clinique par la Société.
- Modalités : Aucune charge n'a été comptabilisée à ce titre par votre société au cours de l'exercice 2013.

Avec l'ensemble des Directeurs Généraux

- Personnes concernées : Messieurs Gil Beyen, Pierre Olivier Goineau, Yann Godfrin, Jérôme Bailly
- Nature et objet : Votre Conseil de Surveillance en date du 24 janvier 2013 et votre conseil d'administration en date du 24 mai 2013 ont autorisé la prise en charge par la société de certaines prestations et frais au bénéfice des directeurs Généraux selon le tableau ci-joint, exprimé en euros
- Modalités

Charge supportée sur 2013	Gil BEYEN	Jérôme BAILLY	Pierre-Olivier GOINEAU	Yann GODFRIN
Prévoyance professionnelle conventionnelle APGIS (PRC)	2 290	1 291	3 484	3 484
Prévoyance complémentaire (GAN)	971	626	1 481	1 481
Retraite supplémentaire (AXA)	4 855	3 122	7 406	7 406
Mise à disposition d'un véhicule de fonction et prise en charge du carburant				
- Loyers supportés au cours de l'exercice	5 373			
- Montant du carburant pris en charge	407	1 163		

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS AUTORISES DEPUIS LA CLOTURE

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

Avec Monsieur Jérôme Bailly

- Personne concernée : Monsieur Jérôme Bailly, Directeur Général Délégué de la Société.
- Nature et objet : Modification de la rémunération annuelle brute fixe dans le cadre du contrat de travail de Monsieur Jérôme Bailly à compter du 1er janvier 2014. Cette convention a été autorisée par votre Conseil d'Administration du 22 janvier 2014.
- Modalités : La rémunération annuelle fixe de Monsieur Jérôme Bailly est fixée à 60 000 €, payable sur douze mois.

CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS DEJA APPROUVEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE

Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs

En application des articles R. 225-30 et R. 225-57 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Avec la société Gil Beyen BVBA

- Personne concernée : Monsieur Gil Beyen, Président du Conseil d'Administration et Directeur Général.
- Nature et objet : ce contrat a été autorisé par le Conseil de surveillance du 21 janvier 2012, et a pris fin le 30 avril 2013.

Votre société a conclu avec la société Gil Beyen BVBA un contrat de consultant à durée indéterminée à compter de janvier 2012. Ce contrat avait pour objet d'assister le management dans la recherche de partenaires financiers et d'apporter son expertise et son assistance dans le cadre de la mise en œuvre de la stratégie de la société. En contrepartie de la réalisation de ces prestations, votre société s'est engagée au paiement de 1 200 €/journée travaillée de Monsieur Gil Beyen, le nombre moyen de jours étant estimé à 12 par mois sans pouvoir se situer en deçà et au-delà d'une fourchette de 8 à 16 jours.

Des honoraires complémentaires étaient également prévus au contrat, en cas notamment d'augmentation de capital, d'émission obligations, de prêts d'actionnaires, de versements d'avances ou de « milestones » fermes sous réserve de développement commercial (à partir d'un seuil de versements cumulés de 15M€).

En cas de rupture du contrat de consultant à l'initiative de la Société autre que pour faute du consultant, Erytech S.A. devait verser à Gil Beyen BVBA une indemnité égale à 3 mois d'activité normale précédant la rupture et au minimum de €.43 200 si la rupture intervenait dans les 3 mois de la signature du contrat de consultant.

Les frais de déplacements étaient à la charge du consultant excepté les frais de déplacement exceptionnels encourus dans le cadre de sa mission.

- Modalités :

Au titre de ce contrat, votre société a comptabilisé au titre de l'exercice 2013 des honoraires pour un montant total de 112 763 € correspondant à :

- 95 463 € au titre des facturations journalières,
- 17 300 € au titre des frais de débours.

Avec Monsieur Jérôme Bailly

- Personne concernée : Monsieur Jérôme Bailly, Directeur Général Délégué de la Société.
- Nature et objet : Votre société a alloué une rémunération brute annuelle fixe à Monsieur Jérôme Bailly, Directeur Général Délégué de la Société, au titre de son contrat de travail.
- Modalités : Au titre de ce contrat, votre société a comptabilisé au titre de l'exercice 2013 une charge pour un montant de 54 600 €.

Avec les Directeurs Généraux Délégués

- Personnes concernées : Messieurs Pierre Olivier Goineau, Yann Godfrin et Jérôme Bailly
- Nature et objet : votre Conseil de surveillance en date du 22 décembre 2006 et du 21 décembre 2011 ont autorisé la prise en charge par la société de certaines prestations et frais au bénéfice des directeurs Généraux Délégués selon le tableau ci-joint, exprimé en euros

- Modalités :

Charge supportée sur 2013	Pierre-Olivier GOINEAU	Yann GODFRIN	Jérôme BAILLY
Contrat d'assurance chômage avec L'Association pour la Garantie Sociale des Chefs et Dirigeants d'entreprise (GSC)	5 619	5 619	
Mise à disposition d'un véhicule de fonction et prise en charge du carburant			
- Loyers supportés au cours de l'exercice	8 770	9 235	5 878
- Montant du carburant pris en charge	1 773	1 889	

Lyon, le 28 avril 2014

KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne

Gaël Dhalluin
Associé

20 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE

20.1 Comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2014

ÉTAT DU RÉSULTAT NET CONSOLIDÉ ET ÉTAT DES AUTRES ÉLÉMENTS DU RÉSULTAT GLOBAL

(en euros)	notes	31.12.2014 (12 mois)	31.12.2013 (12 mois)
Chiffre d'affaires			
Autres produits de l'activité	6.1	2 025 687	1 802 262
Produits des activités courantes		2 025 687	1 802 262
Frais de recherche et développement		(2 243 971)	(2 502 790)
Etudes cliniques	6.2 à 6.4	(3 875 421)	(2 461 836)
Coûts de propriété intellectuelle		(493 481)	(363 363)
Frais de structure et généraux		(4 361 181)	(3 587 200)
Résultat opérationnel courant		(8 948 367)	(7 112 926)
Autres produits et charges opérationnels			27 776
Résultat opérationnel		(8 948 367)	(7 085 150)
Coût de l'endettement net	6.5	(50 006)	(1 119 787)
Autres produits et charges financiers	6.5	118 179	20 199
Résultat financier		68 173	(1 099 589)
Résultat avant impôt		(8 880 194)	(8 184 739)
Impôt sur le résultat	6.6	20 158	40 018
RESULTAT NET		(8 860 036)	(8 144 721)
Eléments recyclables ultérieurement en résultat			
néant			
Eléments non recyclables ultérieurement en résultat			
Réévaluation du passif au titre des régimes à prestations définies		58 547	5 755
Effet d'impôt		(20 158)	(1 981)
Autres Eléments du résultat global		38 389	3 774
RESULTAT GLOBAL		(8 821 647)	(8 140 947)
Résultat de base par action		(1,51)	(1,74)
Résultat dilué par action		(1,51)	(1,74)

ÉTAT DE LA SITUATION FINANCIÈRE CONSOLIDÉE

ACTIF (en euros)	notes	31.12.2014	31.12.2013
ACTIFS NON COURANTS		1 080 239	910 132
Immobilisations incorporelles	7.1	30 951	14 277
Immobilisations corporelles	7.2	967 474	812 947
Actifs financiers non courants	7.3	81 814	82 908
Autres actifs non courants			
Impôt différé actif			
ACTIFS COURANTS		39 526 400	17 038 828
Stocks	7.4	198 356	138 238
Clients et comptes rattachés		104 870	87 192
Autres actifs courants	7.5	2 234 738	1 700 874
Trésorerie et équivalents de trésorerie	7.6	36 988 436	15 112 523
TOTAL ACTIF		40 606 639	17 948 960
PASSIF ET CAPITAUX PROPRES (en euros)		31.12.2014	31.12.2013
CAPITAUX PROPRES		35 824 303	13 586 634
Capital	7.7	688 276	550 602
Primes	7.7	72 426 817	42 741 059
Réserves	7.7	(28 430 754)	(21 560 305)
Résultat net		(8 860 036)	(8 144 721)
PASSIFS NON COURANTS		524 629	847 689
Provisions - Part à plus d'un an	7.8	88 594	117 144
Passifs financiers - Part à plus d'un an	7.9	436 035	730 545
Impôt différé passif			
Autres passifs non courants			
PASSIFS COURANTS		4 257 706	3 514 636
Provisions - Part à moins d'un an			
Passifs financiers - Part à moins d'un an	7.9	333 502	281 341
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		2 084 546	1 421 436
Autres passifs courants	7.10	1 839 658	1 811 858
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES		40 606 639	17 948 960

ÉTAT DES VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS

TABLEAUX DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES (en euros)	Capital	Prime d'émission	Réserves	Résultat	Capitaux propres
31/12/2012	315 355	17 767 715	(19 938 025)	(2 172 035)	(4 026 990)
Emission d'actions ordinaires	240 540				240 540
Augmentation prime d'émission	25 567 623				25 567 623
Titres auto-détenus	(5 294)	(594 279)	(34 639)		(634 212)
Affectation du Résultat N-1			(2 172 035)	2 172 035	
Résultat de la période				(8 144 721)	(8 144 721)
Ecarts actuariels			3 773		3 773
Charges IFRS 2			580 621		580 621
31/12/2013	550 602	42 741 059	(21 560 305)	(8 144 721)	13 586 634
31/12/2013	550 602	42 741 059	(21 560 305)	(8 144 721)	13 586 634
Emission d'actions ordinaires	132 381				132 381
Augmentation prime d'émission	29 040 376				29 040 376
Titres auto-détenus	5 294	645 382			650 675
Affectation du Résultat N-1			(8 144 721)	8 144 721	
Résultat de la période				(8 860 036)	(8 860 036)
Ecarts actuariels			38 389		38 389
Charges IFRS 2			1 235 883		1 235 883
31/12/2014	688 276	72 426 817	(28 430 754)	(8 860 036)	35 824 303

TABLEAU DES FLUX DE TRÉSORERIE CONSOLIDÉ

(en euros)	notes	31.12.2014	31.12.2013
Résultat net		(8 860 036)	(8 144 721)
Charges (produits) sans incidence sur la trésorerie			
- Dotations (reprises) aux amortissements et provisions sur actifs non courants		276 522	286 962
- Dotations (reprises) aux amortissements et provisions sur actifs courants			(106 665)
- Charges (produits) au titre des paiements en actions		1 235 883	580 621
- Quote part de subvention reprise en résultat			-
- Plus ou moins values de cession			-
Subventions d'exploitation		(1 794 919)	(1 660 806)
Coût de l'emprunt financier net		50 006	1 119 787
Charge d'impôt (exigible et différé)		(20 158)	(40 018)
Capacité d'autofinancement avant résultat financier et impôt		(9 112 701)	(7 964 840)
Impôts versés		-	-
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité		1 874 169	1 491 607
Flux net de trésorerie généré par l'activité		(7 238 532)	(6 473 233)
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement			
<i>Acquisition d'immobilisations</i>		<i>(547 171)</i>	<i>(430 638)</i>
- Immobilisations incorporelles		(25 798)	(9 009)
- Immobilisations corporelles		(521 270)	(418 390)
- Immobilisations financières		(103)	(3 238)
<i>Cession d'immobilisations</i>		<i>126 826</i>	<i>142 040</i>
- Immobilisations incorporelles		-	-
- Immobilisations corporelles		125 629	142 040
- Immobilisations financières		1 197	-
Encaissement des subventions		-	-
Effet des changements de périmètre		-	-
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement		(420 345)	(288 598)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement			
Augmentation de capital en numéraire		30 731 174	16 551 137
Frais d'augmentation de capital en numéraire		(1 558 417)	(2 013 989)
Emission d'emprunts		-	193 284
Frais d'émission d'emprunts		-	-
Remboursement d'emprunts		(281 341)	(130 000)
Titres auto détenus		650 675	(599 573)
Intérêts versés		(7 301)	(1 621)
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement		29 534 791	13 999 239
Variation de trésorerie		21 875 913	7 237 408
Trésorerie en début d'exercice		15 112 523	7 875 115
Trésorerie en fin d'exercice		36 988 436	15 112 523
Variation de la trésorerie nette		21 875 913	7 237 408

GROUPE ERYTECH PHARMA
NOTES ANNEXES AUX ETATS FINANCIERS

La présente annexe fait partie intégrante des comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2014.

Les comptes ont été arrêtés par le Conseil d'administration en date du 26 mars 2015.

1. DESCRIPTION DE L'ACTIVITÉ DU GROUPE

L'activité principale du Groupe est la recherche et le développement dans les domaines du traitement des leucémies aigues et d'autres maladies orphelines.

Depuis sa création, le Groupe a concentré ses efforts :

- Sur le développement d'une technologie brevetée basée sur l'encapsulation de molécules dans les globules rouges, offrant une approche novatrice du traitement des leucémies aigues et d'autres tumeurs solides. Le développement du principal produit, ERY-ASP, initié dès la création du Groupe a conduit à la délivrance de 10 familles de brevets détenues en nom propre. Le Groupe a également mis en place un procédé industriel breveté capable de produire des lots cliniques de ERY-ASP, et capable de répondre à la demande lors de la commercialisation du produit.
- La mise en œuvre de programmes d'études cliniques visant dans un premier temps à valider Graspa® sur le plan de la sécurité d'emploi et de la toxicologie grâce à une étude clinique de phase I dans la LAL chez les patients adultes et enfants en rechute dans la LAL. Fort des résultats obtenus, le Groupe a mené une étude clinique de Phase II ayant également démontré la sécurité d'emploi du produit et son efficacité chez les patients de plus de 55 ans dans la LAL. Le Groupe a terminé une étude clinique de phase II/III à l'issu de laquelle Erytech prévoit de déposer courant 2015 une demande d'autorisation de mise sur le marché européenne pour Graspa® dans la LAL. Le Groupe a également entamé une étude de phase IIb dans la leucémie aigüe myéloïde (LAM), ainsi qu'une phase II dans le cancer du pancréas.

Le modèle d'affaires du Groupe est de développer ses produits jusqu'à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché en Europe puis aux Etats-Unis. Des partenariats commerciaux noués par Erytech permettront d'assurer la distribution d'ERY-ASP dans un premier temps en Europe puis aux Etats-Unis et dans le reste du monde. Erytech a les capacités d'assurer les premières années de vente de Graspa® en Europe grâce à son unité de production de Lyon.

2. FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE

2.1. Levée de fonds en bourse

La Société-Mère ERYTECH PHARMA SA a levé environ 30 M€ en octobre 2014 sur Euronext, portant sur un total de 1 224 489 actions nouvelles émises dans le cadre d'une augmentation de capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription, réservée à des investisseurs investissant de manière habituelle dans des valeurs propres aux domaines de la santé, représentant environ 17,8% du nombre d'actions en circulation (post émission).

Le prix d'Émission a été fixé à 24,50 euros par action, conformément à la résolution n°10 de l'Assemblée Générale Mixte du 17 juin 2014. Ce prix fait ressortir une décote de 3,5% par rapport à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société-Mère des cinq dernières séances de bourse précédant la fixation du prix, soit 25,39 euros. Au total, 80% de l'Émission a été réalisé à l'international, avec 68% aux États-Unis.

2.2. Essais cliniques

Le Groupe a annoncé le 30/09/2014 des résultats de Phase III positifs sur son étude clinique de phase II/III avec GRASPA® dans le traitement de la LAL. L'analyse des données de l'essai clinique GRASPIVOTALL (GRASPALL2009-06), après un an de suivi, montre que l'étude atteint ses objectifs primaires de manières convaincantes et ses objectifs secondaires confirment un profil favorable d'efficacité clinique de GRASPA®. L'étude montre aussi des résultats favorables chez les patients avec des antécédents d'allergies à la L-asparaginase.

Sur l'exercice, le Groupe a également recruté le premier patient de son étude de Phase II dans le cancer du pancréas en Europe, ainsi que son premier patient de son étude de Phase I/II aux États-Unis.

Le Groupe a annoncé l'avis positif de son second Comité d'Experts Indépendants (DSMB) pour son étude de Phase IIb dans la LAM. Les experts indépendants ont analysé les données de tolérance des 60 premiers patients traités, et comme lors du premier DSMB sur 30 patients, la poursuite de l'étude a été confirmée à l'unanimité, sans demande de modification de l'étude ni remarque particulière.

Le Groupe a également obtenu la Désignation de Médicament Orphelin de la FDA pour son produit ERY-ASP dans le traitement de la LAM aux États-Unis.

2.3. Filiale américaine

La Société-Mère ERYTECH PHARMA SA a créé sa filiale « ERYTECH PHARMA inc. » aux USA en avril 2014. La Société a donc procédé à la nomination du cabinet RSM-CCI Conseils en qualité de co-Commissaires aux Comptes Titulaire lors de l'AGM du 17 juin 2014. Au 30 juin 2014, les états financiers du Groupe ont intégré pour la première fois la consolidation de la filiale américaine détenue à 100%. Cette activité n'a eu aucun impact sur l'exercice.

3. EVÉNEMENTS POSTÉRIEURS À LA CLÔTURE

Mr Pierre-Olivier Goineau, co-fondateur de l'entreprise Erytech Pharma S.A et Directeur Général Délégué, a présenté sa démission au Groupe de ses fonctions au sein d'ERYTECH PHARMA SA lors du Conseil d'Administration de la Société-Mère du 11 janvier 2015, Mr Goineau restant trésorier et secrétaire de la filiale américaine ERYTECH PHARMA Inc.

4. CONTINUITÉ D'EXPLOITATION

La situation déficitaire historique du Groupe s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche et de développement de plusieurs années. 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 consolidés en normes IFRS.

5. PRINCIPES ET MÉTHODES COMPTABLES

En application du règlement européen 1606/2002 du 19 juillet 2002, les états financiers du Groupe ERYTECH PHARMA sont établis conformément aux normes IFRS (International Financial Reporting Standards) publiées par l'IASB (International Accounting Standards Board) telles qu'adoptées par l'Union Européenne à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration qui sont applicables au 31 décembre 2014.

Ce référentiel est disponible sur le site de la Commission européenne à l'adresse suivante : (http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias/index_fr.htm).

Les méthodes comptables exposées ci-après ont été appliquées d'une façon permanente à l'ensemble des périodes présentées dans les états financiers du Groupe, après prise en compte, ou à l'exception des nouvelles normes et interprétations décrites ci-dessous.

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

5.1. Nouvelles normes, amendements de normes et interprétations applicables à partir de l'exercice ouvert au 1er janvier 2014

Les principes comptables retenus pour leur préparation sont ceux appliqués par le Groupe au 31 décembre 2013 à l'exception des nouvelles normes et interprétations suivantes appliquées pour la première fois à compter du 1er janvier 2014 :

- IFRS 10 – Etats financiers consolidés
- IFRS 11 – Accords conjoints
- IFRS 12 – Informations à fournir sur les participations dans d'autres entités
- Amendement IAS 32 – Compensation actifs et passifs financiers
- Amendements à IFRS 10, IFRS 11 et IFRS 12
- Amendements à IFRS 10, IFRS 12 et IAS 27 : Entités d'investissement
- Amendements à IAS 36 - Dépréciation des actifs : informations à fournir - valeur recouvrable des actifs non financiers
- Amendements à IAS 39 - Instruments financiers : comptabilisation et évaluation - Novation de dérivés et maintien de la comptabilité de couverture

Ces nouveaux textes publiés par l'IASB n'ont pas eu d'incidence significative sur les comptes du Groupe.

5.2. Principales normes et interprétations publiées mais non encore entrées en vigueur

- IFRS 9 – Instruments financiers – Amendements à IFRS 9 : report de la date d'entrée en vigueur et aux informations à fournir sur la transition
- IFRIC 21 - Taxes prélevées par une autorité publique
- Amendements à IAS 19 - Régimes à prestations définies : contributions des membres du personnel
- Amendements à IFRS 11 - Partenariats : Comptabilisation des acquisitions d'intérêts dans une entreprise commune
- IFRS 15 - Produits provenant de contrats avec les clients
- Amendement IAS 36 et IAS 38 – Clarification des méthodes d'amortissement acceptables
- Amélioration des IFRS (cycle 2010-2012 et cycle 2011-2013)

Le Groupe n'a pas anticipé l'application de normes et interprétations dont l'application n'est pas obligatoire au 1er janvier 2014.

5.3. Présentation

Le compte de résultat présente le classement des charges et des produits par fonction à l'exception des autres produits et charges opérationnels.

L'information comparative est présentée selon une classification identique.

Le tableau de flux de trésorerie a été établi selon la méthode indirecte.

5.4. Date de clôture

Le Groupe a clôturé ses comptes en date du 31 décembre 2014.

5.5. Périmètre de consolidation

La société ERYTECH Pharma SA (siège social : 60 avenue Rockefeller, Bâtiment Adénine, 69008 LYON, FRANCE) détient à 100% sa filiale ERYTECH Pharma Inc. (siège social : 185 Alawife Brook Parkway Ste 410, CAMBRIDGE, MA 02138, ETATS-UNIS).

Les états financiers du Groupe intègrent la consolidation de la filiale américaine.

5.6. Recours à des estimations et au jugement

La préparation des états financiers conformément aux règles édictées par les IFRS, nécessite de recourir à des estimations et de formuler des hypothèses ayant un impact sur les états financiers. Ces estimations peuvent être révisées si les circonstances sur lesquelles elles étaient fondées évoluent. Les résultats réels peuvent de ce fait s'avérer différents des estimations initialement formulées. Le recours à des estimations et au jugement concernent principalement l'évaluation des paiements fondés sur des actions (Note 5.17 et Note 6.3) ainsi que l'estimation des charges à payer relatives aux essais cliniques (Note 9).

5.7. Immobilisations incorporelles

Immobilisations incorporelles générées en interne – Frais de Recherche et développement

Conformément à la norme IAS 38 « Immobilisations incorporelles », les dépenses de recherche sont comptabilisées en charges de la période au cours de laquelle elles sont supportées.

Une immobilisation incorporelle générée en interne se rapportant à un projet de développement est comptabilisée à l'actif si, et seulement si, les critères suivants sont respectés :

- Faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement ;
- Intention d'achever le projet, de l'utiliser ou de le vendre ;
- Démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif ;
- Disponibilité de ressources (techniques, financières et autres) appropriées pour achever le projet ;
- Capacité à évaluer de façon fiable les dépenses attribuables au projet de développement en cours.

L'évaluation initiale de l'actif de développement est la somme des dépenses engagées à partir de la date à laquelle le projet de développement répond aux critères ci-dessus.

Compte tenu de la forte incertitude attachée aux projets de développement conduits par le Groupe, les conditions ne sont satisfaites que lorsque les procédures réglementaires nécessaires à la commercialisation des produits ont été finalisées. L'essentiel des dépenses étant engagé avant cette étape, les frais de développement sont comptabilisés dans les charges de l'exercice au cours duquel ils sont encourus.

Autres immobilisations incorporelles

Les autres immobilisations incorporelles sont comptabilisées à leur coût diminué du cumul des amortissements et des éventuelles pertes de valeur. L'amortissement est calculé sur une base linéaire en fonction de la durée d'utilisation de

l'immobilisation. La durée d'utilisation, et le mode d'amortissement sont revus à chaque clôture. Toute modification significative de l'utilisation prévue de l'immobilisation est comptabilisée de manière prospective.

Les autres immobilisations incorporelles, sont principalement constituées de logiciels informatiques et sont amorties sur une base linéaire de 1 à 5 ans.

Une dépréciation est constatée lorsque la valeur comptable de l'immobilisation est supérieure à sa valeur recouvrable (voir Note 7.1).

5.8. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont inscrites au bilan à leur coût d'acquisition composé de leur prix d'achat et de tous les coûts directement attribuables engagés pour mettre l'actif en place et en état de fonctionner selon l'utilisation prévue par la direction.

Ces immobilisations sont amorties selon le mode linéaire en fonction de leur durée d'utilisation.

Les principales durées d'utilisation retenues sont les suivantes :

- Matériel industriel : 1 à 5 ans ;
- Installations et agencements : 3 à 10 ans ;
- Matériel de bureau : 3 ans ;
- Mobilier : 3 à 5 ans.

La durée d'utilisation des immobilisations corporelles, les éventuelles valeurs résiduelles et le mode d'amortissement sont revus à chaque clôture et, donnent lieu, en cas de modification significative, à une révision prospective des plans d'amortissement.

Conformément aux normes IFRS, les différents composants d'une même immobilisation corporelle qui ont une durée d'utilisation différente ou qui procureront à l'entreprise des avantages économiques selon un rythme différent, sont comptabilisés séparément.

5.9. Tests de dépréciation

Selon la norme IAS 36 « Dépréciation d'actifs », une perte de valeur doit être comptabilisée lorsque la valeur nette comptable est inférieure à la valeur recouvrable. La valeur recouvrable d'un actif étant la valeur la plus élevée entre la juste valeur diminuée des coûts de sortie et la valeur d'utilité.

La juste valeur diminuée des coûts de sortie est le montant qui peut être obtenu de la vente d'un actif lors d'une transaction dans des conditions de concurrence normale entre des parties bien informées et consentantes, diminuée des coûts de sortie.

La valeur d'utilité est la valeur actualisée des flux de trésorerie futurs estimés attendus de l'utilisation continue d'un actif. La valeur d'utilité est déterminée à partir des flux de trésorerie estimés sur la base des budgets et plans puis actualisés en retenant des taux du marché à long terme après impôt qui reflètent les estimations du marché de la valeur temps de l'argent et les risques spécifiques des actifs.

Immobilisations corporelles et incorporelles amortissables

Lorsque des événements ou des situations nouvelles indiquent que la valeur comptable de certains actifs corporels ou incorporels est susceptible de ne pas être recouvrable, cette valeur est comparée à sa valeur recouvrable, approchée à partir de la valeur d'utilité ou de sa valeur de marché moins les coûts de sortie. Si la valeur recouvrable est inférieure à la valeur nette comptable de ces actifs, cette dernière est ramenée à sa valeur recouvrable par comptabilisation d'une perte de valeur d'actif en « Dotations aux dépréciations ». La nouvelle valeur de l'actif est alors amortie prospectivement sur la nouvelle durée de vie résiduelle de l'actif.

5.10. Autres actifs financiers non courants

Les actifs financiers non courants sont comptabilisés initialement à leur juste valeur, majoré le cas échéant des coûts directement attribuables à leur acquisition, puis évalués ultérieurement au coût amorti. Ils peuvent faire l'objet d'une perte de valeur s'il existe une indication objective de dépréciation. La perte de valeur est comptabilisée en résultat et est réversible si la valeur recouvrable était amenée à évoluer favorablement dans le futur.

5.11. Stocks

Conformément à la norme IAS 2 «Stocks», les stocks sont comptabilisés à leur coût ou à leur valeur nette de réalisation, si celle-ci est inférieure. Dans ce dernier cas, la perte de valeur est enregistrée en résultat opérationnel courant. Les stocks sont évalués selon la méthode FIFO.

5.12. Contrats de location

Un contrat de location est considéré comme étant un contrat de location financement dès lors qu'il transfère au preneur la quasi-totalité des risques et avantages inhérents à la propriété du bien. Les autres contrats sont considérés comme étant des contrats de location simple.

Les biens détenus dans le cadre d'un contrat de location financement sont comptabilisés à l'actif et au passif du bilan pour leur juste valeur au commencement du contrat ou, si celle-ci est inférieure, à la valeur actualisée des paiements minimaux au titre de la location. Ces actifs sont ensuite amortis en fonction de la durée d'utilisation attendue du bien.

5.13. Trésorerie et équivalents de trésorerie

Le poste « Trésorerie et équivalents de trésorerie » du bilan regroupe les titres très liquides dont l'échéance initiale est égale ou inférieure à trois mois, assimilés à des liquidités. La juste valeur de ces titres est très proche de leur valeur comptable compte tenu de leur échéance à court terme.

5.14. Provisions et passifs éventuels

Une provision est comptabilisée lorsque le Groupe a une obligation actuelle juridique ou implicite résultant d'un événement passé, que l'obligation peut être estimée de façon fiable et qu'il est probable qu'une sortie de ressources représentatives d'avantages économiques sera nécessaire pour éteindre l'obligation. La part à moins d'un an d'une provision est enregistrée en courant, le solde en non courant. Les provisions sont actualisées lorsque l'impact est significatif.

Les provisions comprennent notamment :

- les obligations relatives aux indemnités de départ en retraite et médailles du travail,
- les provisions pour litiges,

Une information est donnée dans les notes détaillées sur les actifs et passifs éventuels, si l'impact est significatif, sauf si la probabilité de survenance est faible.

Provisions pour indemnités de départ en retraite - régimes à prestations définies

Conformément à la norme IAS 19 «Avantages du personnel», dans le cadre des régimes à prestations définies, les avantages postérieurs à l'emploi et autres avantages à long terme sont évalués tous les ans suivant la méthode des unités

de crédits projetées. Selon cette méthode, chaque période de service donne lieu à une unité supplémentaire de droits à prestations, et chacune de ces unités est évaluée séparément pour obtenir l'obligation finale. Cette obligation finale est ensuite actualisée.

Ces calculs intègrent principalement :

- une hypothèse de date de versement de la prestation ;
- un taux d'actualisation financière ;
- un taux d'inflation ;
- des hypothèses d'augmentation de salaires, de taux de rotation du personnel et de mortalité.

Les principales hypothèses actuarielles retenues au 31 décembre 2014 sont décrites en note 7.8.

Les écarts actuariels positifs ou négatifs comprennent les effets sur l'engagement du changement des hypothèses de calcul ainsi que les ajustements de l'obligation liés à l'expérience. Conformément à la norme IAS 19 « Avantages postérieurs à l'emploi », le Groupe comptabilise ces écarts actuariels en autres éléments du résultat global pour les avantages postérieurs à l'emploi.

La provision figurant au bilan sur une ligne spécifique, correspond à l'engagement total à la date de clôture. Le coût des services passés liés à un changement de plan sont comptabilisés en compte de résultat.

La charge de la période composée du coût des services rendus et de la charge financière de désactualisation constitue une charge d'exploitation.

5.15. Produits des activités courantes

Les autres produits de l'activité comportent des produits relatifs aux subventions. Les subventions sont comptabilisées initialement à leur juste valeur en produits différés lorsqu'il existe une assurance raisonnable qu'elles seront reçues et le Groupe se conformera aux conditions qui leur sont attachées.

Elles sont ensuite comptabilisées en produits, au prorata des frais engagés conformément à IAS 20. De ce fait, des subventions à recevoir peuvent être enregistrées dans les comptes si le contrat d'attribution est signé mais que les subventions n'ont pas encore été reçues.

Conformément à IAS 20, le Crédit Impôt Recherche est aussi présenté sur la ligne « Autres produits des activités courantes » du compte de résultat.

Partenariat avec Orphan Europe

Dans le cadre de son accord de partenariat avec Orphan Europe sur le développement de la LAM, le Groupe refacture sans marge certains coûts cliniques engagés et facturés au Groupe par des prestataires externes.

En application de la norme IAS 18, le Groupe estime que dans le cadre de ce partenariat, il agit en tant qu'agent en ce qui concerne les coûts externes refacturés puisque :

- Le Groupe n'a pas la responsabilité principale pour la fourniture du bien ou du service, la majorité des services étant fournie par des tiers, dont le plus important, la CRO (société en charge d'une partie des prestations de services liées aux recherches biomédicales dont ERYTECH Pharma SA est le promoteur) facture directement Orphan Europe. Le Groupe n'est directement facturé que pour les prestations annexes.
- Le Groupe ne supporte pas le risque d'inventaire,
- Le Groupe n'a aucune capacité à déterminer les prix, l'ensemble des coûts externes étant facturés à l'euro près, sans marge, et il n'absorbe aucun changement de prix pratiqué par les fournisseurs.
- Le Groupe supporte un risque de crédit considéré comme non significatif.

En conséquence, la refacturation de ces coûts externes à Orphan Europe est présentée en diminution des charges correspondantes supportées par le Groupe. Au titre de l'année 2014, le montant des coûts externes refacturés dans le cadre de ce partenariat s'élève à 562 000 euros.

Dans le cadre de ce même accord, le Groupe refacture également certains coûts cliniques internes, tels que les frais de personnel liés à la gestion des essais cliniques, ou de personnel de production des lots nécessaires à l'essai clinique LAM. Ces coûts internes refacturés sont reconnus par le Groupe comme des autres produits des activités ordinaires. Ils s'élèvent à 231 000 euros au titre de l'exercice 2014.

5.16. Résultat opérationnel courant

Le résultat opérationnel courant est formé des produits des activités courantes diminués des frais opérationnels courants. Les frais opérationnels courants incluent principalement les frais de recherche et développement, les études cliniques, les coûts de propriété intellectuelle, les frais de structure et généraux, les dotations nettes de reprises aux amortissements et provisions opérationnels ainsi que les coûts des paiements en actions.

Le Résultat Opérationnel Courant est un indicateur utilisé par le Groupe qui permet de présenter «un niveau de performance opérationnelle pouvant servir à une approche prévisionnelle de la performance récurrente» (en conformité avec la Recommandation CNC2009-R03, relative au format des états financiers des entreprises sous référentiel comptable international). En effet, le ROC est un solde de gestion qui permet de faciliter la compréhension de la performance du Groupe en excluant les autres produits et charges opérationnels définis ci-après.

5.17. Paiements fondés sur des actions

Conformément à la norme IFRS 2, les avantages octroyés à certains salariés sous la forme de paiements en actions sont évalués à la juste valeur des instruments accordés.

Cette rémunération peut prendre la forme soit d'instruments réglés en actions, soit d'instruments réglés en trésorerie. Des options d'achat et de souscription d'actions sont accordées aux dirigeants et à certains salariés du Groupe.

Conformément à la norme IFRS 2 « Paiement fondé sur des actions », les options sont évaluées à la date d'octroi.

Le Groupe utilise pour les valoriser le modèle mathématique Black & Scholes. Ce dernier permet de tenir compte des caractéristiques du plan (prix d'exercice, période d'exercice), des données du marché lors de l'attribution (taux sans risque, volatilité, dividendes attendus) et d'une hypothèse comportementale des bénéficiaires. Les évolutions de valeur postérieures à la date d'octroi sont sans incidence sur cette évaluation initiale.

La valeur des options est notamment fonction de leur durée de vie attendue. Cette valeur est enregistrée en charges de personnel linéairement entre la date d'octroi et la date de maturité (période d'acquisition des droits) avec une contrepartie directe en capitaux propres.

5.18. Évaluation et comptabilisation des passifs financiers

Passifs financiers au coût amorti

Les emprunts et autres passifs financiers sont évalués initialement à la juste valeur puis au coût amorti, calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif (« TIE »).

Les frais de transaction qui sont directement attribuables à l'acquisition ou à l'émission d'un passif financier viennent en diminution de ce passif financier. Ces frais sont ensuite amortis actuariellement sur la durée de vie du passif, sur la base du TIE.

Le TIE est le taux qui égalise le flux attendu des sorties de trésorerie futures à la valeur nette comptable actuelle du passif financier afin d'en déduire son coût amorti.

Passifs à la juste valeur par le compte de résultat

Les passifs à la juste valeur par le compte de résultat sont évalués à leur juste valeur.

5.19. Autres produits et charges opérationnels

Les autres produits et charges opérationnels correspondent à des éléments inhabituels, anormaux et peu fréquents que le Groupe présente de manière distincte dans son compte de résultat pour faciliter la compréhension de la performance opérationnelle courante. Ces éléments, lorsqu'ils sont significatifs, font l'objet d'une description précise en montant et en nature dans la note "Autres produits et charges opérationnels".

5.20. Information sectorielle

Conformément à IFRS 8 “Secteurs opérationnels”, l’information par secteur opérationnel est dérivée de l’organisation interne des activités du Groupe; elle reflète la vue du management et est établie sur la base du reporting interne utilisé par le Principal Décideur Opérationnel (le Président - Directeur général) pour mettre en œuvre l’allocation des ressources et évaluer la performance.

Le reporting actuel du Groupe a permis de définir un seul secteur opérationnel.

5.21. Résultat financier

Le coût de l’endettement net comprend :

- les charges d’intérêts sur la dette financière (coût de l’endettement financier brut intégrant les frais financiers, les frais d’émission sur les dettes financières) constituée des emprunts et des autres dettes financières (notamment découverts et dettes sur contrat de location financement) ;
- diminuées des produits de la trésorerie et des équivalents de trésorerie.

Les autres charges et produits financiers sont constitués :

- des autres frais payés aux banques sur les opérations financières ;
- des incidences sur le résultat des valeurs mobilières de placement.

5.22. Imposition

Imposition exigible

Compte tenu du niveau de pertes fiscales reportables, aucune charge d’impôt exigible n’est due sauf exceptions prévues par la norme IAS 12.

Imposition différée

Des impôts différés sont calculés pour toutes les différences temporelles entre la valeur comptable d’un actif ou d’un passif et sa valeur fiscale.

Les changements des taux d’imposition sont inscrits dans le résultat de l’exercice au cours duquel le changement de taux est décidé.

Les actifs d’impôts différés résultant des différences temporelles ou de reports des déficits fiscaux sont limités aux passifs d’impôts différés de même échéance, sauf si leur imputation sur les bénéfices fiscaux futurs est probable.

Les impôts différés sont calculés en fonction des derniers taux d’impôt adoptés à la date de clôture de chaque exercice.

Les actifs et passifs d’impôts différés ne sont pas actualisés et sont classés au bilan en actifs et passifs non courants.

La Société-Mère est assujettie en France à la Contribution Economique Territoriale (CET) qui regroupe la cotisation foncière des entreprises (CFE) et la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises (CVAE) :

- la cotisation foncière des entreprises, dont le montant est fonction des valeurs locatives foncières et qui peut, le cas échéant, faire l’objet d’un plafonnement à un pourcentage de la valeur ajoutée, présente des similitudes importantes avec la taxe professionnelle et est comptabilisée en charges opérationnelles ;
- la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises répond selon l’analyse du Groupe à la définition d’un impôt sur le résultat telle qu’énoncée par IAS 12.2 (« impôts dus sur la base des bénéfices imposables »). Pour entrer dans le champ d’IAS 12, un impôt doit être calculé sur la base d’un montant net de produits et de charges et que ce montant net peut être différent du résultat net comptable. Le Groupe a jugé que la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises remplissait les caractéristiques mentionnées dans cette conclusion, dans la mesure où la valeur ajoutée constitue le niveau intermédiaire de résultat qui sert systématiquement de base, selon les règles fiscales françaises, à la détermination du montant dû au titre de la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises.

Conformément aux dispositions d’IAS 12, la qualification de la cotisation sur la valeur ajoutée des entreprises en tant qu’impôt sur le résultat conduit à comptabiliser des impôts différés relatifs aux différences temporelles existant à la date

de clôture, par contrepartie d'une charge nette au compte de résultat de l'exercice. Le cas échéant, cette charge d'impôt différé est présentée sur la ligne « impôts ». Pour l'instant, la Société-Mère ne paie pas de CVAE.

5.23. Tableau de flux de trésorerie consolidé

Le tableau de flux de trésorerie est établi en utilisant la méthode indirecte et présente de manière distincte les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles, d'investissement et de financement.

Les activités opérationnelles correspondent aux principales activités génératrices de produits de l'entité et toutes les autres activités qui ne remplissent pas les critères d'investissement ou de financement. Le Groupe a choisi de classer dans cette catégorie les subventions reçues. Les flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles sont calculés en ajustant le résultat net des variations de besoin en fonds de roulement, des éléments sans effets de trésorerie (amortissement, dépréciation), des gains sur cession, des charges calculées.

Les flux de trésorerie liés aux activités d'investissement correspondent aux flux de trésorerie liés aux acquisitions d'immobilisations, nettes des dettes fournisseurs sur immobilisations, aux cessions d'immobilisations et autres placements.

Les activités de financement sont les opérations qui résultent des changements dans l'importance et la composition du capital apporté et des emprunts de l'entité. Les augmentations de capital, obtention ou remboursement des emprunts sont classés dans cette catégorie. Le Groupe a choisi de classer dans cette catégorie les avances remboursables.

Les augmentations des actifs et passifs sans effet sur la trésorerie sont éliminés. Ainsi, les biens financés par le biais d'un contrat de location financement ne sont pas inclus dans les investissements de la période. La diminution de la dette financière liée aux crédits baux est alors incluse dans les remboursements d'emprunts de la période.

5.24. Résultat par actions

Le Groupe présente un résultat par action de base et un résultat par action dilué.

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net du Groupe par le nombre moyen pondéré d'actions en circulation au cours de l'exercice.

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le résultat par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation majoré de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives. Les actions ordinaires potentielles dilutives comprennent notamment les bons de souscription d'actions.

5.25. Engagements hors bilan

Le Groupe a défini et mis en place un suivi de ses engagements hors bilan de manière à en connaître la nature et l'objet. Ce suivi vise les informations relatives aux engagements donnés suivants :

- sûretés personnelles (avals, cautions et garantie),
- sûretés réelles (hypothèques, nantissements, gages),
- locations simples, obligations d'achats et d'investissements,
- autres engagements.

6. NOTES RELATIVES AU COMPTE DE RESULTAT NET CONSOLIDÉ

6.1. AUTRES PRODUITS DE L'ACTIVITÉ

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

(en euros)	31.12.2014	31.12.2013
Crédit d'impôt Recherche	1 523 688	1 366 656
Subventions	271 231	294 150
Autres produits	230 769	141 456
autres produits de l'activité	2 025 687	1 802 262

Les autres produits ont principalement été générés par le crédit impôt recherche, les subventions liées à des programmes de recherche préclinique en partenariat avec BPI France.

Les « Autres produits » s'élevant à 230 769 € en 2014 représentent la somme de coûts internes supportés par le Groupe dans le cadre de l'étude LAM, et refacturés à ce titre à la société Orphan Europe. Les autres coûts externes liés à cet essai clinique sont refacturés sans marge à Orphan Europe et n'apparaissent pas en produits de l'activité mais déduits des charges concernées.

6.2. DETAIL DES CHARGES PAR FONCTION

31/12/2014 en €	Frais de recherche et développement	Etudes cliniques	Coûts de propriété intellectuelle	Frais de structure et généraux	Total général
Consommables	251 917	171 975	-	28 257	452 149
Locations et maintenance	216 780	277 778	-	290 508	785 066
Prestations, sous-traitance et honoraires	356 144	2 186 597	416 030	1 045 220	4 003 990
Charges de personnel	1 351 320	1 016 651	74 835	2 367 872	4 810 679
Autres	35 375	32 682	2 616	601 259	671 931
Dotations nettes amortissements et provisions	32 435	189 738	-	28 065	250 238
Total général	2 243 971	3 875 421	493 481	4 361 181	10 974 054

31/12/2013 en €	Frais de recherche et développement	Etudes cliniques	Coûts de propriété intellectuelle	Frais de structure et généraux	Total général
Consommables	288 280	186 997	-	31 929	507 206
Locations et maintenance	146 297	173 456	-	416 265	736 018
Prestations, sous-traitance et honoraires	629 890	1 060 498	265 371	449 780	2 405 539
Charges de personnel	1 331 773	814 789	97 992	1 839 667	4 084 221
Autres	25 362	84 803	-	810 878	921 043
Dotations nettes amortissements et provisions	81 187	141 293	-	38 681	261 161
Total général	2 502 789	2 461 836	363 363	3 587 200	8 915 188

6.3. FRAIS DE PERSONNEL

Les frais de personnel se ventilent comme suit :

31/12/2014 en €	Frais de recherche et développement	Etudes cliniques	Coûts de propriété intellectuelle	Frais de structure et généraux	Total général
Salaires et traitements	732 970	631 854	43 120	1 051 374	2 459 317
JV de plan de rémunération basé sur des actions	283 559	88 598	11 408	852 318	1 235 883
Charges sociales	334 791	296 199	20 308	464 180	1 115 479
Total Frais de personnel	1 351 320	1 016 651	74 835	2 367 872	4 810 679

31/12/2013 en €	Frais de recherche et développement	Etudes cliniques	Coûts de propriété intellectuelle	Frais de structure et généraux	Total général
Salaires et traitements	819 239	221 068	38 708	1 287 914	2 366 928
JV de plan de rémunération basé sur des actions	135 830	397 314	40 025	7 452	580 621
Charges sociales	376 705	196 407	19 259	544 302	1 136 673
Total Frais de personnel	1 331 774	814 789	97 992	1 839 667	4 084 222

Paiement fondé sur des actions (IFRS 2)

Des options sur actions ont été attribuées aux dirigeants, à certains salariés, ainsi qu'aux membres du Conseil d'administration sous forme de Bons de Souscription d'Actions (« BSA ») ou de Bons Créateurs d'Entreprise (« BSPCE »).

6.3.1. « Plan 2012 »

Types de titres	BSPCE ₂₀₁₂	BSA ₂₀₁₂
Nombre de bons autorisés à être émis	33 788	30 034
Nombre de bons que la société est autorisée à émettre, pour tout type de titres		45 050
Nombre de bons émis cumul 2012/2013/2014	33 788	11 262
Nombre de bons attribués cumul 2012 / 2013 / 2014	33 788	5 025
Nombre de bons exercés	6 807	5 025
Date de l'assemblée générale		21-mai-12
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite		€ 7,362
Date limite d'exercice des bons		20-mai-2020
Parité		1 bon pour 10 actions
Conditions générales d'exercice	Les titulaires de bons ne pourront exercer leurs bons souscrits : (i) qu'en cas de survenance d'une opération ferme et définitive de première cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché boursier réglementé ou non, français ou de l'Union européenne ou une bourse de valeurs étrangères ; (ii) en une seule fois ou (iii) en plusieurs fois dans les limites de deux fois par an et d'au moins 100 bons. Les titulaires de bons ne pourront exercer la totalité de leur bons, déjà souscrits ou attribués mais non encore souscrits, qu'en cas de survenance de l'une des opérations suivantes : (i) acceptation par les actionnaires représentant soixante six virgule soixante sept pour cent (66,67%) au moins des titres composant le capital de la Société d'une offre ferme et définitive de rachat portant sur le contrôle (au sens de l'article L.233-3 du Code de commerce) de la Société. (ii) la conclusion d'un traité de fusion prévoyant l'absorption de la Société. Les 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.	
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites		332 180

Dans le cadre des plans BSA₂₀₁₂ et BSPCE₂₀₁₂, le Conseil d'administration du 17 juillet 2014 a défini la liste complémentaire des bénéficiaires ainsi que le nombre de bons que chaque salarié pourra souscrire dans le cadre des BSA₂₀₁₂ et BSPCE₂₀₁₂ au titre de la période courant du 1^{er} juin 2013 au 31 mai 2014. Ainsi 1 000 BSA₂₀₁₂ et 13 176 BSPE₂₀₁₂ complémentaires ont été attribués aux salariés d'Erytech.

Conformément à IFRS 2, Erytech a procédé à la valorisation de ces instruments, et pour ce faire, a utilisé le modèle de valorisation de Black & Scholes.

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur de ces instruments sont :

- Taux sans risque : 0,18% (en fonction de la courbe des taux d'obligations d'Etat zéro-coupon);
- Dividendes attendus : zéro;
- Volatilité : 20,37% basée sur les volatilités historiques observées sur l'indice NextBiotech;
- Maturité attendue : 2,9 ans.

La juste valeur des bons attribués en 2014 au titre du plan 2012 a été évaluée à 1 078 084,80 € et a été comptabilisée en totalité en résultat sur l'exercice 2014.

A fin 2014, les Bons de souscriptions du plan 2012 de décomposent ainsi :

Référence BSA / BSPCE	Référence AGE	Parité	Période d'exercice	Nombre de titres émis	Nombre de titres attribués	exercice	Nombre de titres restant à exercer	Nombre de titres restant à attribuer
BSPCE 2012	21/05/2012	1 titre = 10 actions	20/05/2020	33 788	33 788	6 807	26 981	-
BSA 2012	21/05/2012	1 titre = 10 actions	20/05/2020	11 262	5 025	5 025	-	6 237
			Total	45 050	38 813	11 832	26 981	6 237

6.3.2. « Plan 2014 »

Le 22 janvier 2014, le Conseil d'Administration a utilisé la délégation accordée par l'Assemblée Générale Mixte du 2 avril 2013 dans sa vingt-cinquième résolution, pour décider d'un plan d'attribution à titre gratuit de 22 500 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (appelés ci-après BSPCE₂₀₁₄) au profit des dirigeants d'Erytech (12 000 bons) et d'une catégorie de « salariés ayant le statut de cadres » non encore nominativement identifiés (10 500 bons).

Les caractéristiques du plan sont les suivantes :

Types de titres	BSPCE ₂₀₁₄
Nombre de bons émis	22 500
Nombre de bons attribués	12 000
Nombre de bons exercés	0
Date du Conseil d'Administration	22-janv-14
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	€ 12,250
Date limite d'exercice des bons	22-janv-2024
Parité	1 bon pour 10 actions
Conditions générales d'exercice	<p>En cas de décès du bénéficiaire, il est précisé que, conformément aux dispositions de l'article 163 bis G du code général des impôts, ses héritiers peuvent exercer les bons dans un délai de six mois à compter du décès.</p> <p>Les BSPCE2014 pourront être exercés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en une seule fois ou ; - sauf en cas d'opération de M&A, au maximum quatre (4) fois par an, et pour l'exercice d'un minimum de cinquante (50) BSPCE2014. <p>En cas d'opération dite de M&A, les porteurs de BSPCE2014 disposeront d'un délai de cinq (5) jours ouvrés à compter de la notification par la Société de la survenance d'un tel événement afin d'exercer la totalité de leur BSPCE2014. L'exercice des BSPCE2014 pourra toutefois être annulé en cas de non réalisation définitive du rachat ou de l'opération de fusion, pour quelque cause que ce soit.</p>
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites	120 000

En cas de départ du Groupe d'un bénéficiaire, pour quelque cause que ce soit, ledit bénéficiaire conservera les BSPCE₂₀₁₄ qu'il aura souscrits avant son départ. En revanche, en cas de départ du Groupe d'un bénéficiaire, pour quelque raison que ce soit, préalablement à la souscription des BSPCE₂₀₁₄ auxquels il a droit, les BSPCE₂₀₁₄ seront caducs à son encontre. Dans cette hypothèse, les BSPCE₂₀₁₄ non souscrits pourront être réalloués à d'autres bénéficiaires d'une même catégorie et/ou remplaçant la personne ayant quitté la Société.

En tout état de cause, les BSPCE₂₀₁₄ non exercés au 22 janvier 2024 deviendront caducs de plein droit.

Concernant les dirigeants, il a été considéré qu'il y avait attribution au sens d'IFRS 2 de l'intégralité des 12 000 bons en date du 22 janvier 2014. Le fait que les dirigeants ne pourront souscrire à ces bons qu'à hauteur d'un tiers chaque année constitue une condition de service. Autrement dit, ces bons font l'objet d'une période d'acquisition graduelle sur 3 ans.

En l'absence d'attribution nominative aux « salariés ayant le statut de cadres », le Groupe a estimé que la définition de la date d'attribution selon IFRS 2 ne pouvait pas être le 22 janvier 2014 pour ces derniers et que l'attribution de chaque tranche de bons interviendrait ultérieurement au cours du 2ème trimestre de chaque année sur la période de 2015 à 2017, dès la désignation des bénéficiaires (avec acquisition immédiate des droits attachés à chaque tranche de bons). En conséquence, dans la mesure où aucune désignation n'est encore intervenue au 31 décembre 2014, le Groupe n'a comptabilisé aucune charge sur la période au titre de ces BSPCE₂₀₁₄.

Conformément à IFRS 2, Erytech a procédé à la valorisation des BSPCE₂₀₁₄ attribués aux dirigeants, et pour ce faire, a utilisé le modèle de valorisation de Black & Scholes.

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

- Taux sans risque : entre 1,12% et 1,70% en fonction des tranches (en fonction de la courbe des taux d'obligations d'Etat zéro-coupon) ;
- Dividendes attendus : zéro ;
- Volatilité : 18,98% basée sur les volatilités historiques observées sur l'indice NextBiotech;
- Maturité attendue : entre 5,6 et 6,7 ans en fonction des tranches d'attribution.

La juste valeur du plan a été évaluée à 372 059€. Cette charge sera étalée de manière graduelle sur la durée du plan de 3 ans conformément à IFRS 2 (« graded vesting method»). Une charge de 157 798 € a été comptabilisée à ce titre en charges de personnel « Frais de structure et généraux » au 31 décembre 2014.

Par ailleurs, le Conseil d'Administration du 4 décembre 2014 a transformé 3000 BSPCE₂₀₁₄ en 3000 BSA₂₀₁₄ pour un Directeur Médical de la filiale ERYECH PHARMA INC., selon l'annexe IV-Règlement des BSA₂₀₁₄, du procès-verbal. Cette attribution est conditionnée au recrutement de cette personne. Cette clause suspensive n'étant pas encore levée, ces BSA₂₀₁₄ n'ont pas eu d'effet comptable sur l'exercice 2014.

6.4. DOTATION NETTE AUX AMORTISSEMENTS ET AUX PROVISIONS

en euros	31.12.2014	31.12.2013
Frais de recherche et développement	32 435	81 187
Etudes Cliniques	189 738	141 293
Coûts de propriété intellectuelle	-	-
Frais de structure et généraux	28 065	38 681
Total dotation nette aux amortissements et aux provisions	250 238	261 161

6.5. RESULTAT FINANCIER

(en euros)	31.12.2014	31.12.2013
Interêts sur crédits-bails	(6 801)	(4 656)
Interêts sur emprunts obligataires	-	(1 059 272)
Charges financières	(43 205)	(55 860)
Cout net de l'endettement	(50 006)	(1 119 788)
Produits (charges) sur cession de VMP	140 935	19 689
Autres Produits Financiers	619	3 210
Autres Charges Financières	(23 375)	(2 700)
Autres produits & charges financières	118 179	20 199
Total Produits (Charges)	68 173	(1 099 589)

Les charges financières étaient impactées en 2013 par la conversion à la juste valeur des obligations A, B et Recordati, la somme de 240 000 € versée aux obligataires dans le cadre de la conversion et aux charges liées au retraitement réalisé sur les avances remboursables. Ces emprunts obligataires ont été convertis en 2013.

6.6. IMPOTS SUR LE RESULTAT

en euros	31.12.2014	31.12.2013
Impôt différé actif	-	-
Impôt différé passif	-	-
Imposition différée nette	-	-

Preuve d'impôt

en euros	31.12.2014	31.12.2013
Résultat avant impôt	(8 880 194)	(8 285 346)
Produit d'impôt théorique	3 057 451	2 852 645
Déficit de l'exercice non activé	(3 144 880)	(2 626 328)
Non imposition CICE	14 748	9 877
Crédits d'impôts	524 606	470 540
Annulation de la prime de non conversion.		(476 742)
Impact du retraitement IFRS 2	(425 515)	(201 374)
Autres différences	(6 252)	11 400
(Charge) / Produit d'impôt effective	20 158	40 018

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

7. NOTES RELATIVES A L'ETAT DE LA SITUATION FINANCIERE CONSOLIDEE

7.1. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

en euros	31.12.2013	Acquisitions/ Dotation aux amort.	Cessions	31.12.2014
Autres immobilisations incorporelles				
Brut	109 177	25 798	-	134 975
Amortissement et dépréciation	(94 900)	(9 124)	-	(104 024)
Valeur nette comptable	14 277	16 674		30 951
en euros	31.12.2012	Acquisitions/ Dotation aux amort.	Cessions	31.12.2013
Autres immobilisations incorporelles				
Brut	100 168	9 009	-	109 177
Amortissement et dépréciation	(70 575)	(24 325)	-	(94 900)
Valeur nette comptable	29 593	(15 316)		14 277

7.2. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

en euros	31.12.2013	Acquisitions / dotation aux amort.	Cessions / Transferts	31.12.2014
Biens financés par crédit bail				
Matériel de laboratoire				
Brut	973 877			973 877
Amortissement et dépréciation	(654 154)	(98 593)		(752 747)
Valeur nette comptable	319 723			221 130
Immobilisations en cours	20 000		(20 000)	-
Biens non financés par crédit bail				
Installations techniques, matériel et outillage				
Brut	337 673	279 784		617 457
Amortissement et dépréciation	(308 027)	(38 371)		(346 398)
Valeur nette comptable	29 646			271 059
Installations générales et aménagements divers				
Brut	953 455	5 390		958 845
Amortissement et dépréciation	(540 239)	(95 616)		(635 855)
Valeur nette comptable	413 216			322 990
Matériel de bureau et informatique				
Brut	57 668	17 988		75 656
Amortissement et dépréciation	(27 306)	(8 535)		(35 841)
Valeur nette comptable	30 362			39 815
Immobilisations en cours	218 109		(105 629)	112 480
TOTAL GENERAL				
Brut	2 342 673	521 270	(125 629)	2 738 314
Amortissement et dépréciation	(1 529 726)	(241 114)	-	(1 770 840)
Valeur nette comptable	812 947	280 156	(125 629)	967 474

en euros	31.12.2012	Acquisitions / dotation aux amort.	Cessions / Transferts	31.12.2013
<u>Biens financés par crédit bail</u>				
Matériel de laboratoire				
Brut	733 464	240 413		973 877
Amortissement et dépréciation	(547 573)	(106 581)		(654 154)
Valeur nette comptable	185 891			319 723
Immobilisations en cours	40 000	122 340	(142 340)	20 000
<u>Biens non financés par crédit bail</u>				
Installations techniques, matériel et outillage				
Brut	318 096	19 577		337 673
Amortissement et dépréciation	(281 622)	(26 405)		(308 027)
Valeur nette comptable	36 474			29 646
Installations générales et aménagements divers				
Brut	949 721	3 734		953 455
Amortissement et dépréciation	(444 513)	(95 726)		(540 239)
Valeur nette comptable	505 208			413 216
Matériel de bureau et informatique				
Brut	25 041	32 627		57 668
Amortissement et dépréciation	(21 184)	(6 122)		(27 306)
Valeur nette comptable	3 857			30 362
Immobilisations en cours				
TOTAL GENERAL				
Brut	2 066 322	418 691	(142 340)	2 342 673
Amortissement et dépréciation	(1 294 892)	(234 834)	-	(1 529 726)
Valeur nette comptable	771 430	183 857	(142 340)	812 947

7.3. ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS

en euros	31.12.2013	31.12.2014
Dépôts et cautionnements	82 908	81 814
Total autres actifs financiers non courants	82 908	81 814

7.4. STOCKS

en euros	31.12.2014	31.12.2013
Stocks production	122 936	55 848
Stocks laboratoire	75 420	82 391
Total stocks	198 356	138 238

7.5. AUTRES ACTIFS COURANTS

en euros	31.12.2014	31.12.2013
Crédit d'impôt recherche	1 523 688	1 366 656
Créances fiscales (TVA...) et autres créances	494 271	233 151
Charges constatées d'avance	216 779	101 067
<u>Autres subventions à recevoir</u>	-	-
Autres actifs courants	2 234 738	1 700 874

7.6. TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE

en euros	31.12.2014	31.12.2013
Trésorerie et équivalents de trésorerie	36 988 436	15 112 523
Découverts bancaires	-	-
Trésorerie nette	36 988 436	15 112 523

La trésorerie est composée des éléments suivants :

- Au 31.12.2014 :
 - 3,0 M€ d'OPCVM Monétaires,
 - 1,9 M€ de comptes courants,
 - 32,0 M€ de comptes à termes répartis entre 3 établissements bancaires, d'échéances de 1 mois à 3 ans, mais disponibles sans pénalités sous respect d'un préavis de 32 jours.

- Au 31.12.2013 :
 - 12,1 M€ de cash, d'un comptes à terme (échéance 1 mois) de 1 M€ et d'un compte à taux garantie 6 mois disponible de 2 M€.

Contrat de liquidité

Le Groupe a signé le 30 avril 2013 un contrat de liquidité avec la société Bryan Garnier pour un montant de 600 000 euros. Le contrat a depuis été réduit en avril 2014 pour être ramené à 200 000 €. Au 31 décembre 2014, le Groupe détient sous mandat dans le cadre du contrat de liquidité 251 102 € de trésorerie incluse dans la trésorerie nette (0 € au 31 décembre 2013).

7.7. CAPITAUX PROPRES

Au 31 décembre 2013, le capital de la Société-Mère se décomposait de 5 558 952 actions, entièrement libérées, d'un montant nominal de 0,1 euro.

Suite à une nouvelle levée de fonds sur le marché Euronext en octobre 2014 ainsi que suite à l'exercice de bons de souscriptions, le capital a été porté à 6 882 761 actions de nominal 0,1 euro.

Nombre d'actions

Nombre d'actions au 31 décembre 2013	5 558 952
Exercice de bons de souscriptions	99 320
Emission des actions nouvelles sur Euronext	1 224 489
Nombre d'actions au 31 décembre 2014	6 882 761

Les frais d'introduction sur le marché réglementé ont été imputés sur la Prime d'Emission.

Au 31 décembre 2014, le Groupe détient sous mandat dans le cadre du contrat de liquidité signé avec Bryan Garnier, 4 500 actions de la société au cours pondéré de 28,00 € soit 126 006 € (52 935 actions au cours pondéré de 11,34 € soit 599 573 € au 31 décembre 2013).

Résultat de base par action et résultat dilué par action

en euros	31.12.2014	31.12.2013
Résultat net	(8 860 036)	(8 144 721)
Nombre d'actions pondéré de la période	5 874 794	4 686 150
Résultat de base par action	(1,51)	(1,74)
Résultat dilué par action	(1,51)	(1,74)

Au 31 décembre 2014, les 452 180 actions potentielles pouvant être émises dans le cadre de l'exercice des bons de souscription émis ne sont pas prises en compte dans le calcul du résultat dilué car leurs effets seraient anti-dilutifs.

7.8. PROVISIONS

Les provisions se décomposent de la manière suivante

en euros	31.12.2014	31.12.2013
Provisions IDR	88 594	117 144
Provisions pour litiges	-	-
Provisions	88 594	117 144

Le régime applicable chez Erytech Pharma SA est défini par la convention collective de l'industrie pharmaceutique.

Le Groupe comptabilise les écarts actuariels en autres éléments du résultat global. Les engagements de retraite ne sont pas couverts par des actifs de régime. La part de la provision dont l'échéance est inférieure à un an est non significative.

Les hypothèses de calcul pour l'évaluation de la provision concernant les salariés sont les suivantes:

	31.12.2014	31.12.2013
Taux d'actualisation	1,49%	3,17%
Augmentation des salaries	2%	3%
Taux de contribution sociale	Non cadre 44% Cadre 54%	Non cadre 47% Cadre 55%
Age de départ à la retraite	65 - 67 ans	65 - 67 ans
Table de mortalité	INSEE 2014	INSEE 2013

La ventilation des provisions est la suivante :

en euros	OUVERTURE	Autres *	Dotations	Reprises non utilisées	Reprises utilisées	CLOTURE
Période du 01.01 au 31.12.2014						
Provision IDR	117 144	(28 550)				88 594
Provision pour litiges	-					-
Solde net à la clôture	117 144	(28 550)				88 594
Période du 01.01 au 31.12.2013						
Provision IDR	97 098	20 046				117 144
Provision pour litiges	106 665			106 665		-
Solde net à la clôture	203 763	20 046		106 665		117 144

* Les « Autres mouvements » correspondent aux écarts actuariels comptabilisés.

7.9. ENDETTEMENT

Endettement par nature

en euros	31.12.2014	31.12.2013
Dettes financières liées aux crédits bails	220 376	303 217
Découverts bancaires	-	-
Avances conditionnées	549 161	693 669
Obligations convertibles	-	-
Emprunts	-	15 000
Dettes financières	769 537	1 011 886

Endettement par maturité

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

en euros	2013		
	Montants dus		TOTAL
	A moins d'un an	A plus d'un an	
Emprunts	15 000		15 000
Avances conditionnées	144 502	549 167	693 669
Dettes financières liées aux crédits bails	82 841	220 376	303 217
Obligations convertibles	-	-	-
Découverts bancaires			-
Total emprunts	242 343	769 543	1 011 886

Les avances conditionnées auprès des collectivités publiques font l'objet de contrats avec BPI FRANCE. Le Groupe bénéficie de trois contrats d'avances remboursables avec BPI FRANCE Innovation. Ces avances ne portent pas intérêt et sont remboursables à 100% (valeur nominale) en cas de succès technique et/ou commercial.

Dans le référentiel IFRS, le fait que l'avance remboursable ne supporte pas le paiement d'un intérêt annuel revient à considérer que le Groupe a bénéficié d'un prêt à taux zéro, soit plus favorable que les conditions de marché. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée au taux sans risque (OAT 10 ans) majoré d'un spread de crédit estimé est considérée comme une subvention perçue de l'État. Ces subventions sont étalementées sur la durée estimée des projets financés par ces avances.

La part à plus d'un an des avances conditionnées est enregistrée en dettes financières - part non courante, tandis que la part à moins d'un an est enregistrée en dettes financières - part courante.

Depuis sa création, le Groupe a bénéficié de 3 aides remboursables sous certaines conditions de la part de BPI FRANCE dont les principaux termes sont présentés ci-après :

• **BPI FRANCE / PANCREAS**

La première aide, accordée par BPI FRANCE, d'un montant total de 735 000 €, concerne le programme ayant pour objet le "développement d'un nouveau traitement contre le cancer du pancréas par l'administration de globules rouges allogéniques incorporant la L-Asparaginase".

Cette aide est distribuée en 3 phases:

- 294 000€ après la signature de l'accord (versés en 2008)
- 294 000 € sur appels de fonds (versés en 2010)
- solde à l'achèvement des travaux après constat de fin de programme par BPI FRANCE (versés en 2011)

Le remboursement de cette avance conditionnée s'effectuera selon un échéancier défini qui prendra fin au plus tard le 30/06/2016.

Le Groupe s'est engagé à rembourser la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :

- 100 000 € au plus tard au 30 juin 2013
- 150 000 € au plus tard au 30 juin 2014
- 225 000 € au plus tard au 30 juin 2015
- 260 000 € au plus tard au 30 juin 2016

• **BPI FRANCE FEDER**

La seconde aide, accordée par BPI FRANCE FEDER, qui prévoyait un montant total de 135 000 €, concerne le programme ayant pour objet la "validation préclinique de l'encapsulation d'ARN interférents à visée thérapeutique dans des globules rouges, notamment pour limiter l'inflammation du foie cirrhotique et/ou prévenir le développement de carcinomes hépatocellulaires".

Cette aide prévoyait une distribution en 4 phases:

- 40 500 € après la signature de l'accord (versés en 2009)
- 40 500 € sur appels de fonds (versés en 2010)
- 27 000 € sur appels de fonds
- solde à l'achèvement des travaux après constat de fin de programme par BPI FRANCE

Le Groupe aura reçu 81 000 € de la part d'BPI FRANCE/FEDER sur ce programme. Dans la mesure où les travaux correspondant à l'aide FEDER sont aujourd'hui terminés, le Groupe ne percevra pas les deux derniers versements de 27 K€.

Le remboursement de cette avance conditionnée s'effectuera selon un échéancier défini qui prendra fin au plus tard le 30 juin 2016.

Le Groupe s'est engagé à rembourser la totalité de la somme prêtée selon l'échéancier suivant :

- 7 500 € au plus tard au 30 septembre 2013
- 7 500 € au plus tard au 31 décembre 2013
- 7 500 € au plus tard au 31 mars 2014
- 7 500 € au plus tard au 30 juin 2014
- 9 250 € au plus tard au 30 septembre 2014

- 9 250 € au plus tard au 31 décembre 2014
- 9 250 € au plus tard au 31 mars 2015
- 9 250 € au plus tard au 30 juin 2015
- 14 000 € au plus tard au 30 septembre 2015

• **BPI FRANCE / TEDAC :**

La troisième aide, accordée par BPI FRANCE dans le cadre du projet TEDAC est d'un montant total de 4 895 052 €. Cette aide est distribuée à l'achèvement d'étapes clefs successives:

- 62 607 € après la signature de l'accord (versés en 2012)
- le reste par appels de fonds en fonction des étapes clefs.

Le Groupe s'engage à rembourser à BPI FRANCE dans un premier temps :

- a) la somme de 5 281 000 € dès l'atteinte d'un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal ou supérieur à 10 millions d'euros, selon l'échéancier suivant :
 - 500 000 € au plus tard au 30 juin de la première année d'obtention de ce chiffre d'affaires cumulé,
 - 750 000 € au plus tard au 30 juin de la deuxième année
 - 1 500 000 € au plus tard au 30 juin de la troisième année
 - 2 531 000 € au plus tard au 30 juin de la quatrième année.
- b) et le cas échéant une annuité égale à 50% du produit généré par la cession des titres de propriété intellectuelle issus du projet, dans la limite d'un remboursement total de 5.3 M€.

Dans un deuxième temps, dès lors que le chiffre d'affaire cumulé atteint 60 000 000 €, le Groupe s'engage à verser à BPI FRANCE la somme de 2,5% du chiffre d'affaires généré par l'exploitation des produits issus du projet, dans la limite d'un remboursement total de 15 M€ sur 15 ans.

7.10. AUTRES PASSIFS

en euros	31.12.2014	31.12.2013
Autres passifs courants		
Dettes fiscales et sociales	970 629	815 617
Produits constatés d'avance	368 436	648 854
Autres dettes	500 593	347 388
Autres passifs courants	1 839 658	1 811 859

7.11. PARTIES LIEES

Gil Beyen, Pierre Olivier Goineau et Yann Godfrin sont les dirigeants du Groupe, Jérôme Bailly en est le pharmacien responsable. Les autres parties liées sont les membres du conseil d'administration.

Au titre de 2014, en euros	Rémunération brute totale	Partie fixe	Partie variable ou exceptionnelle	Avantage en nature (hors GSC)	Jetons de présence nets	Honoraires, hors débours	Régime facultatif chômage GSC
Gil BEYEN	338 168 €	244 000 €	91 500 €	2 668 €			
Pierre-Olivier GOINEAU	252 922 €	175 783 €	67 500 €	4 020 €			5 619 €
Yann GODFRIN	252 768 €	175 550 €	67 500 €	4 099 €			5 619 €
Jérôme BAILLY	69 258 €	60 755 €	5 172 €	3 331 €			
Galenos sprl *	1 000 €				1 000 €		
Sven ANDREASSON	19 476 €				19 476 €		
Philippe ARCHINARD	20 476 €				20 476 €		
Hilde WINDELS	9 024 €				9 024 €		
Martine GEORGE	10 024 €				10 024 €		

Au titre de 2014, en euros	Bons attribués cumulés fin 2013	bons attribués en 2014	bons exercés en 2014	Solde fin 2014	Juste Valeur des bons attribués en 2014
	en nombre			en valeur	
Gil BEYEN	5 632	7 631	3 400	9 863	513 960 €
Pierre-Olivier GOINEAU	4 993	3 515	-	8 508	220 482 €
Yann GODFRIN	4 993	3 515	-	8 508	234 127 €
Jérôme BAILLY	943	515	500	958	39 166 €
Galenos sprl *	-			-	
Sven ANDREASSON	1 288	500	1 788	-	38 025 €
Philippe ARCHINARD	837	500	1 337	-	38 025 €
Hilde WINDELS	-			-	
Martine GEORGE	-			-	

* société contrôlée par M. Sven Andreasson

Au titre de 2013, en euros	Rémunération brute totale	Partie fixe	Partie variable ou exceptionnelle	Avantage en nature (hors GSC)	Jetons de présence nets	Honoraires, hors débours	Régime facultatif chômage GSC
Gil BEYEN	164 736 €	164 736 €					
Gil BEYEN bvba	87 500 €					87 500 €	
Pierre-Olivier GOINEAU	251 007 €	165 771 €	75 000 €	4 351 €			5 885 €
Yann GODFRIN	251 110 €	164 996 €	75 000 €	5 229 €			5 885 €
Jérôme BAILLY	62 644 €	55 293 €	5 000 €	2 351 €			
Galenos sprl *	5 250 €					5 250 €	
Sven ANDREASSON	12 958 €				12 958 €		
Philippe ARCHINARD	13 083 €				13 083 €		
Marc BEER	8 333 €				8 333 €		
Alain MAIORE							
Auriga Partners	120 000 €					120 000 €	
IDInvest Partners	120 000 €					120 000 €	

Au titre de 2013, en euros	Bons attribués cumulés fin 2012	bons attribués en 2013	bons exercés en 2013	Solde fin 2013	Juste Valeur des bons attribués en 2013
	en nombre			en valeur	
Gil BEYEN		5 632		5 632	239 811 €
Gil BEYEN bvba					
Pierre-Olivier GOINEAU	2 478	2 515		4 993	107 089 €
Yann GODFRIN	2 478	2 515		4 993	107 089 €
Jérôme BAILLY	428	515		943	21 929 €
Galenos sprl *					
Sven ANDREASSON	1 033	255		1 288	10 858 €
Philippe ARCHINARD	684	153		837	6 515 €
Marc BEER	1 033	51	1 084		2 172 €
Alain MAIORE	816		816		

* société contrôlée par M. Sven Andreasson

Le Groupe n'a pas d'autres parties liées.

7.12. INSTRUMENTS FINANCIERS INSCRITS AU BILAN ET EFFET SUR LE RESULTAT

31/12/2014 en euros		Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dette au coût amorti	Juste valeur
Actifs financiers non courants	(1)	81 814		81 814		81 814
Autres actifs courants	(1)	2 234 738		2 234 738		2 234 738
Trésorerie et équivalents de trésorerie	(2)	36 988 436	36 988 436			36 988 436
Total actifs financiers		39 304 988	36 988 436	2 316 552	-	39 304 988
Passifs financiers, part à plus d'un an	(1)	436 035			436 035	436 035
Passifs financiers, part à moins d'un an	(1)	333 502			333 502	333 502
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	(1)	2 084 546			2 084 546	2 084 546
Total		2 854 083	-	-	2 854 083	2 854 083
31/12/2013 en euros		Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dette au coût amorti	Juste valeur
Actifs financiers non courants	(1)	82 908		82 908		82 908
Autres actifs courants	(1)	1 700 874		1 700 874		1 700 874
Trésorerie et équivalents de trésorerie	(2)	15 112 523	15 112 523			15 112 523
Total actifs financiers		16 896 305	15 112 523	1 783 782	-	16 896 305
Passifs financiers, part à plus d'un an	(1)	730 545			730 545	730 545
Passifs financiers, part à moins d'un an	(1)	281 341			281 341	281 341
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	(1)	1 421 436			1 421 436	1 421 436
Total		2 433 323	-	-	2 433 323	2 433 323

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

(2) Juste valeur de niveau 2

8. GESTION DES RISQUES DE MARCHE

Risque de change

Le Groupe utilise l'euro comme devise de référence dans le cadre de ses activités d'information et de communication financière. Cependant, une part significative, de l'ordre de 10% des dépenses d'exploitation, est libellée en dollars américains (bureau de représentation à Philadelphie, collaborations en matière de production de lots cliniques avec l'American Red Cross, consultants en « Business Developement », consultants pour élaboration d'essais cliniques aux États-Unis, collaborations diverses autour de tests et de projets cliniques aux États-Unis).

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

La dépendance va augmenter car le Groupe va mener des essais cliniques aux USA et à plus long terme vendre sur ce marché. Le Groupe optera pour des techniques de couverture de change.

Les dépenses en US Dollars se sont élevées à 949 232 \$ lors de l'exercice comptable 2014. Les contrevaleurs enregistrées en comptabilité se sont élevées à 714 807 € au gré des saisies des factures et des fluctuations de cours. Ce qui représente une parité moyenne annuelle de 1,328 \$ pour 1€ (1,324 \$/€ en moyenne en 2013).

Cependant, la parité EUR / USD a beaucoup décliné en fin de période pour atteindre 1,2141 \$ pour 1 € au 31 décembre 2014.

Le Groupe a acheté 1 millions de dollars à la parité de 1,2197 \$ pour 1 € courant décembre 2014.

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

Risque de liquidité

Le Groupe est structurellement déficitaire depuis sa création. Les flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles du Groupe ont été respectivement de -7,2 millions d'euros au 31 décembre 2014 et -6,5 millions d'euros au 31 décembre 2013.

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

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

en euros	2014			
	Valeur comptable	Flux de trésorerie contractuels		
		Total	A moins d'1 an	1 an à 5 ans
Emprunts				
Avances conditionnées	549 161	(580 107)	(257 500)	(322 607)
Dettes financières liées aux crédits bails	220 376	(230 183)	(80 702)	(149 481)
Obligations convertibles				
Découverts bancaires				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 084 546	(2 084 546)	(2 084 546)	
Total	2 854 083	(2 894 836)	(2 422 748)	(472 088)

en euros	2013			
	Valeur comptable	Flux de trésorerie contractuels		
		Total	A moins d'1 an	1 an à 5 ans
Emprunts	15 000	(15 499)	(15 499)	-
Avances conditionnées	693 669	(763 607)	(183 500)	(580 107)
Dettes financières liées aux crédits bails	303 217	(319 826)	(89 643)	(230 183)
Obligations convertibles	-	-	-	-
Découverts bancaires	-	-	-	-
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 421 436	(1 421 436)	(1 421 436)	
Total	2 433 322	(2 520 368)	(1 710 078)	(810 290)

9. ENGAGEMENTS HORS BILAN

Essais cliniques

Les frais liés aux essais cliniques sont constatés en charges au fur et à mesure de leur engagement.

Un patient inclus dans un essai clinique entraîne l’obligation pour Erytech d’engager certains coûts que l’étude se poursuive ou non et ce en plus des charges déjà engagées. Dès lors qu’un patient est recruté, le Groupe comptabilise une provision pour couvrir tous les coûts engagés pour poursuivre l’essai clinique.

Le reste des coûts engagés pour mener jusqu’à la fin l’essai clinique (patients non encore recrutés) fait l’objet d’un suivi en hors bilan.

31/12/2014 en Keuros		Engagement contractuel ERYTECH		
Nom essai clinique	FNP TTC	Certain FNP	Incertain (hors bilan HT)	Commentaire
2007/04	-	-	-	Etude terminée
2008/02	-	-	-	Etude terminée
2009/06	200	-	-	Etude terminée
2012/09	41	-	1 014	Recrutement commencé
2012/10	4	-	-	Recrutement commencé
2013/03	256	-	4 526	Recrutement commencé
		FNP 501	HB 5 539	

31/12/2013 en Keuros		Engagement contractuel ERYTECH		
Nom essai clinique	FNP TTC	Certain FNP	Incertain (hors bilan HT)	Commentaire
2007/04	-	-	-	Etude terminée
2008/02	-	-	-	Etude terminée
2009/06	347	-	-	Recrutement terminé
2012/09	-	-	-	Recrutement non commencé
2012/10	-	-	-	Recrutement non commencé
2013/03	-	-	-	Recrutement non commencé
		FNP 347	HB -	

Les engagements hors bilan au titre des locations simples s’élèvent à 687 K€ et correspondent essentiellement à la location des bâtiments. Les échéances de ces charges sont les suivantes :

Inférieures à 1 an : 397 K€

Comprises entre 1 an et 5 ans : 290 K€

Supérieures à 5 ans : 0 K€

10. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Sur l’exercice 2014, les honoraires du commissaire aux comptes s’élèvent à :

- dans le cadre de sa mission légale : 95 000 € hors débours,
- dans le cadre de l’augmentation de capital de la Société-Mère : 12 000 €
-

20.2 Comptes sociaux établis (normes françaises) pour les exercices clos les 31 décembre 2013 et 2014

Bilan Actif

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/14 au 31/12/14

RUBRIQUES	BRUT	Amortissements	Net (N) 31/12/2014	Net (N-1) 31/12/2013
CAPITAL SOUSCRIT NON APPELÉ				
IMMobilisations incorporelles				
Frais d'établissement				
Frais de développement				
Concession, brevets et droits similaires				
Fonds commercial				
Autres immobilisations incorporelles				
Avances et acomptes sur immobilisations incorporelles				
TOTAL immobilisations incorporelles :	134 975	104 025	30 951	14 277
IMMobilisations corporelles				
Terrains				
Constructions				
Installations techniques, matériel et outillage industriel	617 457	346 398	271 059	29 646
Autres immobilisations corporelles	1 034 501	671 695	362 806	443 579
Immobilisations en cours	112 480		112 480	20 000
Avances et acomptes				
TOTAL immobilisations corporelles :	1 764 438	1 018 093	746 345	493 225
IMMobilisations financières				
Participations évaluées par mise en équivalence				
Autres participations	1		1	
Créances rattachées à des participations				
Autres titres immobilisés				
Prêts				
Autres immobilisations financières	458 923		458 923	581 873
TOTAL immobilisations financières :	458 924		458 924	581 873
ACTIF IMMOBILISÉ	2 358 337	1 122 117	1 236 220	1 089 375
STOCKS ET EN-COURS				
Matières premières et approvisionnement				
Stocks d'en-cours de production de biens	198 356		198 356	138 238
Stocks d'en-cours production de services				
Stocks produits intermédiaires et finis				
Stocks de marchandises				
TOTAL stocks et en-cours :	198 356		198 356	138 238
CRÉANCES				
Avances, acomptes versés sur commandes				429
Créances clients et comptes rattachés	104 870		104 870	87 192
Autres créances	2 128 962		2 128 962	1 716 965
Capital souscrit et appelé, non versé				
TOTAL créances :	2 233 832		2 233 832	1 804 586
DISPONIBILITÉS ET DIVERS				
Valeurs mobilières de placement	3 000 583		3 000 583	
Disponibilités	33 654 518		33 654 518	15 112 523
Charges constatées d'avance	216 779		216 779	101 067
TOTAL disponibilités et divers :	36 871 880		36 871 880	15 213 590
ACTIF CIRCULANT	39 304 069		39 304 069	17 156 414
Frais d'émission d'emprunts à étaler				
Primes remboursement des obligations				
Écarts de conversion actif				
TOTAL GÉNÉRAL	41 662 406	1 122 117	40 540 288	18 245 790

Bilan Passif

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/14 au 31/12/14

RUBRIQUES		Net (N) 31/12/2014	Net (N-1) 31/12/2013
SITUATION NETTE			
Capital social ou individuel	dont versé	688 276	555 895
Primes d'émission, de fusion, d'apport, ...		71 375 715	42 335 338
Écarts de réévaluation	dont écart d'équivalence		
Réserve légale			
Réserves statutaires ou contractuelles			
Réserves réglementées			
Autres réserves			
Report à nouveau		(28 774 932)	(22 295 938)
Résultat de l'exercice		(7 283 237)	(6 478 994)
	TOTAL situation nette :	36 005 821	14 116 301
SUBVENTIONS D'INVESTISSEMENT			
PROVISIONS RÉGLEMENTÉES			
	CAPITAUX PROPRES	36 005 821	14 116 301
Produits des émissions de titres participatifs			
Avances conditionnées		580 107	763 607
	AUTRES FONDS PROPRES	580 107	763 607
Provisions pour risques			
Provisions pour charges			
	PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES		
DETTES FINANCIÈRES			
Emprunts obligataires convertibles			
Autres emprunts obligataires			
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit			15 000
Emprunts et dettes financières divers			
	TOTAL dettes financières :		15 000
AVANCES ET ACOMPTE RECUS SUR COMMANDES EN COURS			
DETTES DIVERSES			
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		2 096 901	1 524 652
Dettes fiscales et sociales		988 430	829 988
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés			
Autres dettes		500 593	347 388
	TOTAL dettes diverses :	3 585 925	2 702 028
PRODUITS CONSTATÉS D'AVANCE			
	DETTES	3 954 360	3 365 881
Ecart de conversion passif			
	TOTAL GÉNÉRAL	40 540 288	18 245 790

Compte de Résultat (Première Partie)

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/14 au 31/12/14

RUBRIQUES	France	Export	Net (N) 31/12/2014	Net (N-1) 31/12/2013
Ventes de marchandises				
Production vendue de biens	791 853		791 853	483 964
Production vendue de services				
Chiffres d'affaires nets	791 853		791 853	483 964
Production stockée				
Production immobilisée				
Subventions d'exploitation			271 231	294 150
Reprises sur amortissements et provisions, transfert de charges			39 754	133 225
Autres produits			10 294	464
		PRODUITS D'EXPLOITATION	1 113 132	911 804
CHARGES EXTERNES				
Achats de marchandises [et droits de douane]				
Variation de stock de marchandises				
Achats de matières premières et autres approvisionnement			613 929	578 915
Variation de stock [matières premières et approvisionnement]			(60 118)	(22 255)
Autres achats et charges externes			5 866 460	4 308 504
		TOTAL charges externes :	6 420 271	4 865 164
IMPOTS, TAXES ET VERSEMENTS ASSIMILÉS			66 537	38 114
CHARGES DE PERSONNEL				
Salaires et traitements			2 359 456	2 475 736
Charges sociales			1 211 628	1 192 720
		TOTAL charges de personnel :	3 571 084	3 668 456
DOTATIONS D'EXPLOITATION				
Dotations aux amortissements sur immobilisations			151 645	152 578
Dotations aux provisions sur immobilisations				
Dotations aux provisions sur actif circulant				
Dotations aux provisions pour risques et charges				
		TOTAL dotations d'exploitation :	151 645	152 578
AUTRES CHARGES D'EXPLOITATION			88 250	43 325
		CHARGES D'EXPLOITATION	10 297 787	8 767 638
		RÉSULTAT D'EXPLOITATION	(9 184 655)	(7 855 834)

Compte de Résultat (Seconde Partie)

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/14 au 31/12/14

RUBRIQUES	Net (N) 31/12/2014	Net (N-1) 31/12/2013
RÉSULTAT D'EXPLOITATION	(9 184 655)	(7 855 834)
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	317 545	534 771
Autres intérêts et produits assimilés	100 607	
Reprises sur provisions et transferts de charges	605	3 195
Définitions positives de change	513	
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement	419 270	537 966
CHARGES FINANCIÈRES		
Dotations financières aux amortissements et provisions		100 607
Intérêts et charges assimilées	499	438 881
Définitions négatives de change	24 867	2 700
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement	25 367	542 188
RÉSULTAT FINANCIER	393 903	(4 222)
RÉSULTAT COURANT AVANT IMPÔTS	(8 790 751)	(7 860 056)
PRODUITS EXCEPTIONNELS		
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	201	27 829
Produits exceptionnels sur opérations en capital		
Reprises sur provisions et transferts de charges	201	27 829
CHARGES EXCEPTIONNELLES		
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	15 605	13 423
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	770	
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	16 375	13 423
RÉSULTAT EXCEPTIONNEL	(16 174)	14 406
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise Impôts sur les bénéfices	(1 523 688)	(1 366 656)
TOTAL DES PRODUITS	1 532 603	1 477 599
TOTAL DES CHARGES	8 815 841	7 956 593
BÉNÉFICE OU PERTE	(7 283 237)	(6 478 994)

Annexe au bilan avant répartition de l'exercice, se caractérisant par :

- total du bilan en € : 40 540 288,21 €
- chiffre d'affaires en € : 791 852,77 €
- résultat net comptable en € : (7 283 237,28 €)

L'exercice a une durée de 12 mois, couvrant la période du 01/01/2014 au 31/12/2014.

Les notes et les tableaux présentés ci-après, font partie intégrante des comptes annuels.

1. FAITS CARACTERISTIQUES DE L'EXERCICE

La société a levé en octobre 2014 avec succès 30 M€ portant sur un total de 1 224 489 actions nouvelles émises dans le cadre d'une augmentation de capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription, réservée à des investisseurs investissant de manière habituelle dans des valeurs propres aux domaines de la santé, représentant environ 17,8% du nombre d'actions en circulation (post émission).

Le prix d'Émission a été fixé à 24,50 euros par action, conformément à la résolution n°10 de l'Assemblée Générale Mixte du 17 juin 2014. Ce prix fait ressortir une décote de 3,5% par rapport à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société des cinq dernières séances de bourse précédant la fixation du prix, soit 25,39 euros. Au total, 80% de l'Émission a été réalisé à l'international, avec 68% aux États-Unis.

Préalablement, la société a annoncé des résultats de Phase III positifs pour son étude clinique avec GRASPA® dans le traitement de la LAM. L'analyse des données de l'essai clinique GRASPIVOTALL (GRASPALL2009-06), après un an de suivi, montre que l'étude atteint ses objectifs primaires de manières convaincantes et ses objectifs secondaires confirment un profil favorable d'efficacité clinique de GRASPA®. L'étude montre aussi des résultats favorables chez les patients avec des antécédents d'allergies à la L-asparaginase.

Sur l'exercice, la société a également recruté le premier patient de son étude de Phase II dans le cancer du pancréas en Europe, ainsi que son premier patient de son étude de Phase I/II aux États-Unis.

La société a annoncé l'avis positif de son second Comité d'Experts Indépendants (DSMB) pour son étude de Phase IIb dans la LAM. Les experts indépendants ont analysé les données de tolérance des 60 premiers patients traités, et comme lors du premier DSMB sur 30 patients, la poursuite de l'étude a été confirmée à l'unanimité, sans demande de modification de l'étude ni remarque particulière.

La société a également obtenu la Désignation de Médicament Orphelin de la FDA pour son produit ERY-ASP dans le traitement de la LAM aux États-Unis.

La Société a créé sa filiale « ERYTECH PHARMA inc. » aux USA en avril 2014. La Société a donc procédé à la nomination du cabinet RSM-CCI Conseils en qualité de co-Commissaires aux Comptes Titulaire lors de l'AGM du 17 juin 2014. Au 30 juin 2014, les états financiers du Groupe ont intégré pour la première fois la consolidation de la filiale américaine détenue à 100%.

2. EVENEMENTS SIGNIFICATIFS POSTERIEURS A LA CLOTURE

M. Pierre-Olivier Goineau, co-fondateur de l'entreprise ERYTECH Pharma SA, Directeur Général Délégué, membre du Conseil d'administration et Vice-Président, a présenté sa démission de l'ensemble de ses fonctions au sein de la société ERYTECH PHARMA S.A à l'issue du Conseil d'Administration de la Société-Mère du 11 janvier 2015. Mr Goineau reste trésorier et secrétaire de la filiale américaine ERYTECH PHARMA Inc.

3. CONTINUITÉ D'EXPLOITATION

La situation déficitaire historique de la société s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche et de développement de plusieurs années. Les conventions générales comptables ont été appliquées dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base :

- continuité de l'exploitation,
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,
- indépendance des exercices,

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

4. PRINCIPE ET METHODES COMPTABLES

4.1. PRINCIPE ET CONVENTIONS GENERALES

Les comptes de l'exercice ont été élaborés et présentés conformément aux règles comptables en vigueur en France dans le respect du principe de prudence et d'indépendance des exercices et en présumant la continuité d'exploitation.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les conventions comptables ont été appliquées en conformité avec les dispositions du Code de commerce, du décret comptable du 29 novembre 1983, ainsi que des Règlements du CRC n° 2000-06, n° 2004-06, n° 2002-10 et du règlement de l'ANC n° 2014-03 du 5 juin 2014 relatif au Plan comptable général.

4.2. PERMANENCE DES METHODES

Aucun changement de réglementation comptable ou de méthode comptable n'est intervenu au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014.

4.3. AUTRES PRINCIPES COMPTABLES

Les principales autres méthodes utilisées sont les suivantes :

Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'entrée ou à leur coût de revient.

Les frais de R&D sont comptabilisés selon la méthode suivante en phase de recherche :

- Aucune immobilisation incorporelle résultant de la recherche ne peut être comptabilisée,
- Les dépenses de recherche (ou la phase de recherche d'un projet interne) doivent être comptabilisées en charges lorsqu'elles sont encourues,
- L'immobilisation incorporelle est comptabilisée si, et seulement si, l'entreprise peut démontrer :
 - la faisabilité technique,
 - l'intention et la capacité d'achever l'immobilisation ou de la vendre,
 - la façon dont l'immobilisation incorporelle générera des avantages économiques futurs probables,
 - la disponibilité de ressources pour achever le développement, utiliser ou vendre l'immobilisation incorporelle,
 - la capacité à évaluer de façon fiable les dépenses attribuables à l'immobilisation incorporelle ou au cours de son développement.

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.

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.

Les produits fabriqués sont valorisés au coût de production comprenant les consommations et les charges directes et indirectes de production, les amortissements des biens concourant à la production. Le coût de la sous-activité est exclu de la valeur des stocks.

Une provision pour dépréciation des stocks égale à la différence entre la valeur brute déterminée suivant les modalités indiquées ci-dessus et le cours du jour ou la valeur de réalisation déduction faite des frais proportionnels de vente, est effectuée lorsque cette valeur brute est supérieure à l'autre terme énoncé.

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.

Obligations convertibles

La méthode de comptabilisation des obligations convertibles est celle dite des "deux opérations distinctes", à savoir l'emprunt obligataire prime de non conversion incluse est enregistré au passif du bilan, la prime de non conversion enregistrée à l'actif.

La prime de non conversion est ensuite amortie proportionnellement aux intérêts courus.

Reconnaissance des produits de subvention

Le produit de subvention est comptabilisé dès qu'elle est octroyée lors de son encaissement.

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.

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 à recevoir soit en compensation de charges ou de pertes déjà encourues, soit à titre de soutien financier immédiat à la Société sans coûts futurs liés, est comptabilisée en produits de l'exercice au cours duquel les dépenses afférentes au programme concerné sont réalisées.

Essais cliniques

Les frais liés aux essais cliniques sont constatés en charges au fur et à mesure de leur engagement.

Un patient inclus entraîne l'obligation pour Erytech d'engager certains coûts que l'étude se poursuive ou non et ce en plus des charges déjà engagées. Dès lors qu'un patient est recruté, la société comptabilise une provision pour couvrir tous les coûts engagés pour poursuivre l'essai clinique à horizon d'un an.

Le reste des coûts engagés pour mener jusqu'à la fin l'essai clinique (patients non encore recrutés) fait l'objet d'un suivi en hors bilan.

Provisions

Une provision pour risques et charges est constatée dès qu'un élément du patrimoine a une valeur économique négative pour l'entité, qui se traduit par une obligation à l'égard d'un tiers dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci.

Transactions avec les parties liées qui n'ont pas été conclues aux conditions normales de marché

Aucune transaction de ce type n'a été conclue sur l'exercice.

Engagement en matière de pensions et retraites

La société n'a signé aucun accord particulier en matière d'engagements de retraite.

Ces derniers se limitent donc à l'indemnité conventionnelle de départ à la retraite. Aucune provision pour charge n'a été comptabilisée au titre de cet exercice.

La méthode retenue est la méthode des unités de crédits projetées (ou méthode du prorata des droits au terme).

Les hypothèses techniques utilisées sont les suivantes :

- Age de départ à la retraite : 65-67 ans
- Turnover moyen (non cadres), fort (cadres)
- Évolution des salaires : cadres et non cadres à 2%
- Table de mortalité INSEE 2014
- Taux d'actualisation : taux IBOXX Corporates AA en décembre 2014 de 1,49%
- Taux de charges patronales retenus : 50% (non cadres) et 54% (cadres et dirigeants).

Crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi (CICE)

Le crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi (CICE) est un avantage fiscal qui concerne les entreprises employant des salariés et équivaut à une baisse de leurs charges sociales.

Le CICE doit être imputé sur l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'année au cours de laquelle les rémunérations prises en compte pour le calcul du CICE ont été versées.

Suivant les recommandations de l'ANC, la Société comptabilise le CICE au crédit d'un sous-compte dédié du compte 64 « Charges de personnel ».

5. COMPLEMENT D'INFORMATION RELATIF AU BILAN

Immobilisations incorporelles

Le montant des frais de recherche comptabilisés en charge sur l'exercice et non activés s'élèvent à 4 886 273 €.

Immobilisations financières

La Société a conclu un contrat de liquidité avec la société Bryan Garnier afin de favoriser la liquidité de transactions et la régularité des cotations des titres, ainsi que d'éviter des décalages de cours non justifiés par la tendance du marché.

A cette fin, la société a porté un crédit au compte de liquidité à hauteur initialement de 600 000 € ayant été réduit en mars 2014 de 400 00 € pour atteindre 200 000 €.

La société Bryan Garnier a fait état d'un portefeuille de titres Erytech Pharma au 31/12/2014 de 4 500 titres, valorisés au cours moyen de 28,00 €, soit 126 006 € (enregistrés en immobilisations financières).

Le solde de trésorerie disponible au 31/12/2014 s'élève à 251 1023 €.

Les autres immobilisations financières sont constituées de dépôts & cautionnements à hauteur de 81 814 € .

La société détient en titres de participation 100% du capital de la filiale ERYTECH PHARMA Inc. soit 1 USD valorisé à 0,73 €.

Les participations de la société se résument ainsi :

	Capital	Réserves et report à nouveau avant affectation des résultats	Quote-part du capital détenue (en %)	Valeurs comptables des titres détenus Brute Nette	Prêts et avances consentis par la société et non encore remboursés	Montant des cautions et avals donnés par la société	Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice écoulé	Résultats (bénéfice ou perte du dernier exercice clos)	Dividendes encaissés par la société au cours de l'exercice	Observations
A- RENSEIGNEMENTS DETAILLES CONCERNANT LES FILIALES ET PARTICIPATIONS										
1. Filiale (+50 % du capital détenu par la société) - ERYTECH PHARMA Inc.	0,73	0,00	100,00	0,73 0,73	80 847,28	0,00	0,00	-108,72	0,00	
2. Participations (10 à 50 % du capital détenu par la société)										
B - RENSEIGNEMENTS GLOBAUX SUR LES AUTRES FILIALES ET PARTICIPATIONS										
1. Filiales non reprises en A 1. françaises 2. étrangères										
2. Participations non reprises en A 1. françaises 2. étrangères										

Immobilisations

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/14 au 31/12/14

RUBRIQUES	Valeur brute début exercice	Augmentations par réévaluation	Acquisitions apports, création virements
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES			
Frais d'établissement et de développement	109 177		25 798
Autres immobilisations incorporelles			
TOTAL immobilisations incorporelles :	109 177		25 798
IMMOBILISATIONS CORPORELLES			
Terrains			
Constructions sur sol propre			
Constructions sur sol d'autrui			
Constructions installations générales			
Installations techniques et outillage industriel	337 674		279 784
Installations générales, agencements et divers	953 455		5 390
Matériel de transport			
Matériel de bureau, informatique et mobilier	57 668		17 988
Emballages récupérables et divers			
Immobilisations corporelles en cours	20 000		218 109
Avances et acomptes			
TOTAL immobilisations corporelles :	1 368 797		521 270
IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES			
Participations évaluées par mises en équivalence			
Autres participations			1
Autres titres immobilisés			
Prêts et autres immobilisations financières	682 481		377 212
TOTAL immobilisations financières :	682 481		377 213
TOTAL GÉNÉRAL	2 160 455		924 281

RUBRIQUES	Diminutions par virement	Diminutions par cessions mises hors service	Valeur brute fin d'exercice	Réévaluations légales
IMMOBILISATIONS INCORPORELLES				
Frais d'étab. et de développement			134 975	
Autres immobilisations incorporelles			134 975	
TOTAL immobilisations incorporelles :				
IMMOBILISATIONS CORPORELLES				
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Constructions installations générales				
Install. techn., matériel et out. industriels			617 457	
Inst. générales, agencements et divers			958 845	
Matériel de transport				
Mat. de bureau, informatique et mobil.			75 656	
Emballages récupérables et divers				
Immobilisations corporelles en cours	125 629		112 480	
Avances et acomptes				
TOTAL immobilisations corporelles :	125 629		1 764 438	
IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES				
Participations mises en équivalence				
Autres participations			1	
Autres titres immobilisés				
Prêts et autres immo. financières		600 770	458 923	
TOTAL immobilisations financières :		600 770	458 924	
TOTAL GÉNÉRAL	125 629	600 770	2 358 337	

Amortissements

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/14 au 31/12/14

SITUATIONS ET MOUVEMENTS DE L'EXERCICE				
IMMobilisations Amortissables	Montant début exercice	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice
IMMobilisations incorporelles				
Frais d'étab. et de développement.	94 900	9 124		104 025
Autres immobilisations incorporelles				
TOTAL immobilisations incorporelles :	94 900	9 124		104 025
IMMobilisations corporelles				
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Constructions installations générales				
Installations techn. et outillage industriel	308 028	38 371		346 398
Inst. générales, agencements et divers	540 238	95 616		635 854
Matériel de transport				
Mat. de bureau, informatique et mobil.	27 306	8 535		35 841
Emballages récupérables et divers				
TOTAL immobilisations corporelles :	875 572	142 521		1 018 093
TOTAL GÉNÉRAL	970 473	151 645		1 122 117

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	104 025		
TOTAL immobilisations incorporelles :	104 025		
IMMobilisations corporelles			
Terrains			
Constructions sur sol propre			
Constructions sur sol d'autrui			
Constructions installations générales			
Installations techniques et outillage industriel	346 398		
Installations générales, agencements et divers	635 854		
Matériel de transport			
Matériel de bureau, informatique et mobilier	35 841		
Emballages récupérables et divers			
TOTAL immobilisations corporelles :	1 018 093		
Frais d'acquisition de titres de participations			

TOTAL GÉNÉRAL	1 122 118	
----------------------	------------------	--

Amortissements (suite)

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/14 au 31/12/14

MOUVEMENTS AFFECTANT LA PROVISION POUR AMORTISSEMENTS DÉROGATOIRES		
IMMobilisations Amortissables	Dotations	Reprises
IMMobilisations incorporelles Frais d'établissement et de développement Autres immobilisations incorporelles		
TOTAL immobilisations incorporelles :	_____	_____
IMMobilisations corporelles Terrains Constructions sur sol propre Constructions sur sol d'autrui Constructions installations générales Installations techniques et outillage industriel Installations générales, agencements et divers Matériel de transport Matériel de bureau, informatique et mobilier Emballages récupérables et divers		
TOTAL immobilisations corporelles :	_____	_____
Frais d'acquisition de titres de participations		

TOTAL GÉNÉRAL

MOUVEMENTS DE L'EXERCICE AFFECTANT LES CHARGES RÉPARTIES SUR PLUSIEURS EXERCICES				
RUBRIQUES	Montant net début exercice	Augmentations	Dotations de l'exercice aux amortissements	Montant net fin exercice
Frais d'émission d'emprunts à étaler				
Primes de remboursem. des obligations				

Variation Détailée des Stocks et des En-Cours

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/14 au 31/12/14

RUBRIQUES	A la fin de l'exercice	Au début de l'exercice	Variation des stocks	
			Augmentation	Diminution
Marchandises Stocks revendus en l'état Marchandises				
Approvisionnement Stocks approvisionnement Matières premières Autres approvisionnements		122 936 75 420	55 848 82 391	67 088 6 970
TOTAL I	198 356	138 238	60 118	

Production Produits intermédiaires Produits finis Produits résiduels				
TOTAL II				

Production en cours Produits Travaux Études Prestations de services				
TOTAL III				

PRODUCTION STOCKEE (ou déstockage de production) II + III

La ligne « Matières premières » concerne le stock de produits dédiés à la production de lots à usages cliniques. L'augmentation de l'activité sur l'année 2014 a induit une forte augmentation du stock concerné.

La ligne « Autres approvisionnements » concerne le stock de produits dédiés à la recherche préclinique.

État des Échéances des Créances et Dettes

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/14 au 31/12/14

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	458 923	377 109	81 814
Autres immobilisations financières	458 923	377 109	81 814
TOTAL de l'actif immobilisé :			
DE L'ACTIF CIRCULANT			
Clients douteux ou litigieux			
Autres créances clients	104 870	104 870	
Créance représent. de titres prêtés ou remis en garantie			
Personnel et comptes rattachés	167	167	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux			
État - Impôts sur les bénéfices	1 523 688	1 523 688	
État - Taxe sur la valeur ajoutée	457 513	457 513	
État - Autres impôts, taxes et versements assimilés	45 369	45 369	
État - Divers			
Groupe et associés	80 847	80 847	
Débiteurs divers	21 378	21 378	
TOTAL de l'actif circulant :	2 233 832	2 233 832	
CHARGES CONSTATÉES D'AVANCE			
	216 779	216 779	
TOTAL GÉNÉRAL	2 909 534	2 827 720	81 814

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				
Emprunts et dettes financières divers				
Fournisseurs et comptes rattachés	2 096 901	2 096 901		
Personnel et comptes rattachés	453 484	453 484		
Sécurité sociale et autres organismes	466 594	466 594		
Impôts sur les bénéfices				
Taxe sur la valeur ajoutée	17 634	17 634		
Obligations cautionnées				
Autres impôts, taxes et assimilés	50 719	50 719		
Dettes sur immo. et comptes rattachés				
Groupe et associés				
Autres dettes	500 593	500 593		
Dette représentat. de titres empruntés				
Produits constatés d'avance	368 436	368 436		
TOTAL GÉNÉRAL	3 954 360	3 954 360		

Crédit d'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.

Sa comptabilisation 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 :

- 2014 : 1 523 688 €
- 2013 : 1 366 356 €
- 2012 : 812 570 €

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 2014 s'élève à 42 835,62 € 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 dans le cadre du programme ADR pour lesquels la société se fera rembourser une partie des dépenses.

Disponibilités

La trésorerie de la Société s'établit à 36 655 100,94 €, dont 32 000 000 € placés en Comptes A Terme (CAT), souscrits :

- pour 1 000 000 € auprès de la Société Générale, échéance 1 mois renouvelable tacitement,
- pour 26 000 000 € auprès de la Banque Populaire, échéance 18 mois, mobilisable à vue,
- pour 5 000 000 € auprès de la banque CIC, échéance 18 mois, mobilisable à vue

La trésorerie se répartie donc selon les catégories suivantes :

Comptes courants	1 541 555,41 €
Comptes A Terme	32 000 000,00 €
Intérêts courus	112 962,38 €
OPCVM	3 000 583,15 €
Total	36 655 100,94 €

Charges et Produits Constatés d'Avance

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/14 au 31/12/14

RUBRIQUES	Charges	Produits
Charges ou produits d'exploitation	216 779	368 436
Charges ou produits financiers		
Charges ou produits exceptionnels		
TOTAL	216 779	368 436

Les charges constatées d'avances concernent prioritairement les contrats de maintenance ainsi que les contrats de locations mobilières et immobilières.

Les produits constatés d'avance sont la quote-part de subvention du projet TEDAC, dont les frais liés n'ont pas été encore engagés.

Produits à Recevoir

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/14 au 31/12/14

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	2 465
Personnel	
Organismes sociaux	
État	45 369
Divers, produits à recevoir	
Autres créances	12 355
Valeurs Mobilières de Placement	
Disponibilités	
TOTAL	60 188

Composition du Capital Social

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/14 au 31/12/14

CATEGORIES DE TITRES	Nombre	Valeur nominale
1 - Actions ou parts sociales composant le capital soc. au début de l'exercice	5558952	0,1
2 - Actions ou parts sociales émises pendant l'exercice	1323809	0,1
3 - Actions ou parts sociales remboursées pendant l'exercice		
4 - Actions ou parts sociales composant le capital social en fin d'exercice	6882761	0,1

La Société a procédé à l'admission en bourse sur EURONEXT de 1 224 489 nouveaux titres en octobre 2014.

L'exercice de BSA₂₀₁₂ et de BSPCE₂₀₁₂ a créé 99 320 nouveaux titres sur l'exercice.

**Tableau de variation des capitaux propres
(en euros, normes françaises)**

	Nombre d'actions	Capital Social	Prime d'émission	Réserves & à-nouveau	Résultat de l'exercice	Provisions réglementées	Total Capitaux Propres
Solde au 31 dec 2013	5 558 952	555 895,20 €	42 335 338,33 €	(22 295 938,09 €)	(6 478 994,29 €)	- €	14 116 301,15 €
Affectation du résultat 2013				(6 478 994,29 €)	6 478 994,29 €		
Capitalisation des intérêts d'OC							
Conversion des OC							
admission de nouveaux titres	1 224 489	122 448,90 €	29 877 531,60 €				
Impputation des frais liés aux titres				(1 558 417,27 €)			
Conversion de BSA & BSPCE	99 320	9 932,00 €	721 261,84 €				
Résultat de l'exercice 2014					(7 283 237,28 €)		
Solde au 31 dec 2014	6 882 761	688 276,10 €	71 375 714,50 €	(28 774 932,38 €)	(7 283 237,28 €)	- €	36 005 820,94 €

Avances conditionnées

Les avances conditionnées d'un total de 580 107 € se répartissent au 31/12/2014 de la façon suivante :

- BPI FRANCE INNOVATION (avance 1) : 485 000 €
- BPI FRANCE FEDER (avance 2) : 32 500 €
- BPI FRANCE ISI (avance 3) : 62 607 €

1. Aide accordée par BPI FRANCE INNOVATION (735 000 €) : programme ayant pour objet le "développement d'un nouveau traitement contre le cancer du pancréas par l'administration de globules rouges allogéniques incorporant la L-Asparaginase".

Cette aide est distribuée en 3 phases:

- 294 000 € après la signature de l'accord (versés en 2008)
- 294 000 € sur appels de fonds (versés en 2010)
- solde à l'achèvement des travaux après constat de fin de programme par BPI FRANCE.

Le remboursement de cette avance conditionnée s'effectuera selon un échéancier défini qui prendra fin au plus tard le 30/06/2016. A ce titre, la société a remboursé sa première échéance de 100 000 € en 2013, sa deuxième de 150 000 € en 2014.

2. Aide accordée par BPI FRANCE FEDER (135 000 €) : programme ayant pour objet la "validation préclinique de l'encapsulation d'ARN interférents à visée thérapeutique dans des globules rouges, notamment pour limiter l'inflammation du foie cirrhotique et/ou prévenir le développement de carcinomes hépatocellulaires".

Cette aide est distribuée en 4 phases:

- 40 500 € après la signature de l'accord (versés en 2009)
- 40 500 € sur appels de fonds (versés en 2010)
- 27 000 € sur appels de fonds
- solde à l'achèvement des travaux après constat de fin de programme par BPI FRANCE.

Le remboursement de cette avance conditionnée s'effectuera selon un échéancier défini qui prendra fin au plus tard le 30/06/2016. Le programme ayant été interrompu de façon anticipé, seules les deux premiers appels de fonds ont été versés pour un total de 81 000 €. La société a remboursé 48 500 € à ce jour.

3. Aide accordée par BPI FRANCE ISI (4 895 052 €) : projet TEDAC.

Cette aide est distribuée à l'achèvement d'étapes clefs successives :

- 62 607 € après la signature de l'accord (versés en 2012)
- le reste par appels de fonds en fonction des étapes clefs.

La société s'engage à rembourser à BPI FRANCE la somme de 5 281 000 € dès l'atteinte d'un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal ou supérieur à 10 millions d'euros, et le cas échéant une annuité égale à 50% du produit généré par la cession des titres de propriété intellectuelle issus du projet. Dans un deuxième temps, dès lors que le chiffre d'affaire cumulé atteint 60 000 000 €, la société s'engage à verser à BPI FRANCE la somme de 2,5% du chiffre d'affaires généré par l'exploitation des produits issus du projet, dans la limite d'un remboursement total de 15 M€ sur 15 ans.

Provisions Inscrites au Bilan

Période du 01/01/14 au 31/12/14

ERYTECH PHARMA

RUBRIQUES	Montant début exercice	Augmentations dotations	Diminutions reprises	Montant fin exercice
Prov. pour reconstitution des gisements Provisions pour investissement Provisions pour hausse des prix Amortissements dérogatoires Dont majorations exceptionnelles de 30% Provisions fiscales pour implantation à l'étranger constituées avant le 1.1.1992 Provisions fiscales pour implantation à l'étranger constituées après le 1.1.1992 Provisions pour prêts d'installation Autres provisions réglementées				
PROVISIONS RÉGLEMENTÉES				
Provisions pour litiges Prov. pour garant. données aux clients Prov. pour pertes sur marchés à terme Provisions pour amendes et pénalités Provisions pour pertes de change Prov. pour pensions et obligat. simil. Provisions pour impôts Prov. pour renouvellement des immo. Provisions pour gros entretien et grandes révisions Provisions pour charges sociales et fiscales sur congés à payer Autres prov. pour risques et charges				
PROV. POUR RISQUES ET CHARGES				
Prov. sur immobilisations incorporelles Prov. sur immobilisations corporelles Prov. sur immo. titres mis en équival. Prov. sur immo. titres de participation Prov. sur autres immo. financières Provisions sur stocks et en cours Provisions sur comptes clients Autres provisions pour dépréciation	100 607		100 607	
PROVISIONS POUR DÉPRÉCIATION	100 607		100 607	
TOTAL GÉNÉRAL	100 607		100 607	

La société avait constaté fin 2013 une provision pour dépréciation liée aux titres acquis de la société sous mandat, dans le cadre de liquidité. Le cours de la société ayant fortement progressé sur la période, la constitution de cette provision n'a plus lieu d'être et a fait l'objet d'une reprise.

6. COMPLEMENT D'INFORMATION RELATIF AU RESULTAT

CHIFFRE D'AFFAIRES

Pour rappel la société a conclu en 2012 un accord de distribution exclusive de son produit dans l'indication de la leucémie lymphoblastique aigüe auprès d'Orphan Europe.

La société a également contracté avec le groupe Recordati, la prise en charge de l'essai clinique GRASPA AML 2012 01 dans la LM, à hauteur de 5 M€.

A ce titre la société continue de refacturer sans marge et sur une base mensuelle les couts relatifs à l'essai qui s'élèvent à 791 853€ au titre de 2014.

La refacturation est comptabilisée dans les produits divers

SUBVENTION D'EXPLOITATION

La Société a constaté la quote-part de subvention TEDAC rattachée aux dépenses de l'exercice sur le programme pour 271 230,72 €.

REMUNERATION DES DIRIGEANTS

La rémunération globale versée aux mandataires sociaux dirigeants s'élève à 715 943,83 €.

Les titres ouvrant droit à une part du capital à terme détenus sont présentés dans le tableau détaillé "Bons de souscription".

Détail des Produits Exceptionnels et Charges Exceptionnelles

Période du 01/01/14 au 31/12/14

ERYTECH PHARMA

PRODUITS EXCEPTIONNELS	Montant	Imputé au compte
régularisation d'assurances	(2 749)	77200000
dons reçus	2 950	77180000
	TOTAL	201

CHARGES EXCEPTIONNELLES	Montant	Imputé au compte
différence de règlements	(4)	67180000
perte de caution	770	67500000
régularisation d'assurances	6 165	67200000
régularisation de cotisations	9 420	67200000
différence de règlements	24	67200000
	TOTAL	16 375

INCIDENCE DE LA FISCALITE DIFFEREE

	Montant
Résultat de l'exercice	(7 283 237 €)
Impôt sur les bénéfices	(1 523 688 €)
Résultat avant impôt	(8 806 925 €)
Résultat hors évaluations fiscales dérogatoires avant impôt	(8 806 925 €)
Résultat Fiscal de l'exercice	(8 831 602 €)
Déficits restant à reporter au titre de l'exercice précédent	34 298 815 €
Total des déficits restant à reporter	43 130 417 €

IMPOT SUR LES BENEFICES

VENTILATION DE L'IMPOT ENTRE RESULTAT COURANT ET RESULTAT EXEPTIONNEL

	Montant	Résultat courant	Résultat exceptionnel
Résultat de l'exercice	(7 283 237 €)	(7 267 063 €)	(16 174 €)
Impôt sur les bénéfices	(1 523 688 €)	(1 523 688 €)	
Résultat avant impôt	(8 806 925 €)	(8 790 751 €)	(16 174 €)

Le montant d'impôt sur les bénéfices correspond au CIR. Sa base de constitution correspond à des coûts de recherches exclus du Résultat exceptionnel.

7. AUTRES INFORMATIONS

ESSAIS CLINIQUES

Les frais liés aux essais cliniques sont constatés en charges au fur et à mesure de leur engagement.

Un patient inclus entraîne l'obligation pour Erytech d'engager certains coûts que l'étude se poursuive ou non et ce en plus des charges déjà engagées. Dès lors qu'un patient est recruté, la société comptabilise une provision pour couvrir tous les coûts engagés pour poursuivre l'essai clinique à horizon d'un an.

Le reste des coûts engagés pour mener jusqu'à la fin l'essai clinique (patients non encore recrutés) fait l'objet d'un suivi en hors bilan.

31/12/2014 en Keuros		Engagement contractuel ERYTECH		
Nom essai clinique	FNP TTC	Certain FNP	Incertain (hors bilan HT)	Commentaire
2007/04	-	-	-	Etude terminée
2008/02	-	-	-	Etude terminée
2009/06	200	-	-	Etude terminée
2012/09	41	-	1 014	Recrutement commencé
2012/10	4	-	-	Recrutement commencé
2013/03	256	-	4 526	Recrutement commencé
		FNP	HB	
		501	5 539	

31/12/2013 en Keuros		Engagement contractuel ERYTECH		
Nom essai clinique	FNP TTC	Certain FNP	Incertain (hors bilan HT)	Commentaire
2007/04	-	-	-	Etude terminée
2008/02	-	-	-	Etude terminée
2009/06	347	-	-	Recrutement terminé
2012/09	-	-	-	Recrutement non commencé
2012/10	-	-	-	Recrutement non commencé
2013/03	-	-	-	Recrutement non commencé
		FNP	HB	
		347	-	

INDEMNITE DE DEPART A LA RETRAITE

Compte tenu des données de l'entreprise, des hypothèses actuarielles retenues, soit principalement un taux d'actualisation brut de 1,49 %, le total de l'engagement au titre des indemnités de fin de carrière évalué au 31/12/2014 s'élève à 88 594 euros.

Aucune provision pour charges n'a été comptabilisée au titre de cet exercice.

ENGAGEMENT ENVERS LES DIRIGEANTS

Pour rappel, le Conseil d'Administration du 24 mai 2013, a autorisé des indemnités de départ au bénéfice de :

- Mr Gil BEYEN. Cet engagement prévoit qu'en cas de départ de Mr BEYEN de la société, c'est-à-dire en cas :
 - d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par Mr BEYEN) ou
 - de révocation (sauf pour faute grave ou lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de Cassation)

Mr. BEYEN pourra prétendre à une indemnité égale à :

- douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçus au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat ou
 - la rémunération fixe annuelle définie par le Conseil d'Administration, en cas de révocation décidée dans les douze mois suivant la nomination de Mr BEYEN.
- Mr Pierre-Olivier GOINEAU. Cet engagement prévoit qu'en cas de départ de Mr GOINEAU de la société, c'est-à-dire en cas :
 - d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par Mr GOINEAU) ou
 - de révocation (sauf pour faute grave ou lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de Cassation)

Mr GOINEAU pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçus au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat

- Mr Yann GODFRIN. Cet engagement prévoit qu'en cas de départ de Mr GODFRIN de la société, c'est-à-dire en cas :
 - d'expiration du mandat (sauf renouvellement refusé par Mr GODFRIN) ou
 - de révocation (sauf pour faute grave ou lourde tel que ce terme s'entend au regard de la jurisprudence de la chambre sociale de la Cour de Cassation)

Mr GODFRIN pourra prétendre à une indemnité égale à douze fois la moyenne mensuelle des rémunérations (primes comprises) effectivement perçus au cours des douze mois précédant la décision de révocation ou l'expiration du mandat.

Dans le cadre de sa démission, il est précisé que Mr Pierre-Olivier GOINEAU n'a bénéficié d'aucune indemnité.

HONORIAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Sur l'exercice 2014, les honoraires du commissaire aux comptes payés sur l'exercice s'élèvent à :

- dans le cadre de sa mission légale : 95 000 € hors débours,
- au titre de l'augmentation de capital : 12 000 €.

BONS DE SOUSCRIPTION

Des options sur actions ont été attribuées aux dirigeants, à certains salariés, ainsi qu'aux membres du Conseil d'administration sous forme de Bons de Souscription d'Actions (« BSA ») ou de Bons Créateurs d'Entreprise (« BSPCE »).

« Plan 2012 »

Types de titres	BSPCE ₂₀₁₂	BSA ₂₀₁₂
Nombre de bons autorisés à être émis	33 788	30 034
Nombre de bons que la société est autorisée à émettre, pour tout type de titres		45 050
Nombre de bons émis cumul 2012/2013/2014	33 788	11 262
Nombre de bons attribués cumul 2012 / 2013 / 2014	33 788	5 025
Nombre de bons exercés	6 807	5 025
Date de l'assemblée générale	21-mai-12	
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	€ 7,362	
Date limite d'exercice des bons	20-mai-2020	
Parité	1 bon pour 10 actions	
Conditions générales d'exercice	Les titulaires de bons ne pourront exercer leurs bons souscrits : (i) qu'en cas de survenance d'une opération ferme et définitive de première cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché boursier réglementé ou non, français ou de l'Union européenne ou une bourse de valeurs étrangères ; (ii) en une seule fois ou (iii) en plusieurs fois dans les limites de deux fois par an et d'au moins 100 bons. Les titulaires de bons ne pourront exercer la totalité de leur bons, déjà souscrits ou attribués mais non encore souscrits, qu'en cas de survenance de l'une des opérations suivantes : (i) acceptation par les actionnaires représentant soixante six virgule soixante sept pour cent (66,67%) au moins des titres composant le capital de la Société d'une offre ferme et définitive de rachat portant sur le contrôle (au sens de l'article L.233-3 du Code de commerce) de la Société. (ii) la conclusion d'un traité de fusion prévoyant l'absorption de la Société. Les 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.	
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites	332 180	

Dans le cadre des plans BSA₂₀₁₂ et BSPCE₂₀₁₂, le Conseil d'administration du 17 juillet 2014 a défini la liste complémentaire des bénéficiaires ainsi que le nombre de bons que chaque salarié pourra souscrire dans le cadre des BSA₂₀₁₂ et BSPCE₂₀₁₂ au titre de la période courant du 1^{er} juin 2013 au 31 mai 2014. Ainsi 1 000 BSA₂₀₁₂ et 13 176 BSPE₂₀₁₂ complémentaires ont été attribués aux salariés d'Erytech.

À fin 2014, les Bons de souscriptions du plan 2012 de décomposent ainsi :

Référence BSA / BSPCE	Référence AGE	Parité	Période d'exercice	Nombre de titres émis	Nombre de titres attribués	exercice	Nombre de titres restant à exercer	Nombre de titres restant à attribuer
BSPCE 2012	21/05/2012	1 titre = 10 actions	20/05/2020	33 788	33 788	6 807	26 981	-
BSA 2012	21/05/2012	1 titre = 10 actions	20/05/2020	11 262	5 025	5 025	-	6 237
			Total	45 050	38 813	11 832	26 981	6 237

« Plan 2014 »

Le 22 janvier 2014, le Conseil d'Administration a utilisé la délégation accordée par l'Assemblée Générale Mixte du 2 avril 2013 dans sa vingt-cinquième résolution, pour décider d'un plan d'attribution à titre gratuit de 22 500 bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (appelés ci-après BSPCE₂₀₁₄) au profit des dirigeants d'Erytech (12 000 bons) et d'une catégorie de « salariés ayant le statut de cadres » non encore nominativement identifiés (10 500 bons).

Les caractéristiques du plan sont les suivantes :

Types de titres	BSPCE ₂₀₁₄
Nombre de bons émis	22 500
Nombre de bons attribués	12 000
Nombre de bons exercés	0
Date du Conseil d'Administration	22-janv-14
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	€ 12,250
Date limite d'exercice des bons	22-janv-2024
Parité	1 bon pour 10 actions
Conditions générales d'exercice	<p>En cas de décès du bénéficiaire, il est précisé que, conformément aux dispositions de l'article 163 bis G du code général des impôts, ses héritiers peuvent exercer les bons dans un délai de six mois à compter du décès.</p> <p>Les BSPCE2014 pourront être exercés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en une seule fois ou ; - sauf en cas d'opération de M&A, au maximum quatre (4) fois par an, et pour l'exercice d'un minimum de cinquante (50) BSPCE2014. <p>En cas d'opération dite de M&A, les porteurs de BSPCE2014 disposeront d'un délai de cinq (5) jours ouvrés à compter de la notification par la Société de la survenance d'un tel événement afin d'exercer la totalité de leur BSPCE2014 . L'exercice des BSPCE2014 pourra toutefois être annulé en cas de non réalisation définitive du rachat ou de l'opération de fusion, pour quelque cause que ce soit.</p>
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être souscrites	120 000

En cas de départ de la société d'un bénéficiaire, pour quelque cause que ce soit, ledit bénéficiaire conservera les BSPCE₂₀₁₄ qu'il aura souscrits avant son départ. En revanche, en cas de départ de la Société d'un bénéficiaire, pour quelque raison que ce soit, préalablement à la souscription des BSPCE₂₀₁₄ auxquels il a droit, les BSPCE₂₀₁₄ seront caducs à son encontre. Dans cette hypothèse, les BSPCE₂₀₁₄ non souscrits pourront être réalloués à d'autres bénéficiaires d'une même catégorie et/ou remplaçant la personne ayant quitté la Société.

En tout état de cause, les BSPCE₂₀₁₄ non exercés au 22 janvier 2024 deviendront caducs de plein droit.

Par ailleurs, le Conseil d'Administration du 4 décembre 2014 a transformé 3000 BSPCE₂₀₁₄ en 3000 BSA₂₀₁₄ pour un Directeur Médical de la société filiale ERYECH PHARMA INC., selon l'annexe IV-Règlement des BSA₂₀₁₄, du procès-verbal.

DROIT INDIVIDUEL A LA FORMATION

Dans le cadre du droit individuel à la formation institué par la loi 2004-391 du 4 mai 2004 relative à la formation professionnelle tout au long de la vie, au 31/12/2014, le volume d'heures de formation cumulées relatif aux droits acquis et non exercés est de 2431,58 heures.

Il est à noter que suite :

- à la loi n° 2014-288 du 5 mars 2014 relative à la formation professionnelle, à l'emploi et à la démocratie sociale
- au décret n°2014-1120 du 2 octobre 2014 relatif aux modalités d'alimentation et de mobilisation du CPF,

le dispositif du DIF est remplacé par celui du Compte personnel de formation (CPF) au 1er janvier 2015. Le DIF portable disparait également au 1er janvier 2015.

Crédit-Bail

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/14 au 31/12/14

RUBRIQUES	Terrains	Constructions	Installations matériel outillage	Autres	Total
Valeur d'origine				973 877	973 877
Amortissements :				654 154 98 593	654 154 98 593
- cumuls exercices antérieurs					
- dotations de l'exercice					
TOTAL				221 129	221 130
 REDEVANCES PAYÉES : - cumuls exercices antérieurs - dotations de l'exercice				753 675 89 587	753 675 89 587
TOTAL				843 262	843 262
 REDEV. RESTANT À PAYER : - à un an au plus - à plus d'un an et cinq ans au plus - à plus de cinq ans				80 702 149 481	80 702 149 481
TOTAL				230 183	230 183
 VALEUR RÉSIDUELLE - à un an au plus - à plus d'un an et cinq ans au plus - à plus de cinq ans				143 279 3 009	143 279 3 009
TOTAL				146 288	146 288
 Mont. pris en charge dans l'exercice					
 Rappel : Redevance de crédit bail					89 587

Ce tableau recense les crédits-bails finançant du matériel pour la R&D et la Production.

L'échéance la plus lointaine est à décembre 2018.

Effectif Moyen

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/14 au 31/12/14

EFFECTIFS	Personnel salarié	Personnel mis à disposition de l'entreprise
Cadres	21	
Agents de maîtrise et techniciens		
Employés	17	
Ouvriers		
TOTAL	38	

La société a connu sur l'exercice 12 embauches, ainsi que 6 départs de salariés.

Engagements Financiers

ERYTECH PHARMA

Période du 01/01/14 au 31/12/14

ENGAGEMENTS DONNÉS	Montant
Effets escomptés non échus	
Avals et cautions	
Engagements en matière de pensions, retraites et indemnités	88 595
Autres engagements donnés :	

TOTAL 88 595

ENGAGEMENTS RECUS	Montant
Avals et cautions et garanties	
Autres engagements reçus :	3 724 182

TOTAL 3 724 182

L'engagement de Recordati sur l'étude GRASPA-AML s'élève contractuellement à 5 000 000 €, et est valorisé à hauteur de 3 724 182,23 € fin 2014, l'écart correspondant à la refacturation 2013 et 2014.

RISQUE DE MARCHE

La Société utilise l'euro comme devise de référence dans le cadre de ses activités d'information et de communication financière. Cependant, une part significative, de l'ordre de 10% des dépenses d'exploitation, est libellée en dollars américains (bureau de représentation à Philadelphie, collaborations en matière de production de lots cliniques avec l'American Red Cross, consultants en « Business Development », consultants pour élaboration d'essais cliniques aux États-Unis, collaborations diverses autour de tests et de projets cliniques aux États-Unis).

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

La dépendance va augmenter car la société va mener des essais cliniques aux USA et à plus long terme vendre sur ce marché. La société optera pour des techniques de couverture de change.

Les dépenses en US Dollars (USD) se sont élevées à 949 232 \$ lors de l'exercice comptable 2014. Les contrevaleurs enregistrées en comptabilité se sont élevées à 714 807 € au gré des saisies des factures et des fluctuations de cours. Ce qui représente une parité moyenne annuelle de 1,328 \$ pour 1€ (1,324 \$/€ en moyenne en 2013).

Cependant, la parité EUR / USD a beaucoup décliné en fin de période pour atteindre 1,2141 \$ pour 1 € au 31 décembre 2014.

La société a acheté 1 millions de dollars à la parité de 1,2197 \$ pour 1 € courant décembre 2014.

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

20.3 Rapport des commissaires aux comptes établis en normes IFRS pour l'exercice clos le 31 décembre 2014

(Les comptes sociaux établis en normes IFRS pour l'exercice 2012 ont fait l'objet d'un rapport des commissaires aux comptes dans la [Section 20](#) du Document de base enregistré le 17 avril 2013 par l'AMF sous le N°13-166)

(Les comptes sociaux établis en normes IFRS pour l'exercice 2013 ont fait l'objet d'un rapport des commissaires aux comptes dans la [Section 20](#) du Document de référence enregistré le 4 juin 2014 par l'AMF sous le N°R14-038)

Erytech Pharma S.A.

Siège social : 60 avenue Rockefeller - Bâtiment Adénine - 69008 Lyon
Capital social : €.688 276

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Exercice clos le 31 décembre 2014

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2014 sur :

- le contrôle des comptes consolidés de la société Erytech Pharma S.A., tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- la vérification spécifique prévue par la loi.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

OPINION SUR LES COMPTES CONSOLIDÉS

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes consolidés. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

JUSTIFICATION DES APPRECIATIONS

En application des dispositions de l'article L.823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants.

PRODUITS DES ACTIVITÉS COURANTES

La note 5.15 « Produits des activités courantes » de l'annexe des comptes consolidés expose notamment les règles et méthodes comptables relatives à la reconnaissance du revenu et des produits relatifs aux subventions.

Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre groupe, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables visées ci-dessus et des informations fournies dans l'annexe des comptes consolidés et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

ESSAIS CLINIQUES

La note 9 « Engagement hors bilan » de l'annexe des comptes consolidés expose les règles et méthodes comptables relatives à la comptabilisation des essais cliniques.

Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre groupe, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables visées ci-dessus et des informations fournies dans l'annexe des comptes consolidés et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes consolidés, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

VERIFICATION SPECIFIQUE

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations données dans le rapport sur la gestion du groupe ou des informations relatives au groupe données dans le rapport de gestion.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Les commissaires aux comptes

Lyon, le 30 mars 2015

Lyon, le 30 mars 2015

KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne

RSM CCI Conseils

Sara Righenzi de Villers
Commissaire aux comptes

Gaël Dhalluin
Associé

20.4 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux établis pour l'exercice clos le 31 décembre 2014

(Les comptes sociaux établis pour l'exercice 2012 ont fait l'objet d'un rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels dans la Section 20 du Document de base enregistré le 17 avril 2013 par l'AMF sous le N°13-166.

Les comptes sociaux établis pour l'exercice 2013 ont fait l'objet d'un rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels dans la Section 20 du Document de base enregistré le 4 juin 2014 par l'AMF sous le N°R14-038.)

Erytech Pharma S.A.

Siège social : 60 avenue Rockefeller - Bâtiment Adénine - 69008 Lyon

Capital social : €.688.276

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2014

Mesdames, Messieurs les Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2014, sur :

le contrôle des comptes annuels de la société Erytech Pharma S.A., tels qu'ils sont joints au présent rapport ;

la justification de nos appréciations ;

les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

OPINION SUR LES COMPTES ANNUELS

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

JUSTIFICATION DES APPRECIATIONS

En application des dispositions de l'article L.823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants.

Les notes «Reconnaissance des produits de subvention» et «Essais cliniques» exposent les règles et méthodes comptables relatives au traitement en compte de résultat des subventions et du coût des essais cliniques.

Dans le cadre de notre appréciation sur les règles et principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié des méthodes comptables visées ci-dessus et des informations fournies dans l'annexe des comptes et nous nous sommes assurés de leur correcte application.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

VERIFICATIONS ET INFORMATIONS SPECIFIQUES

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L.225-102-1 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs de capital vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Lyon, le 30 mars 2015

Lyon, le 30 mars 2015

KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne

RSM CCI Conseils

Sara Righenzi de Villers

Gaël Dhalluin

Commissaire aux comptes

Associé

20.5 Date des dernières informations financières

31 décembre 2014

20.6 Tableau des résultats des cinq derniers exercices (société Erytech Pharma S.A., comptes sociaux selon les normes comptables françaises)

	31/12/2010	31/12/2011	31/12/2012	31/12/2013	31/12/2014
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Nbre des actions ordinaires existantes	315 355	315 355	315 355	5 558 952 ***	6 882 761
Nbre des actions à dividendes prioritaires existantes	315 355	315 355	315 355	5 558 952 ***	6 882 761
Nbre maximal d'actions futures à créer					
- par conversion d'obligations		67 916 *	135 833 *	-	-
- par exercice de droit de souscription	147 027	172 876 **	244 855	22 736	452 180
OPERATIONS ET RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes				483 964	791 853
Résultat avant impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(5 373 958)	(6 605 757)	(2 149 309)	(7 592 464)	(8 755 887)
Impôts sur les bénéfices	(721 327)	(798 967)	(812 570)	(1 366 656)	(1 523 688)
Participation des salariés au titre de l'exercice					
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(4 822 357)	(5 983 691)	(2 011 394)	(6 478 994)	(7 283 237)
Résultat distribué					
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôts, participation des salariés mais avant dotations aux amortissements et provisions	(14,75)	(18,41)	(4,23)	(1,12)	(1,05)
Résultat après impôts, participation des salariés et dotations aux amortissements et provisions	(15,29)	(18,97)	(6,38)	(1,17)	(1,06)
Dividende distribué à chaque action					
PERSONNEL					
Effectif moyen des salariés employés pendant l'exercice	41	41	38	36	38
Montant de la masse salariale de l'exercice	1 715 167	1 847 841	1 718 300	2 504 423	2 402 291
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux de l'exercice	463 122	833 826	827 736	1 164 033	1 168 792

*selon l'hypothèse d'une levée de fonds de 18 millions d'euros avec une valorisation de 73,62 euros par action

** ne comprenant pas les bons de souscription devenus caducs au 31/12

*** division par 10 du nominal de l'action en 2013

20.7 Politique de distribution des dividendes

20.7.1 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

Néant.

20.7.2 Politique de distribution des dividendes

Il n'est pas prévu d'initier une politique de dividende à court terme compte tenu du stade de développement de la Société.

20.8 Procédures judiciaires et d'arbitrage

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

20.9 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

Il n'y a pas eu, à la connaissance de la Société, de changement significatif de la situation financière ou commerciale de la Société depuis le 31 décembre 2014.

20.10 Exposé sur les résultats économiques et financiers (comptes sociaux selon les normes comptables françaises)

Le chiffre d'affaires H.T. s'est élevé à 791 852 euros suite aux refacturations sans marge de l'essai clinique GRASPA-AML à Orphan Europe / Groupe Recordati, contre 483 964 euros en 2013.

Le total des produits d'exploitation s'élève à 1 113 132 euros contre 911 804 euros au titre de l'exercice précédent. Cette augmentation est liée à l'avancement de l'essai clinique AML refacturé à Orphan Europe.

Les charges d'exploitation de l'exercice se sont élevées à 10 297 787 euros contre 8 767 638 euros au titre de l'exercice précédent, soit une variation de +17,4 %. Cette variation des charges d'exploitation s'explique par une augmentation très significative des achats et charges externes liés au développements cliniques et précliniques de ERY-ASP/GRASPA®, ainsi que des charges de personnel.

Le résultat d'exploitation ressort à une perte de 9 184 655 euros contre une perte 7 855 834 euros au titre de l'exercice précédent, soit une variation de +17% .

L'effectif salarié moyen reste stable à 38 contre 36 au titre de l'exercice précédent, soit une variation non significative.

Le résultat financier est de 393 903 euros contre - 4 222 euros au titre de l'exercice précédent, résultant principalement de la reprise de provision pour dépréciation de titres d'auto-contrôle de 100 607 euros, des performances des placements en comptes-à-termes, ainsi que la diminution des intérêts suite à la conversion des obligations convertibles en 2013.

Le résultat courant avant impôt de l'exercice ressort en perte à 8 790 751 euros contre une perte de 7 860 056 euros pour l'exercice précédent, soit une variation de +11.8 %.

Compte tenu des éléments ci-dessus,

- du résultat exceptionnel de -16 174 euros contre 14 406 euros au titre de l'exercice précédent,
- du crédit d'impôt sur la recherche de 1 523 688 euros.

Le résultat de l'exercice se solde par une perte de 7 283 237 euros contre une perte de 6 478 994 euros au titre de l'exercice précédent, soit une variation de 12,24 %.

Au 31 décembre 2014, le total du bilan de la Société s'élevait à 40 540 288 euros contre 18 245 790 euros pour l'exercice précédent, soit une variation de +22.3%.

20.11 Exposé sur les résultats économiques et financiers (comptes consolidés en référentiel IFRS)

Le Groupe ERYTECH PHARMA est constitué :

- De la société ERYTECH PHARMA S.A (siège social : 60 av Rockefeller, Bioparc Bat Adénine, 69008 LYON, FRANCE)
- De la société ERYTECH PHARMA Inc. (siège social : 185 Alawife Brook Parkway Ste 410, CAMBRIDGE, MA 02138, USA), détenue à 100% par la société ERYTECH PHARMA S.A.

Les états financiers du Groupe intègrent la consolidation de la filiale américaine. Les états financiers du Groupe ERYTECH PHARMA sont établis conformément aux normes IFRS (International Financial Reporting Standards) publiées par l'IASB (International Accounting Standards Board) telles qu'adoptées par l'Union Européenne à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration qui sont applicables au 31 décembre 2014.

Le Groupe n'a pas constaté de Chiffre d'Affaires, ni au titre de l'exercice 2014, ni au titre de l'exercice 2013. Les autres produits ont principalement été générés par le crédit impôt recherche, les subventions liées à des programmes de recherche préclinique en partenariat avec BPI France. Le Crédit d'Impôt Recherche s'élève à 1 523 688 euros en 2014 contre 1 366 656 euros, soit une augmentation de 11,50%. Les autres produits intègrent également au titre de l'année 2014, la refacturation à Orphan Europe des coûts internes supportés par le Groupe dans le cadre de l'étude LAM pour 230 769 euros.

Les charges opérationnelles ont augmenté de 23%, s'élevant à 10 974 054 euros en 2014 contre 8 915 188 euros en 2013.

Hors frais de personnel, les frais de recherche et développement sont en baisse de 24% à 892 651 euros en 2014 contre 1 171 016 euros en 2013, les dépenses de sous-traitances étant en diminution de 273 746 euros. Les dépenses d'études cliniques augmentent de 2013 à 2014 de 1 211 723 euros soit une augmentation de 74%, en ligne avec l'accroissement d'activité du Groupe. Les coûts de la propriété intellectuelle s'élèvent à 418 645 euros en 2014 contre 265 371 euros en 2013, l'augmentation étant liée principalement aux honoraires de conseils en propriété industrielle. Enfin, les frais généraux sont en augmentation de 245 776 euros entre 2013 et 2014, lié principalement également aux prestations, sous-traitance et honoraires, cette hausse étant de 14% par rapport à 2013.

Les frais de personnel augmentent de 2% entre 2013 et 2014, passant de 3 503 601 euros en 2013 à 3 574 796 euros en 2014, hors impact de la juste-valeur de plans de rémunération basés sur des actions (IFRS 2).

La juste-valeur de plans de rémunération basés sur des actions (IFRS 2) augmente de 113%, passant de 580 621 euros en 2013 pour l'attribution de la 2^{nde} tranche du plan BSPCE₂₀₁₂ et BSA₂₀₁₂, contre 1 235 883 euros pour l'attribution de la 3^{ème} tranche du plan BSPCE₂₀₁₂ et BSA₂₀₁₂ ainsi que pour l'attribution de BSPCE₂₀₁₄ aux dirigeants du Groupe.

Le résultat financier du Groupe s'élève à un gain de 68 173 euros en 2014 contre une perte de 1 099 589 euros en 2013, causée principalement par le cout financier des obligations convertibles émises par le Groupe.

L'impôt sur le résultat fait ressortir un produit, lié à la réévaluation du passif au titre des régimes à prestations définies (IAS 19) présentée en Autres éléments du résultat global du Groupe.

L'état de la situation financière consolidée du Groupe fait ressortir un total d'actif et de passif de 40 606 639 euros en 2014 contre 17 948 960 euros en 2013, soit une augmentation de 22 657 679 euros.

Le Groupe a procédé en octobre 2014 à une augmentation de capital en faisant appel au marché pour 29 172 757 euros. Les désinvestissements dans le cadre du contrat de liquidité amenant une variation des capitaux propres de 650 675 euros, le Résultat Net de la période en perte de 8 860 036 euros, les écarts actuariels de 38 389 euros ainsi que l'impact de la valorisation de la juste valeur des plans de rémunérations de 1 235 883 euros font varier les Capitaux Propres du Groupe de 22 237 669 euros.

Les passifs financiers sont en diminution de 242 349 euros entre 2013 et 2014, le Groupe continuant de se désendetter tant dans les avances conditionnés que dans les dettes financières liées aux crédits-bails.

La variation du besoin en fonds de roulement est en augmentation, en ligne avec l'accroissement d'activité du Groupe, pour s'élever à 1 874 169 euros en 2014 contre 1 491 607 euros en 2013.

20.12 Affectation du résultat

Il sera proposé à l'Assemblée Générale de bien vouloir approuver les comptes annuels (bilan, compte de résultat et annexe) tels qu'ils vous sont présentés et d'affecter la perte de 7 283 237 euros au compte « report à nouveau ».

Compte tenu de cette affectation, les capitaux propres de la Société s'élèveront à 36 005 821 euros.

20.13 Dépenses somptuaires et charges non déductibles fiscalement

Les comptes de l'exercice 2014 prennent en charge une somme de 18 855 euros, correspondant à des dépenses non déductibles fiscalement.

Par conséquent, l'impôt supporté en raison desdites dépenses et charges s'élève à 6 285 euros.

20.14 Information sur les délais de paiement

La décomposition, à la clôture des deux derniers exercices, du solde des dettes à l'égard des fournisseurs, par date d'échéance :

Exercice 2014 :

ECHU	TOTAL
Inférieur à 1 mois	345 332
Entre 1 et 3 mois	187 552
Entre 3 et 6 mois	107 799
Supérieur à 6 mois	28 088
TOTAL =	668 771 euros
A ECHOIR	TOTAL
Inférieur à 1 mois	1 224 565
Entre 1 et 3 mois	33 266
Entre 3 et 6 mois	-
Supérieur à 6 mois	-
TOTAL =	1 257 832 euros

Soit un total pour le poste de dettes fournisseurs de 1 926 602 euros

Exercice 2013 :

ECHU	TOTAL
Inférieur à 1 mois	351 861
Entre 1 et 3 mois	379 550
Entre 3 et 6 mois	97 639
Supérieur à 6 mois	4 114
TOTAL =	833 163 euros
A ECHOIR	TOTAL
Inférieur à 1 mois	407 904
Entre 1 et 3 mois	4 933
Entre 3 et 6 mois	-
Supérieur à 6 mois	-
TOTAL =	412 837 euros

Soit un total pour le poste de dettes fournisseurs de 1 246 000 euros

20.15 Conventions réglementées

Les conventions intervenues, le cas échéant, directement ou par personne interposée, entre, d'une part, l'un des membres du Conseil d'administration, le directeur général, l'un des directeurs généraux délégués ou l'un des actionnaires disposant d'une fraction des droits de vote supérieure à 10 %, de la Société ERYTECH Pharma et, d'autre part, une autre société dont cette dernière possède, directement ou indirectement, plus de la moitié du capital sont détaillées dans le rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions visées à l'article L.225-38 du Code de commerce.

Les conventions visées à l'article L. 225-38 du Code de commerce et conclues au cours de l'exercice écoulé seront soumises à l'approbation des actionnaires, étant précisé que le Commissaire aux comptes a été dûment avisé de ces conventions qu'il a décrites dans son rapport spécial. ([Voir également le Chapitre 19 du présent Document de référence](#)).

21 INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

21.1 Capital social

21.1.1 Montant du capital souscrit

A la date du présent Document de référence, le capital social, entièrement libéré, s'élève à 688 276,10 euros, divisé en 6.882.761 actions ordinaires de 0,10 euro de valeur nominale chacune, toutes de même catégorie.

21.1.2 Actions non représentatives du capital

Néant.

21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions

L’Assemblée générale mixte des actionnaires de la Société réunie le 17 juin 2014 a modifié comme suit l’autorisation donnée au Conseil d’administration par l’Assemblée générale mixte du 2 avril 2013 de à 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’Autorité des Marchés Financiers.

Nombre maximum d’actions pouvant être rachetées : 5 % du nombre d’actions composant le capital social de la Société à la date de réalisation de ces achats tel que calculé conformément aux dispositions législatives et réglementaires applicables, étant toutefois précisé que le nombre maximal d’actions détenues après ces achats ne pourra excéder 10% du capital.

Objectifs des rachats d’actions :

- D’attribuer des actions aux salariés ou aux mandataires sociaux de la Société et des sociétés françaises ou étrangères ou groupements qui lui seraient liés dans les conditions et selon les modalités prévues par la loi, notamment dans le cadre de la participation des salariés aux fruits de l’expansion de l’entreprise, de plans d’actionnariat salarié ou de plans d’épargne entreprise, du régime des options d’achat d’actions, ou par voie d’attribution gratuites d’actions ;
- De conserver les actions en vue de les remettre en paiement ou en échange, notamment dans le cadre d’opérations de croissance externe, dans le respect de la pratique de marché admise par l’Autorité des marchés financiers et dans les limites prévues par l’article L.225-209 du Code de commerce ;
- D’assurer la liquidité du marché de l’action par l’intermédiaire d’un ou plusieurs prestataires de services d’investissement agissant de manière indépendante, dans le cadre d’un contrat de liquidité, conforme à une charte de déontologie admise par l’Autorité des Marchés Financiers, étant précisé que le nombre d’actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10% susvisée correspond au nombre d’actions achetées, déduction faite du nombre d’actions revendues pendant la durée de la présente autorisation ;
- De réduire le capital de la Société en application de la vingt-et-unième résolution de la présente assemblée générale, sous réserve de son adoption ;
- De remettre des actions à l’occasion de l’exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès par tous moyens immédiatement ou à terme à des actions ;
- De mettre en œuvre toute pratique de marché qui viendrait à être reconnue par la loi ou l’Autorité des marchés financiers.

Prix d’achat maximum : vingt (20) euros (hors frais d’acquisition),, étant précisé qu’en cas d’opération sur le capital, notamment par incorporation de réserves et attribution d’actions gratuites, ou de division ou de regroupement des actions, ou encore de modification du montant nominal des actions, ce prix serait ajusté en conséquence.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2014, ce programme de rachat a été utilisé exclusivement dans le cadre du contrat de liquidité répondant à l'objectif d'animation du marché ou de la liquidation de l'action de la Société conclu avec la société Bryan Garnier en qualité de prestataire de service d'investissement.

Titres achetés	167 345
Valeur nominale de l'action	0,10 euros
Cours moyen de l'action	19,487 euros
Montant total versés pour l'acquisition des titres	3 261 099,75 euros
Titres vendus	215 780
Valeur nominale de l'action	0,10 euros
Cours moyen de l'action	18,129 euros
Montant total perçus pour la cession des titres	3 911 775,10 euros

Le montant des frais de négociation s'élève pour l'exercice 2014 à 7 223,09 euros.

Au 31 décembre 2014, la Société détenait 4 500 actions ERYTECH, évaluées à 125 100 euros (0,07% du capital social), réduit à 1 500 actions au 20 mars 2015 (0,02% du capital social).

21.1.4 Autres titres donnant accès au capital

L'ensemble des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en circulation à la date du 20 avril 2015, sont décrits dans le tableau ci-après.

	BSPCE ₂₀₁₂	BSA ₂₀₁₂	BSPCE ₂₀₁₄
Date d'assemblée	21-mai-12		02-avril-13
Nombre total de bons de souscription que la société est autorisée à émettre	45.050		22.500
Nombre total de bons de souscription attribués	38.812		0
Nombre de bons exercés	12.400		0
Nombre de bons non encore exercés	26.412		22.500
Nombre maximal d'actions restant à émettre	264.120		225.000
<i>Dont le nombre maximal d'actions pouvant être attribués à:</i>	<i>Y. GODFRIN</i>	75.080	30.000
	<i>P.O GOINEAU</i>	75.080	10.000
	<i>G. BEYEN</i>	78.630	60.000
Nombre d'actions émises	124.000		0
Point de départ d'exercice des bons de souscription	21-mai-12		1-avril-2015
Date d'expiration des bons de souscription	20-mai-20		22-janv-2024
Prix de souscription des bons	0,00 euros		0,00 euros

Souscription de parts de créateur d'entreprise (« BSPCE ») et de bons de souscription d'actions (« BSA »)

Types de titres	BSPCE ₂₀₁₂	BSA ₂₀₁₂	BSPCE ₂₀₁₄
Nombre de bons que la société est autorisée à émettre	45 050		22.500
Nombre maximal de bons non encore exercés	26.412		22.500
Nombre de bons attribués	33.787	5.025	0
Date de l'assemblée générale	21 mai 2012		2 avril 2013
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	7,362 euros		12,25 euros
Date limite d'exercice des bons	20 mai 2020		22 janvier 2024
Parité	1 bon pour 10 actions		
Conditions générales d'exercice	<p>En cas de survenance d'une opération ferme et définitive de première cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché boursier réglementé ou non, français ou de l'Union européenne ou une bourse de valeurs étrangères, les titulaires de bons ne pourront exercer leurs bons :</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) qu'en en une seule fois ou (ii) en plusieurs fois dans les limites de deux fois par an et d'au moins 100 bons. <p>En cas de survenance de l'une des opérations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) acceptation par les actionnaires représentant soixante six virgule soixante sept pour cent (66,67%) au moins des titres composant le capital de la Société d'une offre ferme et définitive de rachat portant sur le contrôle (au sens de l'article L.233-3 du Code de commerce) de la Société ; (ii) la conclusion d'un traité de fusion prévoyant l'absorption de la Société ; <p>les titulaires de bons pourront exercer la totalité de leurs bons.</p> <p>Les titres auxquels les bons donneront droit sont des actions ordinaires.</p> <p>Chaque bon donnera droit à dix (10) actions du capital social de la Société.</p> <p>Chaque bon donnera droit à dix (10) actions du capital social de la Société.</p>		<p>Les BSPCE₂₀₁₄ pourront être exercés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en une seule fois ou ; - sauf en cas d'opération de M&A, au maximum quatre (4) fois par an, et pour l'exercice d'un minimum de cinquante (50) BSPCE₂₀₁₄. <p>Par exception, la possibilité d'un exercice anticipé a été prévu en cas de (i) changement de contrôle au sens de l'article L. 233-3, 1° du Code de commerce ou de (ii) fusion-absorption de la Société, et ce, sans condition de seuil minimum, ni de fréquence.</p> <p>Les titres auxquels les bons donneront droit sont des actions ordinaires.</p> <p>Chaque bon donnera droit à dix (10) actions du capital social de la Société.</p> <p>Les actions nouvelles résultant de l'exercice des BSPCE feront</p>

	Les actions nouvelles résultant de l'exercice des BSPCE feront l'objet de demandes périodiques d'admission aux négociations sur le marché réglementé NYSE Euronext.	l'objet de demandes périodiques d'admission aux négociations sur le marché réglementé NYSE Euronext.
Nombre d'actions émises à la date du prospectus	124.000	0
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être émises*	264.120	225.000
Dilution maximale en actions et % issue de l'exercice des bons	489.120 actions soit une dilution maximale d'environ 7,10 %**	

* Post division de la valeur nominale des actions de la Société

** Sur la base de l'exercice de tous les instruments dilutifs, (à savoir les BSA et BSPCE) et d'un capital social de 688 844,10€

A la date du Document de référence, il n'existe plus de bons de souscription d'actions dits « garantie de valeur » (ratchet). Ces dits 233.855 bons antérieurement en circulation ont été annulés par l'assemblée générale du 2 avril 2013.

21.1.5 Capital autorisé non émis

L'assemblée générale des actionnaires en date du 21 mai 2012 a décidé l'émission maximale de :

- 30 034 bons de souscription d'actions (BSA₂₀₁₂) avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit des mandataires sociaux de la Société ou de ses filiales et/ou aux salariés de ses filiales et/ou de la société Gil Beyen BVBA,
- 33 788 bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE₂₀₁₂) avec suppression du droit préférentiel de souscription aux salariés et/ou aux dirigeants de la Société,

et a délégué au Directoire, pour une durée de 36 mois, les pouvoirs nécessaires pour attribuer lesdits BSA₂₀₁₂ et BSPCE₂₀₁₂.

Le Conseil d'administration a utilisé cette délégation :

- lors de sa réunion du 18 juillet 2013 et a procédé à l'attribution de 459 BSA₂₀₁₂ et de 13 177 BSPCE₂₀₁₂ aux principaux cadres et mandataires sociaux de la Société ;
- lors de sa réunion du 17 juillet 2014 et a procédé à l'attribution de 1 000 BSA₂₀₁₂ et de 13 176 BSPCE₂₀₁₂ aux principaux cadres et mandataires sociaux de la Société.

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

Le Conseil d'administration a utilisé cette délégation :

- lors de sa réunion du 22 janvier 2014 et a procédé à l'émission de 22 500 BSPCE₂₀₁₄ au bénéfice des principaux cadres et mandataires sociaux de la Société ;
- lors de sa réunion du 4 décembre 2014 pour procéder à la transformation de 3 000 des 22 500 BSPCE₂₀₁₄ en BSA₂₀₁₄ au bénéfice du directeur médical de sa filiale ERYTECH Pharma Inc..

Au 20 mars 2015, il restait 28 738 bons à attribuer et 26 612 bons attribués non exercés soit un total de 55 350 bons à exercer.

Les assemblées générales des actionnaires en date du 2 avril 2013 et du 17 juin 2014 ont délégué au Conseil d'administration de la Société, la compétence à l'effet d'émettre des titres dans les proportions et pour les montants résumés dans le tableau ci-dessous.

Date de l'Assemblée Générale	Nature de l'autorisation	Montant maximum nominal de l'augmentation de capital ou de l'émission de valeurs mobilières représentatives de titres de créances pouvant résulter de l'émission	Plafond cumulé	DPS	Durée	Utilisation	Montant maximal nominal restant
02/04/2013	Augmentation du capital social, par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital avec maintien du droit préférentiel de souscription (22 ^{ème} Résolution)	500 000 € 500 000 € (plafond 13 ^{ème} résolution AGM 17/06/14)		oui	26 mois 02/06/2015	N/A	
17/06/2014	Augmentation de capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme à des actions ordinaires, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories d'investisseurs (10 ^{ème} Résolution)	500 000 €		non	18 mois 17/12/2015	22/10/2014 à hauteur de 122 448,90 euros	377 551,10€
17/06/2014	Augmentation de capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme à des actions ordinaires, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit de catégories d'investisseurs* (11 ^{ème} Résolution)	50 000 €	500 000 €	non	18 mois 17/12/2015	N/A	
02/04/2013	Augmentation de capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme à des actions ordinaires de la société avec suppression du droit préférentiel de souscription, par offre au public (24 ^{ème} Résolution)	500 000 € (Plafond 13 ^{ème} résolution Assemblée Générale Mixte 17/06/2014)		non	26 mois 02/06/2015	30/04/2013 à hauteur de 148 711,40 €	500 000 €

Date de l'Assemblée Générale	Nature de l'autorisation	Montant maximum nominal de l'augmentation de capital ou de l'émission de valeurs mobilières représentatives de titres de créances pouvant résulter de l'émission	Plafond cumulé	DPS	Durée	Utilisation	Montant maximal nominal restant
02/04/2013	Augmentation de capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme à des actions ordinaires de la société avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires par offre visée au ii de l'article L. 411-2 du Code monétaire et financier (25 ^{ème} Résolution)	20% du capital social (par période de 12 mois) dans la limite de 500 000 € (Plafond 13 ^{ème} Résolution Assemblée Générale Mixte 17/06/2014)	500 000 €	non	26 mois 02/06/2015	22/01/2014 à hauteur de 22 500 €	137 728,82 €**
02/04/2013	Augmentation du nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans suppression du droit préférentiel de souscription	Limité à 15 % de l'émission initiale en application des 10 ^{ème} , et 11 ^{ème} résolutions de l'assemblée générale du 17 juin 2014 (12 ^{ème} Résolution Assemblée Générale Mixte du 17/06/2014)		oui / non	18 Mois 17/12/2015	N/A	75 000 € (15% de 500 000 €)
17/06/2014		Limité à 15 % de l'émission initiale en application des 22 ^{ème} , 24 ^{ème} et 25 ^{ème} résolutions de l'assemblée générale du 2 avril 2013 (26 ^{ème} Résolution de l'Assemblée Générale du 02/04/2013)		oui / non	26 Mois 02/06/2015	30/03/2013 à hauteur de 3 722 €	71 278€ (15% de 500 000) – 3 722 €]
02/04/2013	Augmentation du capital social par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou primes (29 ^{ème} Résolution)	1 million d'€	N/A	26 mois 02/06/2015	N/A		1 million d'€

* Personnes physiques ou morales investissant de manière habituelle dans des valeurs propres aux domaines de la santé

**sur la base d'un capital social de 688 644,10€

Les plafonds des 22^{ème}, 24^{ème} et 25^{ème} résolutions de l'Assemblée Générale du 2 avril 2013, fixés initialement à 1 000 000 d'euros, ont été ramenés par l'Assemblée Générale du 17 juin 2014 à 500 000 €, étant précisé ce plafond a été fixé compte non tenu des augmentations de capital réalisées jusqu'au 17 juin 2014.

Enfin, l'AG du 17 juin 2014 a mis fin :

- Dans sa 10^{ème} résolution à la 23^{ème} résolution de l'AG du 2 avril 2013 (émission d'actions et de valeurs mobilières avec suppression du DPS au profit de catégorie de bénéficiaires),
- Dans sa 12^{ème} résolution à (i) l'autorisation donnée pour 18 mois par la 26^{ème} résolution de l'AG du 2 avril 2013 pour l'émission décidée en application de la 23^{ème} résolution et à (ii) l'autorisation donnée par l'assemblée générale du 2 avril 2013 dans sa 28^{ème} résolution (limitation globale des autorisations).

Utilisation de ces délégations :

Le Directoire dans ses réunions du 12 avril 2013 et du 30 avril 2013 a fait usage de la délégation qui lui a été conférée par la vingt-quatrième résolution de l'Assemblée Générale Mixte du 2 avril 2013 relative à l'augmentation de capital par émission d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la société avec suppression du droit préférentiel de souscription, par offre au public et a ainsi procédé à l'émission de 1.487.114 actions au prix unitaire de 11,60 euros.

Le Directoire du 30 avril 2013 a fait usage de la délégation qui lui a été conférée par la vingt-sixième résolution de l’Assemblée Générale Mixte du 2 avril 2013 relative à l’augmentation du nombre de titres à émettre en cas d’augmentation de capital avec ou sans suppression du droit préférentiel de souscription et a ainsi procédé à l’émission de 37.220 actions au prix unitaire de 11,60 euros.

Le Conseil d’Administration du 22 janvier 2014 a fait usage de la délégation qui lui a été conférée par la vingt-cinquième résolution de l’Assemblée Générale Mixte du 2 avril 2013 relative à l’augmentation de capital par émission d’actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la société avec suppression du droit préférentiel de souscription par offre visée au ii de l’article L. 411-2 du code monétaire et financier, et a ainsi procédé à l’émission de 22.500 BSPCE₂₀₁₄, au bénéfice des principaux managers et cadres salariés de la Société.

L’assemblée générale mixte du 17 juin 2014 a, dans sa 10ème résolution, délégué au Conseil d’administration sa compétence pour une durée de 18 mois, à l’effet de procéder, en une ou plusieurs fois, à l’émission d’actions dont la souscription pourra être opérée soit en espèces, soit par compensation de créances, pour un montant nominal maximum de 500 000 euros.

Le Conseil d’administration a fait usage de cette délégation de compétence lors de sa réunion du 22 septembre 2014 en décidant le principe d’une augmentation de capital selon certaines conditions et a donné tous pouvoirs au Directeur Général lequel, disposant de la possibilité de subdéléguer ses pouvoirs à un Directeur Général Délégué, a fait usage de cette délégation en donnant, le 8 octobre 2014, à Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU, en sa qualité de Directeur Général Délégué de la Société, le pouvoir de réaliser l’augmentation de capital décrite ci-dessus.

Le Directeur Général Délégué a fait usage de cette délégation le 22 octobre 2014 et décidé de procéder à une augmentation de capital en numéraire avec suppression du droit préférentiel de souscription pour un montant nominal de 122 448,90 euros par émission de 1 224 489 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euros de valeur nominale à un prix fixé à 24,50 euros par action (soit 0,10 euro de valeur nominale et 24,40 euros de prime d’émission) soit une augmentation de capital d’un montant, prime d’émission incluse, de 29 999 980,50 euros et une prime d’émission d’un montant de 29 877 531,60 euros. Le Directeur Général Délégué a constaté la réalisation définitive de cette augmentation en date du 27 octobre 2014.

Le Conseil d’administration a constaté l’utilisation de ces délégations par le Président Directeur Général et le Directeur Général Délégué et a par conséquent modifier les statuts de la Société.

21.1.6 Capital de la Société faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

A la connaissance de la Société, il n'existe pas d'options d'achat ou de vente ou d'autres engagements au profit des actionnaires de la Société ou consenties par ces derniers portant sur des actions de la Société

21.1.7 Évolution du capital social

Le tableau ci-dessous indique l'évolution du capital social de la Société au cours des trois derniers exercices, étant précisé (i) qu'il n'y a pas eu de modification du capital entre le 31/12/2010 et le 31/12/2012 et, (ii) que la Société a procédé, le 27 octobre 2014, à une augmentation de capital en numéraire avec suppression du droit préférentiel de souscription, pour un montant nominal de 122 448,90 euros par émission de 1 224 489 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euros de valeur nominale :

ACTIONNAIRES	31/12/2013			31/12/2014			20/04/2015		
	ACTIONS	% du capital	% des droits de vote total ¹	ACTIONS	% du capital	% des droits de vote total ¹	ACTIONS	% du capital	% des droits de vote total ¹
MANAGEMENT	558 350	10,04%	13,16%	599 230	8,71%	13,94%	152 390	2,21%	3,65%
Gil BEYEN				34 000	0,49%	0,41%	0	0,00%	0,00%
Pierre-Olivier GOINEAU	263 490	4,74%	6,20%	263 490	3,83%	6,36%	<i>Ne fait plus partie du management²</i>		
Yann GODFRIN	292 990	5,27%	6,90%	292 990	4,26%	7,07%	142 990	2,08%	3,53%
Jérôme BAILLY				3 500	0,05%	0,04%	2 500	0,04%	0,03%
Autres management	1870	0,03%	0,06%	5 250	0,08%	0,06%	6 900	0,10%	0,09%
INVESTISSEURS FINANCIERS/PE FUNDS	2 827 284	10,04%	60,51%	1 069 742	15,54%	22,70%	1 069 742	15,53%	23,25%
AMORCAGE RHONE ALPES	109 200	1,96%	2,59%	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
IDINVEST Partners	1 221 392	21,97%	25,72%	51 530	0,75%	1,24%	51 530	0,75%	1,27%
AURIGA Partners	1 018 212	18,32%	20,94%	1 018 212	14,79%	21,46%	1 018 212	14,78%	21,97%
AXA	478 480	8,61%	11,26%	0	0,00%	0,00%	0	0,00%	0,00%
RECORDATI ORPHAN DRUGS	431 034	7,75%	5,07%	431 034	6,26%	5,20%	431 034	6,26%	5,32%
MEMBRES DU CA	0	0,00%	0,00%	10 500	0,15%	0,13%	8 500	0,12%	0,10%
AUTRES ACTIONNAIRES	67 502	1,21%	1,54%	61 263	0,89%	1,21%	274 083	3,98%	6,50%
SOUS-TOTAL NOMINATIF	3 884 170	69,87%	80,29%	2 171 769	31,55%	43,17%	1 935 749	28,10%	38,83%
SOUS-TOTAL PORTEUR	1 674 782	29,18%	19,71%	4 710 992	68,45%	56,83%	4 952 692	71,90%	61,17%
TOTAL	5 558 952	100,00%	100,00%	6 882 761³	100,00%	100,00%	6 888 441³	100,00%	100,00%

¹Voir également la [section 18.3](#) du Document de référence

²Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU a démissionné de ses fonctions de Vice-Président, Directeur Général Délégué et administrateur à l'issue du Conseil d'administration en date du 11 janvier 2015. Par conséquent, le nombre d'actions détenues par Monsieur GOINEAU (*cf. Chap. 18.1*) ont été reportées au compte « Autres actionnaires ».

³Augmentation du nombre d'actions résultant de l'exercice de BSPCE2012 et BSA2012. L'augmentation de capital sera constatée par un prochain Conseil d'administration conformément à l'article L.225-149 du Code de commerce.

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

Il est à noter que la Société ayant adopté le 6 mai 2013 le droit de vote double au profit des actionnaires détenant leurs titres au nominatif depuis plus de deux ans (*cf. infra Chap. 21.9.4*), le nombre de droit de vote pourrait augmenter le 6 mai 2015 et entraîner une dilution.

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

Date	Opération	Titres émis / exercés	Montant de l'augmentation de capital (hors prime d'émission)	Nombre d'actions/ titres émis	Valeur nominale	Prime d'émission par action	Nombre d'actions après opération	Prix par action (prime d'émission incluse)	Capital post opération
30/04/13	Augmentation de capital	Compensation des intérêts obligataires	8 375 €	83 750	0,10 €	11,50 €	3 237 300	11,60 €	323 730 €
30/04/13	Augmentation de capital	Actions Nouvelles	144 058,40 €	1 440 584	0,10 €	11,50 €	4 677 884	11,60 €	467 788,40 €
30/04/13	Augmentation de capital	Obligations convertibles	86 206,80€	862 068	0,10 €	11,50 €	5 539 952	11,60 €	553 995,20 €
18/07/13	Augmentation de capital	BSA ₂₀₁₂	60 073,92 €	8 160	0,10 €	7,262 €	5 548 112	7,362 €	554 811,20 €
03/12/13	Augmentation de capital	BSA ₂₀₁₂	79 804,08 €	10 840	0,10 €	7,262 €	5 558 952	7,362 €	555 895,20 €
05/05/2014	Augmentation de capital	BSA ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₂	762,00 €	7 620	0,10 €	7,262 €	5 566 572	7,362 €	556 657,20 €
04/12/2014	Augmentation de capital	BSA ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₂	9 170 €	91 700	0,10 €	7,262 €	5 658 272	7,362 €	565 827,20 €
04/12/2014	Augmentation de capital	Emission d'actions nouvelles	122 448,90 €	1 224 489	0,10 €	24,40	6 882 761	24,50 €	688 276,1 €

21.1.8 Évolution du titre

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

Depuis la cotation							
cours le plus haut	mercredi 1 octobre 2014	34,97 €	soit pour	5 584 272	titres	une valorisation de	195,3 m€
cours au	lundi 20 avril 2015	29,80 €	soit pour	6 886 941	titres	une valorisation de	205,2 m€
cours le plus bas	lundi 16 décembre 2013	8,58 €	soit pour	5 548 112	titres	une valorisation de	47,6 m€
nombre de titres échangés :						14 895 302	
2013							
cours le plus haut	mardi 7 mai 2013	12,07 €	soit pour	5 539 952	titres	une valorisation de	66,9 m€
cours le plus bas	lundi 16 décembre 2013	8,58 €	soit pour	5 548 112	titres	une valorisation de	47,6 m€
nombre de titres échangés :						864 643	
2014							
cours le plus haut	mercredi 1 octobre 2014	34,97 €	soit pour	5 584 272	titres	une valorisation de	195,3 m€
cours le plus bas	jeudi 2 janvier 2014	10,16 €	soit pour	5 558 952	titres	une valorisation de	56,5 m€
nombre de titres échangés :						10 136 876	
2015							
cours le plus haut	mardi 13 janvier 2015	32,99 €	soit pour	6 882 761	titres	une valorisation de	227,1 m€
cours le plus bas	mardi 3 février 2015	25,20 €	soit pour	6 882 761	titres	une valorisation de	173,4 m€
nombre de titres échangés :						3 374 537	

21.2 Principales dispositions statutaires

21.2.1 Objet social (article 3 des statuts)

La Société a pour objet, en France et dans tous pays :

- La recherche, la fabrication, l'importation, la distribution et la commercialisation de médicaments expérimentaux, de médicaments, de dispositifs et d'appareil ;
- La réalisation de toutes prestations de conseil s'y rattachant ;

Et généralement, toutes opérations financières, commerciales, industrielles, civiles, immobilières ou mobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'un des objets spécifiés ou susceptible d'en faciliter la réalisation.

La société pourra agir directement ou indirectement et faire toutes ces opérations en tous pays, pour son compte ou pour le compte de tiers, soit seule, soit avec des tiers en participation, association, groupement ou société, par voie de création de sociétés nouvelles, d'apport, de commandite, de souscription, d'achat de titres ou droits sociaux, de fusion, d'alliance, de société en participation ou de prise ou de dation en location ou en gérance de tous biens et droits ou autrement.

21.2.2 Administration et direction générale (article 17 à 24 des statuts)

CONSEIL D'ADMINISTRATION

I. Nomination/ Révocation des administrateurs

La Société est administrée par un Conseil d'Administration composé de trois membres au moins et de dix-huit membres au plus, sous réserve de la dérogation prévue par la loi en cas de fusion.

Le Conseil d'Administration est composé en recherchant une représentation équilibrée des femmes et des hommes.

En cours de vie sociale, les administrateurs sont nommés, renouvelés ou révoqués par l'Assemblée Générale Ordinaire. Ils sont toujours rééligibles.

La durée des fonctions des administrateurs est de trois (3) ans ; elles prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leur mandat.

Nul ne peut être nommé administrateur si, ayant dépassé l'âge de soixante-quinze ans, sa nomination a pour effet de porter à plus du tiers des membres du Conseil le nombre d'administrateurs ayant dépassé cet âge. Lorsque cette limite est dépassée, l'administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire d'office.

Les administrateurs peuvent être actionnaires ou non de la Société.

Un salarié de la Société ne peut être nommé administrateur que si son contrat de travail correspond à un emploi effectif. Le nombre des administrateurs liés à la Société par un contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction.

II. Administrateur personne morale

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était administrateur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente. Le représentant permanent d'une personne morale administrateur est soumis aux conditions d'âge qui concernent les administrateurs personnes physiques. Le mandat du représentant permanent désigné par la personne morale nommée administrateur lui est donné pour la durée du mandat de cette dernière.

Si la personne morale révoque le mandat de son représentant permanent, elle est tenue de notifier sans délai à la Société, par lettre recommandée, cette révocation ainsi que l'identité de son nouveau représentant permanent. Il en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

La désignation du représentant permanent ainsi que la cessation de son mandat sont soumises aux mêmes formalités de publicité que s'il était administrateur en son nom propre.

III. Vacance, décès, démission

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

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

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

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

ORGANISATION DU CONSEIL

Le Conseil d'Administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Il détermine sa rémunération.

Nul ne peut être nommé Président s'il est âgé de plus de soixante-quinze ans. Si le Président en fonction vient à dépasser cet âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le Président est nommé pour une durée qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur. Il est rééligible. Le Conseil d'Administration peut le révoquer à tout moment.

Le Conseil peut également nommer, parmi ses membres personnes physiques, un vice-président, lequel préside les réunions du Conseil en l'absence du Président.

Le Conseil peut désigner, dans la limite maximum de deux, un ou plusieurs censeur(s), personne(s) physique(s), administrateur(s) ou non, âgées de 65 ans au plus au jour de sa (leur) nomination.

Les censeurs sont nommés pour une durée de deux ans.

Les fonctions de censeurs sont gratuites. Les Censeurs sont convoqués à toutes les séances du Conseil d'administration et prennent part aux délibérations avec voix consultative. Les Censeurs exercent, auprès du Conseil d'administration une mission générale de conseil et de surveillance.

DELIBERATIONS DU CONSEIL

Le Conseil d'Administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur la convocation de son Président ou du Directeur Général. Lorsque le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, un tiers au moins des administrateurs, peuvent demander au Président, qui est lié par cette demande, de convoquer le Conseil d'Administration sur un ordre du jour déterminé.

Les convocations sont faites par tous moyens et même verbalement.

La réunion a lieu soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation.

Le Conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins des administrateurs sont présents.

Les décisions sont prises à la majorité des membres présents ou représentés.

En cas de partage, la voix du Président de séance est prépondérante.

Conformément aux dispositions du règlement intérieur établi par le Conseil d'Administration, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du Conseil par des moyens de visioconférence ou d'autres moyens de télécommunication permettant l'identification des participants et garantissant leur participation effective, conformément à la réglementation en vigueur.

Cette disposition n'est pas applicable pour l'arrêté des comptes annuels, des comptes consolidés et l'établissement du rapport de gestion et du rapport sur la gestion du groupe.

POUVOIRS DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

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

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

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

DIRECTION GENERALE

1 - Modalités d'exercice

La direction générale est assumée sous sa responsabilité, par une personne physique nommée par le Conseil d'Administration et portant le titre de Directeur Général. Cette personne physique peut être le Président du Conseil d'Administration.

Le Conseil d'Administration choisit entre ces deux modalités d'exercice de la direction générale.

La délibération du Conseil relative au choix de la modalité d'exercice de la direction générale est prise à la majorité des administrateurs présents ou représentés. Les actionnaires et les tiers sont informés de ce choix dans les conditions prévues par la réglementation en vigueur.

2 - Direction générale

Le Directeur Général est une personne physique choisie parmi les administrateurs ou non.

La durée des fonctions du Directeur Général est déterminée par le Conseil au moment de sa nomination. Cependant, si le Directeur Général est administrateur, la durée de ses fonctions ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur. Nul ne peut être nommé Directeur Général s'il est âgé de plus de soixante-dix ans. Lorsque le Directeur Général atteint la limite d'âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'Administration. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts, sauf lorsque le Directeur Général assume les fonctions de Président du Conseil d'Administration.

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société. Il exerce ses pouvoirs dans la limite de l'objet social et sous réserve de ceux que la loi attribue expressément aux assemblées d'actionnaires et au Conseil d'Administration.

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

Le Conseil d'Administration peut limiter les pouvoirs du Directeur Général mais ces limitations sont inopposables aux tiers.

3 - Directeurs Généraux délégués

Sur proposition du Directeur Général, que cette fonction soit assumée par le Président du Conseil d'Administration ou par une autre personne, le Conseil d'Administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur Général, avec le titre de Directeur Général délégué.

Le Conseil d'Administration peut choisir les directeurs généraux délégués parmi les administrateurs ou non et ne peut pas en nommer plus de cinq (5).

La limite d'âge est fixée à soixante-dix (70) ans. Lorsqu'un Directeur Général délégué atteint la limite d'âge, il est réputé démissionnaire d'office.

Les directeurs généraux délégués sont révocables à tout moment par le Conseil d'Administration, sur proposition du Directeur Général. Si la révocation est décidée sans juste motif, elle peut donner lieu à dommages-intérêts.

Lorsque le Directeur Général cesse ou est empêché d'exercer ses fonctions, les directeurs généraux délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination du nouveau Directeur Général.

En accord avec le Directeur Général, le Conseil d'Administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs conférés aux directeurs généraux délégués. Les directeurs généraux délégués disposent à l'égard des tiers des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

REMUNERATION DES ADMINISTRATEURS

1 - L'Assemblée Générale peut allouer aux administrateurs en rémunération de leur activité, à titre de jetons de présence, une somme fixe annuelle, dont le montant est porté aux charges d'exploitation et reste maintenu jusqu'à décision contraire. Sa répartition entre les administrateurs est déterminée par le Conseil d'Administration.

2 - Le Conseil d'Administration détermine la rémunération du Président du Conseil d'Administration, du Directeur Général et des directeurs généraux délégués. Ces rémunérations peuvent être fixes et/ou proportionnelles.

CUMUL DES MANDATS

La limitation du cumul des mandats d'administrateur et de directeur général s'applique dans les conditions et sous réserve des dérogations prévues par la loi.

CONVENTIONS REGLEMENTEES (telle que cette disposition a été proposée à l'Assemblée Générale du 23 juin 2015 pour approbation)

Toute convention réglementée intervenant directement ou par personne interposée entre la Société et l'un de ses administrateurs, son directeur général, l'un de ses directeurs généraux délégués, l'un de ses actionnaires disposant d'une fraction des droits de vote supérieure à 10% ou, s'il s'agit d'une société actionnaire, la société la contrôlant au sens de l'article L233-3 du Code de commerce, doit être soumise à l'autorisation préalable du Conseil d'administration.

Il en est de même des conventions auxquelles une des personnes visées à l'alinéa précédent est indirectement intéressée, ainsi que les conventions intervenant entre la Société et une entreprise, si le directeur général, l'un des directeurs généraux délégués ou l'un des administrateurs de la Société est propriétaire, associé indéfiniment responsable, gérant, administrateur, membre du conseil de surveillance, ou de façon générale, dirigeant de cette entreprise.

L'autorisation préalable du Conseil d'administration est motivée en justifiant de l'intérêt de la convention pour la Société, notamment en précisant les conditions financières qui y sont attachées.

Les conventions conclues et autorisées au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution a été poursuivie au cours du dernier exercice sont examinées chaque année par le Conseil d'administration et communiquées aux Commissaires aux comptes dans les conditions prévues par la loi.

Les dispositions des alinéas qui précèdent ne sont applicables ni aux conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, ni aux conventions conclues entre deux sociétés dont l'une détient, directement ou indirectement, la totalité du capital de l'autre, le cas échéant déduction faite du nombre minimum d'actions requis pour satisfaire aux exigences de l'article 1832 du Code civil ou des articles L225-1 et L226-1 du Code de commerce.

Le rapport prévu à l'article L225-102 du Code de commerce mentionne, sauf lorsqu'elles sont des conventions portant sur des opérations courantes et conclues à des conditions normales, les conventions intervenues directement ou par personne interposée, entre, d'une part et selon le cas, le directeur général, l'un des directeurs généraux délégués, l'un des administrateurs, ou l'un des actionnaires disposant d'une fraction des droits de vote supérieure à 10% de la Société et, d'autre part, une autre société dont la Société possède, directement ou indirectement, plus de la moitié du capital. »

21.2.3 Droits, priviléges et restrictions attachés aux actions (article 9 à 16 des statuts)

FRANCHISSEMENTS DE SEUILS

Tout actionnaire qui viendrait à détenir ou à cesser de détenir, directement ou indirectement, seul ou de concert, un nombre d'actions, ou de titres assimilés, représentant une fraction du capital ou des droits de vote prévue par la Loi doit en informer la Société dans les conditions prévues par la Loi et les règlements.

Le ou les actionnaires qui n'auront pas respecté ces dispositions seront privés des droits de vote attachés aux actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée. La privation du droit de vote s'appliquera pour toute assemblée d'actionnaires se tenant jusqu'à l'expiration d'un délai de deux ans suivant la date de régularisation de la déclaration.

AUGMENTATION DU CAPITAL SOCIAL

Le capital social est augmenté par tous moyens et selon toutes modalités prévues par la Loi.

L'Assemblée Générale Extraordinaire, sur le rapport du Conseil d'Administration, est seule compétente pour décider l'augmentation du capital. Elle peut déléguer sa compétence ou ses pouvoirs au Conseil d'administration.

Les actionnaires ont proportionnellement au montant de leurs actions, un droit de préférence à la souscription des actions de numéraire émises pour réaliser une augmentation de capital, droit auquel ils peuvent renoncer à titre individuel. L'Assemblée Générale Extraordinaire peut décider de supprimer ce droit préférentiel de souscription dans les conditions légales.

Le droit à l'attribution d'actions nouvelles aux actionnaires, à la suite de l'incorporation au capital de réserves, bénéfices ou primes d'émission, appartient au nu-propriétaire, sous réserve des droits de l'usufruitier.

LIBERATION DES ACTIONS

Toutes les actions d'origine formant le capital initial et représentant des apports en numéraire doivent être obligatoirement libérées de la moitié au moins de leur valeur nominale lors de leur souscription.

Les actions souscrites lors d'une augmentation de capital en numéraire doivent être obligatoirement libérées d'un quart au moins de leur valeur nominale lors de leur souscription et, le cas échéant, de la totalité de la prime d'émission.

La libération du surplus doit intervenir en une ou plusieurs fois sur décision du Conseil d'Administration dans le délai de cinq ans, soit à compter du jour de l'immatriculation au Registre du Commerce et des Sociétés, soit, en cas d'augmentation de capital, à compter du jour où celle-ci est devenue définitive.

Les appels de fonds sont portés à la connaissance des souscripteurs par lettre recommandée avec accusé de réception expédiée quinze jours au moins avant la date fixée pour chaque versement. Les versements sont effectués, soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué à cet effet.

Tout retard dans le versement des sommes dues sur le montant non libéré des actions entraîne, de plein droit et sans qu'il soit besoin de procéder à une formalité quelconque, le paiement d'un intérêt au taux légal, à partir de la date d'exigibilité, sans préjudice de l'action personnelle que la Société peut exercer contre l'actionnaire défaillant et des mesures d'exécution forcée prévues par la Loi.

REDUCTION - AMORTISSEMENT DU CAPITAL SOCIAL

La réduction du capital est autorisée ou décidée par l'Assemblée Générale Extraordinaire qui peut déléguer au Conseil d'Administration tous pouvoirs pour la réaliser. En aucun cas, elle ne peut porter atteinte à l'égalité des actionnaires.

La réduction du capital social à un montant inférieur au minimum légal ne peut être décidée que sous la condition suspensive d'une augmentation de capital destinée à amener celui-ci à un montant au moins égal à ce montant minimum, sauf transformation de la Société en Société d'une autre forme.

En cas d'inobservation de ces dispositions, tout intéressé peut demander en justice la dissolution de la Société.

Toutefois, le tribunal ne peut prononcer la dissolution, si au jour où il statue sur le fond, la régularisation a eu lieu.

Le capital peut être amorti conformément aux dispositions de la Loi. L'amortissement du capital peut être décidé par l'Assemblée Générale Extraordinaire des Actionnaires et doit être réalisé, au moyen des sommes distribuables au sens de l'article L.232-11 du Code de commerce, par voie de remboursement égal sur chaque action d'une même catégorie. Il n'entraîne pas de réduction de capital. Les actions intégralement ou partiellement amorties perdent à due concurrence le droit au remboursement de la valeur nominale. Elles conservent tous leurs autres droits.

FORME DES ACTIONS

Les actions sont nominatives jusqu'à leur entière libération. Quand elles sont intégralement libérées, elles peuvent être nominatives ou au porteur, au choix des actionnaires.

Elles donnent lieu à une inscription à un compte ouvert dans les conditions et modalités prévues par les dispositions légales et réglementaires en vigueur, par la société émettrice ou par un intermédiaire financier habilité par le Ministre de l'Economie et des Finances.

INDIVISIBILITE DES ACTIONS – NUE-PROPRIETE – USUFRUIT

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

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

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

CESSION ET TRANSMISSION DES ACTIONS

Les actions sont librement négociables, sous réserve des dispositions législatives et réglementaires.

La propriété des actions délivrées sous la forme nominative résulte de leur inscription au nom du ou des titulaires sur les registres tenus à cet effet. Les actions dont la forme est obligatoirement nominative ne peuvent être négociées en bourse que si elles sont préalablement placées en compte d'administration chez un intermédiaire habilité.

Les actions qui ne revêtent pas obligatoirement la forme nominative ne peuvent être négociées en bourse que si elles sont converties au porteur.

La propriété des actions au porteur résulte de leur inscription à un compte au porteur chez un intermédiaire financier habilité.

La cession des actions nominatives ou au porteur s'opère, à l'égard des tiers et de la société, par virement de compte à compte dans les comptes de la société émettrice ou ceux de l'intermédiaire financier habilité.

La transmission d'actions, à titre gratuit ou en suite de décès, s'opère également par virement de compte à compte sur justification de la mutation dans les conditions légales.

DROITS ET OBLIGATIONS ATTACHES AUX ACTIONS

Chaque action donne droit, dans les bénéfices et l'actif social, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Tout actionnaire a le droit d'être informé sur la marche de la Société et d'obtenir communication de certains documents sociaux aux époques et dans les conditions prévues par la Loi et les règlements.

Les actionnaires ne supportent les pertes qu'à concurrence de leurs apports.

La possession d'une action comporte de plein droit adhésion aux décisions de l'Assemblée Générale et aux présents statuts. La cession comprend tous les dividendes échus et non payés et à échoir, ainsi éventuellement que la part dans les fonds de réserve, sauf dispositions contraires notifiées à la Société.

Chaque fois qu'il est nécessaire de posséder un certain nombre d'actions pour exercer un droit quelconque, en cas d'échange, de regroupement ou d'attribution de titres, ou lors d'une augmentation ou d'une réduction de capital, d'une fusion ou de toute autre opération, les actionnaires possédant un nombre d'actions inférieur à celui requis, ne peuvent exercer ces droits qu'à la condition de faire leur affaire personnelle de l'obtention du nombre d'actions requis.

21.2.4 Actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires

Les droits des actionnaires peuvent être modifiés dans les conditions légales par une modification des statuts de la Société, opération que seule l'assemblée générale extraordinaire est habilitée à effectuer.

21.2.5 Assemblées générales (articles 26 à 30 des statuts)

NATURE DES ASSEMBLEES

Les décisions des actionnaires sont prises en Assemblée Générale.

Les Assemblées Générales Ordinaires sont celles qui sont appelées à prendre toutes décisions qui ne modifient pas les statuts.

Les Assemblées Générales Extraordinaires sont celles appelées à décider ou autoriser des modifications directes ou indirectes des statuts.

Les délibérations des Assemblées Générales obligent tous les actionnaires, même absents, dissidents ou incapables.

CONVOCATION ET REUNION DES ASSEMBLEES GENERALES (telle que cette disposition a été proposée à l'Assemblée Générale du 23 juin 2015 pour approbation)

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 référendum 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 précédent l'assemblée à zéro heure, heure de Paris, la Société invalidera ou modifiera en conséquence, selon le cas, la procuration ou le vote exprimé avant l'assemblée par tout moyen de télécommunication.

ORDRE DU JOUR

L'ordre du jour des Assemblées est arrêté par l'auteur de la convocation.

Un ou plusieurs actionnaires, représentant au moins la quotité du capital social requise et agissant dans les conditions et délais fixés par la Loi, ont la faculté de requérir, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception ou par télécommunication électronique, l'inscription à l'ordre du jour de l'Assemblée de points ou de projets de résolutions.

Le Comité d'Entreprise peut également requérir l'inscription de projets de résolutions à l'ordre du jour de l'Assemblée. L'Assemblée ne peut délibérer sur une question qui n'est pas inscrite à l'ordre du jour, lequel ne peut être modifié sur deuxième convocation. Elle peut toutefois, en toutes circonstances, révoquer un ou plusieurs membres du Conseil d'Administration et procéder à leur remplacement.

TENUE DE L'ASSEMBLEE - BUREAU - PROCES-VERBAUX

Les Assemblées sont présidées par le Président du Conseil d'Administration ou, en son absence, par un vice-président ou par un administrateur spécialement délégué à cet effet par le Conseil. A défaut, l'Assemblée désigne elle-même son Président.

En cas de convocation par un Commissaire aux Comptes ou par mandataire de justice, l'Assemblée est présidée par l'auteur de la convocation.

Les deux actionnaires, présents et acceptants, représentant, tant par eux-mêmes que comme mandataires, le plus grand nombre de voix remplissent les fonctions de scrutateurs.

Le bureau ainsi constitué désigne un Secrétaire qui peut être pris en dehors des membres de l'Assemblée.

Une feuille de présence est tenue dans les conditions prévues par la Loi.

Les délibérations des Assemblées sont constatées par des procès-verbaux signés par les membres du bureau et établis sur un registre spécial conformément à la Loi. Les copies et extraits de ces procès-verbaux sont valablement certifiés dans les conditions fixées par la Loi.

QUORUM – VOTE (telle que cette disposition a été proposée à l'Assemblée Générale du 23 juin 2015 pour approbation)

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 précédent la date de l'assemblée, d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom du même actionnaire, ou au nom d'une personne aux droits de laquelle il se trouve, par suite de succession, de partage de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs consentie par un actionnaire à son conjoint ou à un parent au degré successible ou par suite d'un transfert résultant d'une fusion ou d'une scission d'une société actionnaire.

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

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

21.2.6 Clauses statutaires susceptibles d'avoir une incidence sur la survenance d'un changement de contrôle

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

21.2.7 Franchissement de seuil statutaire

Les statuts de la Société ne prévoit pas d'obligations autres que les celles prévues par la Loi et les règlements (article 9 des statuts de la Société).

21.2.8 Stipulations particulières régissant les modifications du capital social

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

22 CONTRAT IMPORTANTS

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

22.1 Contrats de partenariat et collaboratifs

22.1.1 Contrats financés

22.1.1.1 Erytech / Inserm / Aphp / Diaxonhit

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

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

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

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

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

*Soit 48% du montant du projet

Le suivi du projet est jalonné d'étapes-clefs définies aux fins de permettre à Oséo d'évaluer l'avancement du projet et de déterminer les aides à verser. Les étapes clefs sont les suivantes (t0 ayant été fixé au 1er juillet 2012) :

Etape Clef	chrono	date	Condition ERYTECH
Etape Clef 1	t0 + 12 mois	juil-13	Fourniture du contrat entre ERYTECH et le fournisseur d'enzyme
Etape Clef 2	t0 + 24 mois	juil-14	Capacité d'encapsulation des enzymes
Etape Clef 3	t0 + 36 mois	juil-15	Résultat étude toxicologie, choix de l'indication thérapeutique pour phase I/II
Etape Clef 4	t0 + 48 mois	juil-16	Design de l'étude I/II, accord des autorités réglementaires pour phase I/II
Etape Clef 5	t0 + 60 mois	juil-17	Résultats intermédiaires phase I/II
Etape Clef 6	t0 + 72 mois	juil-18	Design de l'étude II/III, accord des autorités réglementaires II/III, résultats de la I/II
Etape Clef 7	t0 + 84 mois	juil-19	Résultats intermédiaires phase II/III
Etape Clef 8	t0 + 96 mois	juil-20	Rapport final

Le montant prévisionnel des versements est déterminé aux tableaux suivants :

Premier versement en subvention non remboursable	Versements en subvention non remboursable par étape clef (en €)								Total des versements en subventions (en €)
	Etape Clef 1	Etape Clef 2	Etape Clef 3	Etape Clef 4	Etape Clef 5	Etape Clef 6	Etape Clef 7	Etape Clef 8	
ERYTECH Pharma	992 257	463 054	294 153	0	0	0	0	308 730	2 058 194

Premier versement en avance remboursable	Versements en avances remboursables par étape clef (en €)								Total des versements en avances remboursables (en €)	
	Etape Clef 1	Etape Clef 2	Etape Clef 3	Etape Clef 4	Etape Clef 5	Etape Clef 6	Etape Clef 7	Etape Clef 8		
ERYTECH Pharma	62 607	0	0	217 121	901 807	1 018 028	1 454 167	507 064	734 258	4 895 052

Le premier versement est effectué après signature du Contrat Cadre auprès d'Oséo. La Société a donc reçu en mai 2012 les sommes mentionnées ci-dessus, à savoir 992 257 euros en subvention non remboursables et 62 607 euros en avance remboursable.

Ces sommes sont donc reçues d'avance, et donc correspondent au montant des dépenses prévisionnelles de l'étape clef 1 auquel est appliqué le taux d'aide.

A la fin de l'étape clef 1 au 30 juin 2013, la Société a réalisé un volume de dépenses s'élevant à 438 674 €, n'atteignant pas le volume pour lequel elle a reçu l'aide d'avance de 992 257 euros. En conséquence, la Société n'a pas pu solliciter le versement d'avance de l'étape-clef suivante, à savoir la somme de 463 054 euros. La Société avait d'ailleurs déjà constaté un produit constaté d'avance dans ses comptes de décembre 2012, à hauteur de 943 004 euros.

Les versements suivants sont effectués après chaque revue d'Etape Clef. Le montant effectivement versé est plafonné au montant de l'Etape Clef considérée, éventuellement diminué du trop perçu aux Etapes Clefs précédentes. Le montant total des versements réalisés avant la dernière Etape Clef ne pourra excéder 85% du montant de l'aide prévue. Le dernier versement d'un montant prévisionnel de 15% du montant total de l'aide est effectué après l'Etape Clef et la revue finale de la R&D du projet constatant la fin des travaux et acceptation par Oséo.

Dans le cadre de son arrêté comptable au 31 décembre 2013, la Société n'a pas réalisé la totalité des dépenses prévisionnelles de l'étape clef 2, l'étape s'achevant en juin 2014. Les subventions étant comptabilisées au prorata des frais engagés (comptes sociaux et IFRS), la société a constaté fin 2013 un produit constaté d'avance de 648 854 euros (se référer à la note 5.10 de la [section 20](#)).

Cependant, la Société est bien dans le calendrier prévu quand à l'avancement scientifique du projet TEDAC. Les dépenses réalisées sont moindres que prévues dans le budget initialement déposé, car il n'a finalement pas été nécessaire d'aller au delà pour réaliser les premières étapes du projet.

Les Retours Financiers s'effectuent au moyen de versements déterminés, en fonction des prévisions de chiffres d'affaires générés par l'exploitation directe ou indirecte des produits ou services issus du Projet, ci-après inventoriés :

- Produit thérapeutique, simple ou combiné, utilisé dans le traitement d'une tumeur solide et constitué d'enzyme visant à dégrader un acide aminé spécifique, encapsulée dans les globules rouges.

Les Retours Financiers comprennent le remboursement de l'Avance Remboursable et des Versements Complémentaires expliqués ci-après. Il est précisé que le montant des échéances de remboursements de l'Avance Remboursable tient compte d'une actualisation au taux annuel de 3,05% (trois virgule zéro cinq pour cent) calculée selon les modalités ci-dessous.

Les montants M(m) des versements de l'avance et des versements du remboursement survenus le mois (m) sont ainsi ramenés aux conditions économiques du mois (m0) de signature du contrat selon le calcul suivant :

$$M(m0) = M(m) (1,0305)^{(-n/12)}$$

Où n représente le nombre de mois écoulés entre (m0) et (m),

Et les dates à prendre en compte sont :

- pour un versement de l'Avance Remboursable, la date de décaissement par OSEO ;
- pour un remboursement, la date d'encaissement constatée par OSEO.

La Société s'engage à rembourser à OSEO la somme de 5 281 000 € (cinq millions deux cent quatre-vingt un mille euros) dès l'atteinte d'un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal ou supérieur à 10 000 000 € (dix millions d'euros), dit « chiffre d'affaires de déclenchement », selon l'échéancier forfaitaire prévisionnel suivant :

Année 1 au plus tard le 30 juin	500 000 € (cinq cent mille euros)
Année 2 au plus tard le 30 juin	750 000 € (sept cent cinquante mille euros)
Année 3 au plus tard le 30 juin	1 500 000 € (un million cinq cent mille euros)
Année 4 au plus tard le 30 juin	2 531 000 € (deux millions cinq cent trente et un mille euros)

En cas cession des titres de propriété intellectuelle issus du projet, ainsi que de la cession des prototypes, préséries et maquettes réalisées dans le cadre du projet, une annuité égale à 50 % (cinquante pour cent) du produit généré sera dûe à Oséo ISI.

Lorsque le remboursement de l'Avance Remboursable a été effectué conformément aux dispositions ci-dessus, la Société, versera à OSEO, pendant une durée de cinq années consécutives après la date de la terminaison dudit remboursement et dès lors qu'il aura atteint un montant cumulé de chiffre d'affaires hors taxes égal ou supérieur à 60 000 000 € (soixante millions d'euros), 2,5 % du chiffre d'affaires annuel généré par l'exploitation des produits issus du Projet.

En tout état de cause :

- le montant des Versements Complémentaires est plafonné à la somme de 15 000 000 euros,
- la période totale incluant les remboursements forfaits et le versement de l'intéressement est limitée à 15 ans.

Le remboursement anticipé de l'Avance Remboursable pourra être exigé par OSEO, notamment dans l'hypothèse d'une cession de contrôle de la Société.

22.1.2 Accords de partenariat

22.1.2.1 Erytech / Groupe Teva

Le 28 mars 2011, ERYTECH a signé un partenariat avec Abic Marketing Limited (Groupe Teva), un acteur mondial de l'industrie pharmaceutique basé en Israël, pour distribuer GRASPA® dans ce pays. Avec un chiffre d'affaire de plus de 20 Mds \$ en 2013, le Groupe Teva est groupe pharmaceutique diversifié avec une stratégie forte dans les produits de spécialité innovants et particulière dans les domaines thérapeutiques tels que le système nerveux central, le respiratoire, la santé féminine, l'oncologie et la douleur.

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

La résiliation anticipée de l'accord pourra être demandé par une partie dans l'hypothèse d'une cession de contrôle de l'autre partie.

22.1.2.2 ERYTECH/ Orphan Europe (Groupe Recordati)

Le 23 novembre 2012, ERYTECH a signé un accord de commercialisation avec Orphan Europe, société spécialisée dans le développement, la production et la commercialisation de médicaments dans les maladies orphelines. Orphan Europe est une filiale de Recordati, un important groupe pharmaceutique de dimension européenne qui a réalisé 942 millions d'euros de chiffre d'affaires en 2013.

Orphan Europe possède un portefeuille de médicaments orphelins déjà sur le marché dans différents domaines tels que la néonatalogie, la pédiatrie, les troubles métaboliques. Orphan Europe est un acteur de premier plan dans le domaine des maladies orphelines et possède l'expertise médicale, clinique, réglementaire et commerciale pour mettre sur le marché et commercialiser efficacement GRASPA® en Europe. Orphan Europe est une activité stratégique pour

Recordati qui avait acquis cette société en 2007 pour 135 M€ et l'a renforcé avec l'acquisition pour 100 M\$ d'un portefeuille de médicaments aux Etats-Unis dans les maladies rares et orphelines.

Orphan Europe commercialisera GRASPA® dans 38 pays d'Europe, dont tous les pays de l'Union Européenne dans le traitement de la LAL et de la LAM. Les parties ont la possibilité de discuter l'extension de cet accord à d'autres territoires périphériques à l'Europe et à d'autres indications.

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

Aux termes de cet accord, Orphan Europe a versé 5 M€ à la signature. Orphan Europe devra verser à ERYTECH jusqu'à 37,5 M€ de milestones futures en fonction de différents événements cliniques, règlementaires et commerciaux. Orphan Europe participera aux coûts du développement de GRASPA® dans la LAM et ERYTECH recevra un paiement pour le produit livré et des royalties sur les ventes réalisés par Orphan Europe avec GRASPA®, pour un total jusqu'à 45% du prix de vente.

La Société considère que notamment le retrait de l'opposition sur le brevet procédé de la Société, a permis de résilier automatiquement une clause du contrat qui prévoyait, que si la propriété intellectuelle licenciée devait être jugée contrefaisante ou invalidée, la Société aurait pu être amenée à devoir rembourser certaines dépenses à Orphan Europe, voir ses paiements d'étape réduits et/ou le contrat, en partie résilié.

Séparément, une autre société du groupe Recordati a souscrit des obligations qui ont été converties en une participation au capital d'ERYTECH pour une valeur de 5 M€ à l'occasion de l'IPO(*voir également la [Section 18.1](#) Du Document de référence*).

22.2 Contrat de licence

22.2.1 Erytech / National Institutes Of Health (Nih)

Le NIH a concédé une licence, portant sur de la propriété intellectuelle couvrant une méthode diagnostique pour prédire l'efficacité de la L-asparaginase chez un patient ([Voir également le chapitre 11.2 Propriété intellectuelle](#)). Cette licence couvre le territoire américain, et le développement dans les leucémies et les cancers solides. Elle est exclusive pendant cinq ans à compter de l'autorisation par la FDA du médicament qui sera développé par ERYTECH. La licence est concédée en contrepartie d'une redevance annuelle. En cas d'utilisation commerciale de la licence, la Société versera une redevance additionnelle proportionnelle au prix de vente net.

22.3 Contrat d'approvisionnement

22.3.1 Erytech / Établissement Français Du Sang (EFS)

Les parties ont conclu plusieurs conventions de cession de concentré de globule rouge à usage thérapeutique destiné à la fabrication d'ERY-ASP/GRASPA®, notamment le 1^{er} septembre 2009, dans le cadre de l'étude clinique GRASPALL 2009-06.

22.3.2 Erytech / American Red Cross (Arc)

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

Ce contrat est entré en vigueur le 1^{er} juillet 2009 et expirera le 4 décembre 2015.

22.3.3 Erytech/ medac

ERYTECH et medac, société allemande, ont conclu deux contrats d'approvisionnement exclusif en asparaginase destinée à la fabrication d'ERY-ASP/GRASPA®.

- Le premier contrat est entré en vigueur le 10 décembre 2008 pour une durée de 20 ans et concerne la forme native d'asparaginase actuellement utilisée par ERY-ASP/GRASPA® pour ses essais cliniques dans la LAL et la LAM en Europe.
- Le second contrat couvre d'éventuelles nouvelles formulations d'asparaginase que medac pourrait développer et qu'ERYTECH pourrait potentiellement utiliser. En particulier medac développe une asparaginase recombinante (en Phase III en Europe) et une asparaginase pégylée (en phase I en Europe) ([voir également le chapitre 6 du Document de référence](#)). Pour la fourniture à usage clinique, ce contrat est entré en vigueur le 6 avril 2011 pour une durée de 10 ans et pour la fourniture à usage commercial, celui-ci entrera en vigueur à la date de l'autorisation commerciale pour une durée de 5 ans.

Ce second contrat contient certaines dispositions selon lesquelles ERYTECH pourrait être amené à s'abstenir de toute forme de promotion d'ERY-ASP/GRASPA® si celui-ci était fabriqué à partir d'une nouvelle formulation d'asparaginase, enregistrée et commercialisée avant ERY-ASP/GRASPA® en première intention. Il est précisé que l'éventuelle restriction en matière de promotion ne sera applicable que pour le ou les pays où la nouvelle formulation serait autorisée la première et seulement pour la et les indications qu'elle pourrait obtenir et n'empêcherait pas la prescription d'ERY-ASP par un médecin et sa vente par ERYTECH.

Il est rappelé que ERY-ASP/GRASPA® en Europe est aujourd'hui fabriqué à partir d'asparaginase native et donc couvert par le premier contrat d'approvisionnement qui ne comporte aucune restriction en matière de promotion. La Société pourrait envisager de fabriquer ERY-ASP/GRASPA® en Europe à partir d'une des nouvelles formulations de medac lorsque celles-ci seront développées mais n'a aucune obligation de le faire.

Dans tous les cas de figure, aucun des termes des contrats avec medac n'est de nature à empêcher ou restreindre, dans aucun pays, la capacité du médecin de prescrire les médicaments d'ERYTECH.

22.3.4 Autres contrats d'approvisionnement

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

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

22.4 Contrats de sous-traitance

22.4.1 Erytech / American Red Cross (Arc)

Les parties ont conclu un contrat de sous-traitance pour la production des lots d'ERY-ASP pour les essais cliniques de la Société aux États-Unis.

Le contrat est entré en vigueur le 1^{er} mars 2009 pour une durée initiale de 3 ans et est reconduit par périodes d'un an ou le cas échéant, jusqu'à la fin de l'étude clinique pour laquelle l'ARC produit les les lots.

22.4.2 Autres contrats de sous-traitance

La Société a conclu un contrat de sous-traitance pour la production de solutions de lyse / rescellement que la Société utilise dans le cadre de son activité d'encapsulation de molécules dans les globules rouges. Le contrat est entré en vigueur le 8 mars 2011 pour une durée initiale de 2 ans et est reconduit par périodes d'un an.

23 INFORMATIONS PROVENANT DES TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DE DECLARATIONS D'INTERETS

Néant.

24 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires du présent Document de référence sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 60 avenue Rockefeller, 69008 Lyon, France. Le présent Document de référence peut également être consulté sur le site Internet de la Société (www.erytech.com) et sur le site Internet de l'AMF (www.amf-france.org).

Les statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la Société devant être mis à la disposition des actionnaires, conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

Ces documents sont également disponibles sur support papier sur simple demande auprès de la Société.

De plus, conformément à l'article 221-3 du Règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF), l'information règlementée de l'article 221-1 de ce même Règlement est disponible sur le site internet de la Société (www.erytech.com).

25 INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Au 31 décembre 2014, ERYTECH Pharma détenait 100% des titres de ERYTECH Pharma, Inc., une société américaine créée en avril 2014 et dont le but est de développer les activités de la Société aux États-Unis d'Amérique (*cf. Chap. 20.1 Annexes 2.3 et 5.5 et le tableau des filiales et participations dans les annexes aux comptes sociaux Chap. 20.5*).

26 GLOSSAIRE

- **AFSSAPS (devenue l'ANSM)** : l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (devenue l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), est un établissement public français dont la mission est d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments et de délivrer les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments. Elle est l'autorité unique en matière de régulation des recherches biomédicales.
- **American Red Cross (ARC)**: Organisme dont une des missions et 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 Etats-Unis.
- **AMM**: l'Autorisation de Mise sur le Marché est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser.
- **ANR (L'Agence Nationale de la Recherche)** est une agence de financement de projets de recherches publiques et privées, sous forme de contrat de recherche.
- **Asparaginase** : Enzyme spécifique capable de supprimer l'asparagine circulante, privant ainsi les cellules cancéreuses d'un élément nutritif important pour elles, entraînant leur mort. Son introduction le traitement standard des leucémies aigues lymphoblastiques (LAL) remonte aux années 1970, notamment grâce à une version purifiée de l'enzyme à partir de bactéries (*E. coli*). Progressivement l'asparaginase s'est établi comme un pilier de la chimiothérapie anti leucémique
- **BPF ou GMP (Bonnes Pratiques de Fabrication ou Good Manufacturing Practice)** : Ensemble de normes obligatoires régissant la fabrication de médicaments industriels qui permettent d'assurer la qualité pharmaceutique des médicaments et la sécurité des patients.
- **CGR (Concentré de Globules Rouges)** : Suspension de globules rouges obtenue aseptiquement à partir d'une unité de sang total après soustraction de plasma.
- **Demie Vie** : Durée nécessaire pour que la concentration d'une drogue présente dans un tissu (par exemple le sang) décroisse de la moitié de sa valeur initiale. En pratique, on considère qu'un médicament n'a plus d'effet pharmacologique après cinq à sept demi-vies.
- **DSMB (Data Safety Monitoring Board)** : comité d'experts indépendants en charge de surveiller le déroulement d'une étude clinique
- **EMA (l'European Medicine Agency ou Agence Européenne du Médicament)** est un organisme de l'Union Européenne basé à Londres qui coordonne l'évaluation et la supervision du développement des nouveaux médicaments dans l'Union Européenne.
- **Erythrocytes**: globules rouges
- **FDA (Food and Drug Administration)** est l'agence gouvernementale américaine responsable de la sécurité sanitaire des produits alimentaires ainsi que du contrôle et de la réglementation des médicaments. Elle est notamment chargée d'évaluer la sécurité et l'efficacité des médicaments avant de délivrer leur autorisation de mise sur le marché américain.
- **ERY-ASP/GRASPA® ou ERY-ASP ou GRASPA®** consiste en une L-asparaginase encapsulée dans un globule rouge. Ce médicament vise notamment à traiter les patients dans les leucémies aigues. L'encapsulation permet à la L-asparaginase de détruire l'asparagine, facteur de croissance tumoral, à l'intérieur du globule rouge, tout en évitant les réactions allergiques et en réduisant les autres effets secondaires, apportant ainsi une efficacité thérapeutique prolongée par rapport aux autres formes et un profil de tolérance considérablement amélioré, permettant de traiter les patients fragiles. La marque GRASPA® a été licenciée à Orphan Europe (Groupe Recordati) pour la commercialisation du produit dans la LAL et la LAM en Europe et au Groupe Teva en Israël.

- **IND (Investigational New Drug Application)** est une demande d'autorisation à la FDA d'administrer un médicament expérimental ou un produit biologique à l'être humain aux États-Unis
- **Index Thérapeutique** : Mesure de la sécurité relative d'un médicament, exprimée sous la forme du rapport de la dose毒ique à la dose efficace au plan thérapeutique.
- **KOL (Key Opinion Leader ou Leader d'Opinion)** un individu qui par sa notoriété, son expertise ou son activité sociale intensive est susceptible d'influencer les opinions ou actions d'un grand nombre d'individus.
- **Maladie Orpheline** : les maladies orphelines désignent les maladies pour lesquelles on ne dispose pas 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 rares).
- **ODD (Orphan Drug Designation)** : Législation adoptée pour favoriser la recherche et la commercialisation de produits traitant les maladies rares. Les laboratoires éligibles à ce statut bénéficient d'une exclusivité commerciale pendant dix ans ainsi que des incitations d'ordre scientifique, financier et un appui administratif pour le développement de produits dans ces indications.
- **Phase I:** Essais cliniques effectués chez le volontaire sain. Ils poursuivent 2 objectifs : s'assurer que la toxicité chez l'homme est comparable à celle testée chez l'animal lors de l'étape préclinique et analyser le devenir du médicament dans l'organisme (pharmacocinétique).
- **Phase II:** Lors de cette phase, la dose optimale du médicament en termes d'efficacité est déterminée. Ces essais sont effectués sur un petit groupe homogène d'une centaine de malades.
- **Phase II/III :** Etude combinant une Phase II et une Phase III, évaluant à la fois l'efficacité et le rapport global bénéfices-risques.
- **Phase III :** Cette phase concerne un large groupe de malades et consiste à comparer le médicament en développement à un autre médicament ayant déjà fait ses preuves ou à un placebo (un médicament dénué d'activité thérapeutique). L'objectif est de montrer l'efficacité et d'évaluer le rapport efficacité/tolérance.
- **Processus de Pégylation** : traitement chimique non toxique d'une molécule permettant d'augmenter sa demi-vie au sein de l'organisme
- **Solutions Hypotoniques** : solution dont la concentration moléculaire est plus faible que celle du milieu de référence (notamment le plasma sanguin). Dans une solution hypotonique, l'eau a tendance à rentrer dans les globules rouges par leur membrane semi-perméable.
- **Système réticulo-endothélial** : Ensemble de cellules disséminées dans l'organisme possédant diverses fonctions dont la fabrication des éléments du sang, la destruction des corps considérés comme étrangers et l'immunité.
- **Test Compagnon** : test spécifique à un médicament permettant de prédire la réponse du patient au traitement et de lui proposer le traitement et/ou le dosage médicamenteux le plus efficace et le plus adapté.
- **Thérapie Enzymatique** : traitement thérapeutique basé sur l'activité spécifique d'un enzyme. Les enzymes sont des protéines spécialisées qui ont chacune une action particulière telle que provoquer des réactions chimiques, réarranger les molécules, ajouter ou au contraire soustraire des composants. Les enzymes ne sont pas détruites ou changées pendant leur action.

ANNEXE 1 – Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du Président**Erytech Pharma S.A.**

Siège social : 60 avenue Rockefeller - Bâtiment Adénine - 69008 Lyon
Capital social : €.688 276,10

Rapport des commissaires aux comptes, établi en application de l'article L.225-235 du Code de commerce, sur le rapport du président du Conseil d'administration de la société Erytech Pharma S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2014

Aux actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société ERYTECH PHARMA S.A. et en application des dispositions de l'article L.225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le Président de votre société conformément aux dispositions de l'article L.225-37 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014.

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

Il nous appartient :

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

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

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

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

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du Président ainsi que de la documentation existante ;
- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et de la documentation existante ;

- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du Président.

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

2. Autres informations

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

Les commissaires aux comptes
Lyon, le 30 mars 2015

Pour KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne

Pour RSM CCI Conseils

Sara RIGHENZI DE VILLERS
Commissaire aux Comptes
Erytech Pharma S.A.

Gaël DHALLUIN
Associé

Siège social : 60 avenue Rockefeller - Bâtiment Adénine - 69008 Lyon
Capital social : €.688 276,10

Rapport des commissaires aux comptes, établi en application de l'article L.225-235 du Code de commerce, sur le rapport du président du Conseil d'administration de la société Erytech Pharma S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2014

Aux actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société ERYTECH PHARMA S.A. et en application des dispositions de l'article L.225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le Président de votre société conformément aux dispositions de l'article L.225-37 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014.

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

Il nous appartient :

- de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du Président, concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et

- d'attester que ce rapport comporte les autres informations requises par l'article L.225-37 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

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

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

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

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du Président ainsi que de la documentation existante ;
- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et de la documentation existante ;

2/2

- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du Président.

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

4. Autres informations

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

Les commissaires aux comptes
Lyon, le 30 mars 2015

Pour KPMG Audit Rhône Alpes Auvergne

Pour RSM CCI Conseils

Sara RIGHENZI DE VILLERS
Commissaire aux Comptes

Gaël DHALLUIN
Associé

ANNEXE 2 – POLITIQUE EN MATIERE DE RESPONSABILITE ENVIRONNEMENTALE, SOCIALE ET SOCIETALE

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

La Responsabilité Sociétale de l’Entreprise (RSE) est pour ERYTECH Pharma la façon dont la Société aspire à conduire chacune de ses actions.

Placer le patient au cœur de nos priorités, faire preuve d'éthique et de respect envers chacun sont des valeurs partagées au sein d'ERYTECH Pharma et qui constituent le socle de sa démarche d'entreprise responsable.

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

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

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

La Société dispose du statut encadré d'Etablissement Pharmaceutique.

Ce rapport a pour but de présenter aux parties prenantes de la Société sa contribution en matière de Développement Durable.

1. Emploi et responsabilité sociale

Le tableau ci-dessous résume les indicateurs chiffrés retenus pour décrire l'emploi chez ERYTECH Pharma sur les trois dernières années :

	2012	2013	2014
L'effectif total et la répartition des salariés par genre et par âge			
Effectif fin de période (en têtes)	37	36	42
Répartition du personnel H/F (%)	32/68	32/68	40/60
Age moyen (ans)	35	36	35
Collaborateurs âgés de 45 ans ou plus (salariés, %)	8%	14%	12%
Les embauches et les licenciements			
Nombre de créations nettes d'emplois	1	-1	6
Les rémunérations et leur évolution			
Rémunération brute moyenne	47 072	52 852	55 325
ratio d'augmentation annuelle (effectif comparable)	nd	7%	5%

- L'effectif total et la répartition des salariés par genre et par âge**

L'effectif d'ERYTECH Pharma augmente sensiblement entre l'exercice 2013 et l'exercice 2014. L'ensemble du personnel est regroupé en un site unique à Lyon, dans le 8^{ème} arrondissement. La répartition Hommes/Femmes ainsi que l'âge moyen sont globalement stables. Le nombre de collaborateurs ayant plus de 45 ans est quasi-stable : 5 en 2014 contre 3 en 2013.

Le personnel se caractérise par un haut niveau de qualification : les cadres représentent 48% de l'effectif en 2014. L'effectif en fin d'année comprend 9 salariés titulaires d'un Doctorat en science, médecine ou pharmacie et 16 salariés titulaires d'un diplôme d'ingénieur ou de Master soit respectivement 21% et 38% du personnel total.

- Les embauches et les licenciements**

En 2014, douze nouveaux salariés ont intégré l'entreprise sous différents contrats : 6 contrats à durée indéterminées et 6 contrats à durée déterminée.

Quatre salariés en CDI ont quitté l'entreprise au cours de l'année, un dans le cadre d'un licenciement, un dans le cadre d'une rupture conventionnelle et deux dans le cadre d'une démission. Deux salariés en CDD sont arrivés au terme de leurs contrats en 2014.

ERYTECH Pharma accueille des stagiaires venant d'écoles ou de l'université. Les stagiaires ont perçu en 2013 comme en 2014 une indemnité au-delà du minimum légal, ils bénéficient, comme tout salarié, de tickets-restaurant et leurs frais de transport sont remboursés à hauteur de 50%. Les périodes de stage sont prises en compte dans l'ancienneté, pour les stagiaires embauchés à l'issue de leur stage. Un stagiaire a été embauché, début 2014, en CDD à l'issue de son stage.

ERYTECH Pharma permet également à de jeunes diplômés de bénéficier du Volontariat International en Entreprise (VIE). Aussi, la Société va confier une mission professionnelle à Philadelphie (USA) de 18 mois à l'un de ses salariés.

- Les rémunérations et leur évolution**

La société applique un système d'évolution individuel des rémunérations. Les primes ont deux composantes : individuelle et collective en fonction de l'atteinte des objectifs (qualité, personnel, département, société). Le personnel sous contrat à durée déterminée bénéficie du versement de la prime de précarité en cas de non renouvellement de leur contrat.

a) Organisation du travail

ERYTECH Pharma respecte la loi en vigueur, et fixe l'horaire hebdomadaire de référence à 35h. Ces modalités s'appliquent au prorata temporis aux salariés à temps partiel.

Le tableau ci-dessous résume les indicateurs retenus pour décrire l'organisation du travail chez ERYTECH Pharma sur les trois dernières années :

	2012	2013	2014
L'organisation du temps de travail			
Taux de salariés à temps partiel (%)	9,86%	6,69%	8,58%
L'absentéisme			
Taux d'absentéisme	2,40%	2,40%	1,75%

Le taux de temps partiel augmente, quatre personnes sont à temps partiel (80%) à fin 2014 contre trois à fin 2013.

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

Le taux d'absentéisme (hors congés maternité, paternité ou parentaux) est stable ; les jours d'absences sont majoritairement des jours d'absences pour maladie (97%) et des jours « enfants malades ». Aucune absence n'est liée à une maladie professionnelle.

b) Relations sociales

Compte tenu de la taille de ses effectifs (inférieure à 50 salariés), la Société dispose d'un délégué du personnel et d'un suppléant. Les réunions avec le DP se tiennent régulièrement, selon les modalités légales et même au-delà puisque toutes les questions sont considérées, même celles ne relevant pas des attributions du délégué du personnel.

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

- Le droit individuel à la formation : un accord d'entreprise sur l'exercice du droit individuel à la formation (DIF) a été signé le 27 avril 2009.
- L'intéressement : un accord d'intéressement du personnel à l'entreprise a été signé le 29 novembre 2013. Il a pris effet à partir du 1^{er} janvier 2014. La société a accordé au titre de 2014 un supplément d'intéressement et a conclu un avenant d'abondements sur des plans d'épargne salariale type PEE et PERCO (les frais de gestion sont pris en charge à 100% par la société).
- Rémunération jours « enfants malades » : engagement unilatéral de l'employeur, qui décide de rémunérer les « jours enfants malades » sous certaines limites et conditions.
- Le travail des week-ends/ jours fériés et les congés : Le personnel des départements Assurance Qualité, Recherche et Développement, Contrôle Qualité et Production peuvent être amenés à intervenir les week-ends et/ou jours fériés. La note en date du 16 juillet 2013 a été modifiée le 28 octobre 2014 afin d'égaliser les compensations prévues entre les services et proposer des compensations équivalentes ou supérieures à celles qui étaient prévues antérieurement. La note est entrée en vigueur le 17 novembre 2014.
- Une astreinte des week-ends et jours fériés : Le personnel des départements Assurance Qualité, Contrôle Qualité, Production et Recherche et Développement peuvent être amenés à intervenir les week-ends et/ou jours fériés dans le cadre de l'astreinte. La note signée le 30 mars 2012 a été modifiée le 28 octobre 2014 afin d'égaliser les compensations prévues entre les services et proposer des compensations équivalentes ou supérieures à celles qui étaient prévues antérieurement. La note est entrée en vigueur le 17 novembre 2014.

• Communication interne

La vie de l'entreprise repose sur une communication interne active et un management participatif. L'entreprise organise régulièrement des réunions au sein des services sur les différents projets. Des réunions transversales entre les départements sont mises en place. De plus, des réunions d'information avec les salariés, les managers, ou toutes catégories confondues sont organisées par thématiques (par exemple lors de l'introduction en bourse), afin de préserver le dialogue et inciter les collaborateurs à s'exprimer.

Chaque trimestre est organisée une réunion RH, où sont évoqués des thèmes très divers, tels que les formations, les entretiens de fin d'année, les assurances sociales, l'intéressement etc.

Deux fois par an, ERYTECH Pharma propose des « *journées corporate* », essentielles pour renforcer la cohésion des équipes.

c) Santé et sécurité

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

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

Enfin, les problématiques relatives à l'hygiène et à la sécurité du personnel sont suivies et pilotées par la mise en œuvre du Document Unique, qui recense et évalue les risques professionnels.

Dans ce cadre, ERYTECH Pharma a étoffé son équipe de sauveteurs secouristes du travail en 2014 en y intégrant un nouveau membre.

Le tableau ci-dessous résume les indicateurs retenus pour suivre la santé et la sécurité chez ERYTECH Pharma sur les trois dernières années :

	2012	2013	2014
Les accidents du travail, notamment leur fréquence et leur gravité, ainsi que les maladies professionnelles			
Nombre d'accidents du travail ayant donné lieu à un arrêt de travail	1	0	2
Taux de fréquence* des accidents du travail avec arrêt	18 /1000000	0	33 /1000000
Taux de gravité** des accidents du travail	0,02%	0	0,26%
Nombre d'accidents du travail sans arrêt	0	1	0
Taux de fréquence* des accidents du travail sans arrêt	0	17 /1000000	0
Nombre d'incidents	1	1	0
Taux de fréquence* des incidents	18 /1000000	17 /1000000	0
Nombre de maladies professionnelles	0	0	0

*Taux de fréquence des accidents du travail/ de trajet = (Nombre d'accidents avec arrêt de travail) x 1.000.000 / Nombre d'heures travaillées théoriques annuelles

**Taux de gravité = (Nombre de jours d'arrêt liés à des accidents du travail/ de trajet) x 1.000 / Nombre d'heures travaillées

* Taux de fréquence des incidents = (Nombre d'incidents) x 1.000.000 / Nombre d'heures travaillées théoriques annuelles

Nombre d'accidents ayant donné lieu à un arrêt de travail est de deux sur 2014. ERYTECH Pharma effectue les déclarations nécessaires en cas d'accident de travail ou d'accident de trajet, que ces derniers fassent l'objet d'un arrêt de travail ou non. Ils sont enregistrés dans le cahier des incidents tenu par ERYTECH Pharma.

En matière d'Hygiène et Sécurité, la Société se conforme aux dispositions légales et conventionnelles et n'a pas signé à ce jour d'accord supplémentaire ni avec une organisation syndicale ni avec le délégué du personnel.

d) Formation

Le tableau ci-dessous résume les indicateurs retenus pour décrire la formation chez ERYTECH Pharma sur les trois dernières années :

	2012	2013	2014
Le nombre total d'heures de formation			
Nombre total d'heures de formation	400	474	600,5
Volume d'heures moyen de formation/salarié/an	11	13	14
Proportion de personnel de 45 ans ou plus ayant bénéficié d'actions de formation (%) (nb de personnes concernées)	100% 3/3	40% 2/5	40% (2/5)
Taux d'effort de formation*	2,13%	2,22%	2,31%

* Taux d'effort de formation : Dépenses de formation / Masse salariale. Compte tenu de la taille d'ERYTECH Pharma, l'entreprise doit respecter au minimum le taux d'effort légal de formation de 1,6%.

- **Les politiques mises en œuvre en matière de formation**

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

ERYTECH Pharma a d'ailleurs défini pour 2014 et 2015 les orientations suivantes en matière de formation professionnelle :

- L'excellence des métiers et des compétences ;
- Mieux communiquer pour mieux travailler ensemble;
- L'ouverture aux pratiques professionnelles externes;
- S'exprimer en anglais.

Ces orientations ont été définies en fonction des perspectives économiques et de l'évolution de l'emploi, des investissements et des technologies dans l'entreprise, qui sont, notamment, pour l'année 2014:

- L'internationalisation;
- L'amélioration de l'organisation (« ERYTECH 2.0 »);
- Les exigences de l'établissement pharmaceutique.

C'est pourquoi, le taux d'effort de formation 2014 s'est maintenu au-delà des obligations légales (1,6% de la masse salariale selon le Code du Travail).

e) **Egalité de traitement**

- **Mesures prises en faveur de l'égalité Hommes/Femmes**

Lors de la réunion du Conseil d'Administration du 4 décembre 2014, ERYTECH Pharma a proposé de poursuivre les mesures entreprises en 2014 afin de consolider, à compétence et qualification égale, l'égalité Hommes/Femmes et plus particulièrement de privilégier l'embauche de femmes au niveau « Directeur » et l'embauche d'hommes aux autres niveaux.

Au 31 décembre 2014, conformément aux dispositions transitoires de la loi n° 2011-103 du 27 janvier 2011 relative à la représentation équilibrée des femmes et des hommes au sein des conseils d'administration et de surveillance et à l'égalité professionnelle, la proportion des administrateurs de chaque sexe était supérieure à 20 %.

- **Mesures prises en faveur de l'emploi et de l'insertion de personnel handicapé**

Les procédures de recrutement d'ERYTECH Pharma prévoient l'intégration possible des personnes handicapées. Malgré, la publication des offres d'emploi 2014 sur le site Handi EM (spécialisé dans l'insertion et le maintien dans l'emploi des personnes atteintes d'un handicap dans l'industrie pharmaceutique), aucune candidature de personnes handicapées n'a été reçue.

- **Mesures prises en faveur de la lutte contre les discriminations**

La procédure des recrutements externes rappelle les exigences réglementaires en termes de non-discrimination à l'embauche. La procédure illustre ces exigences par une liste des « questions interdites ».

f) Promotion et respect des stipulations des conventions fondamentales de l'Organisation Internationale du Travail relatives au respect de la liberté d'association et du droit de négociation collective, à l'élimination des discriminations en matière d'emploi et de profession, à l'élimination du travail forcé ou obligatoire, à l'abolition effective du travail des enfants

Les salariés de la Société exercent leur activité en France.

La société se conforme aux réglementations en vigueur dans ce 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 : la Société peut 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.
- élimination 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.
- élimination des discriminations en matière d'emploi et de profession.

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.

Les activités sont localisées au sein du Bioparc, parc d'activité HSE, développé au sein du pôle de santé Rockefeller de Lyon. La Société dispose des éléments quantitatifs lui permettant de suivre la quasi-totalité de ses consommations d'eau et d'électricité (hormis les consommations relatives aux parties communes du fait des modalités de gestion de l'immeuble).

La Société n'a pas identifié de risques environnementaux significatifs liés à son activité qui pourraient la conduire à provisionner ces risques ou à former spécifiquement ses collaborateurs à ces problématiques.

La Société n'a pas identifié à ce jour d'opportunité à s'inscrire dans une démarche de protection de la biodiversité et d'adaptation aux conséquences climatiques.

Dans ce cadre, les indicateurs environnementaux suivants ont été retenus comme pertinents :

- Politique générale en matière environnementale ;
- Utilisation durable des ressources : consommation énergétique et volume d'eau ;
- Pollution et gestion des déchets : quantité de déchets envoyés dans un centre de traitement spécifique.

a) Politique générale en matière environnementale

Malgré un impact environnemental jugé faible, la Société et ses salariés s'impliquent, en termes de développement durable, dans le maintien des actions suivantes :

- Destruction et recyclage (depuis le second semestre 2013), par une société spécialisée, de l'ensemble des documents non utilisés. De plus, la société a paramétré ses imprimantes par défaut en impression noir et blanc et recto / verso. Enfin, la société dispose d'un système de gestion électronique de documents et sensibilise le personnel, grâce aux suivis des impressions, en vue de limiter les impressions en interne ;
- Recyclage de ses emballages par l'utilisation d'un dispositif collectif au sein de l'immeuble ;
- Mise en œuvre de dispositifs d'économies d'énergie : temporisation généralisée des éclairages et des climatisations.
- Préférence des téléconférences aux déplacements ;

- Incitation des collaborateurs à privilégier les transports en commun aux véhicules personnels.

ERYTECH Pharma a choisi de s'implanter dans Lyon au cœur d'un pôle santé, bien desservi en transports en commun, plutôt qu'en dehors de la ville afin de limiter les déplacements en voiture.

b) Utilisation durable des ressources

La seule source d'énergie utilisée par la Société est l'énergie électrique. Le tableau suivant donne l'évolution de la consommation électrique annuelle :

	2012	2013	2014
Consommation électrique (kWh)	283.798	279.558	301.825

A titre d'information, 301.825 kWh consommés en 2014 correspondent à 23,5 tonnes de CO₂*

* Application du facteur d'émission (énergie indirecte) de l'ADEME (base carbone).

La consommation d'eau correspond aux activités de laboratoire. L'eau rejetée après utilisation est une eau issue des lavages (évier, machine à laver). Les eaux souillées par des déchets biologiques ou chimiques sont retraitées.

	2012	2013	2014
Consommation d'eau (M³)	8,37	8,21	8,21

La Société externalise la logistique liée à ses activités.

Elle ne dispose pas de la totalité des éléments quantitatifs lui permettant d'assurer un suivi exhaustif des émissions de CO₂ associées. Aussi, les informations connues sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	2012	2013	2014
Emission CO₂ liée aux déplacements professionnels du personnel (trains & avions) (T)	44,4	65,8	99,3
Emission CO₂ liée au transport de courriers et colis (avions & transport routier) (T)	Non Disponible	Non Disponible	0,91
Emission CO₂ liée à l'expédition de médicaments (avions , trains & transport routier) (T)	Non Disponible	Non Disponible	Non Disponible

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

Malgré plusieurs essais, les informations relatives aux émissions de CO₂ liées à l'expédition des médicaments n'ont pu être obtenues.

c) Pollution et gestion des déchets

Dans le cadre de sa démarche RSE, ERYTECH sensibilise ses collaborateurs à une gestion rigoureuse de ses consommables et déchets. Ainsi en 2014, une très forte diminution du volume de l'élimination des réactifs périmés (« Sécuribag ») a été enregistrée, reflétant une maîtrise dans la gestion des réactifs utilisés.

Par ailleurs, dans l'objectif de limiter l'impact environnemental de ses déchets, la Société fait procéder systématiquement à l'enlèvement et au traitement de ses déchets issus des activités de laboratoire par une société spécialisée, afin d'assurer une parfaite traçabilité par la filière de traitement utilisée.

En termes de volumes, les quantités enlevées et envoyées en centre de traitement sont les suivantes :

	2012	2013	2014
Fûts et bidons (en litres)	17.085	29.410	34.940
« Securibag » (en Kg)	78	90	1

La volonté de mutualiser le développement de l'entreprise avec celui de notre région d'origine est une caractéristique majeure du groupe :

3. Informations sociétales

a) Impact territorial, économique et social de l'activité de l'entreprise

En 2014, les dépenses réalisées pour conduire le développement de ses projets de recherche sont constituées à 41,55% de dépenses externes.

En effet, la Société a la volonté de mutualiser le développement de l'entreprise avec celui de notre région, 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, avocats). De plus en 2014, l'entreprise a choisi d'intégrer un programme proposé par la Chambre de Commerce et d'Industrie à travers l'Espace Numérique Entreprise pour les PME afin de faire évoluer son système d'information.

ERYTECH Pharma a choisi de collaborer avec ERAI (Entreprise Rhône Alpes International) structure issue de la Région Rhône Alpes afin de poursuivre son développement économique à l'international. Ce choix s'explique naturellement par une volonté de l'entreprise de favoriser le renforcement de l'attractivité de Rhône-Alpes, une des missions d'ERAI.

ERYTECH Pharma est également membre actif :

- Au niveau national : de trois organisations professionnelles dans le domaine de la santé et/ou des biotechnologies : Les Entreprises du Médicament (LEEM), France Biotech et la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP).
- Au niveau régional : du pôle de compétitivité Lyonbiopôle et du Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône Alpes, mais a également rejoint en 2014 l'Association des Fabricants de l'Industrie Pharmaceutique de la Région Rhône-Alpes (AFIPRAL) avec pour objectif accroître la performance des entreprises adhérentes en mobilisant un réseau régional de partage de savoir-faire industriel.

ERYTECH PHARMA à 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.

ERYTECH Pharma participe régulièrement à des symposiums, congrès et conférences annuelles, avec notamment en 2014 :

- BIO International Convention à San Diego ;
- AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting à San Diego ;
- ISCT (International Society of Cellular Therapy) annual meeting à Paris ;
- ASH (American Society of Hematology) Annual Meeting à San Francisco.

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

b) Relations avec les parties prenantes

• Relations avec ses actionnaires et investisseurs

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

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

La Société diffuse au titre de l'information réglementée les informations annuelles requises d'une société cotée. L'information financière est complétée par les informations périodiques et les communiqués de presse à destination de

la communauté financière et plus largement du public qui concernent des sujets d'importance significative pour la compréhension de l'activité et de la stratégie de la Société.

La réussite de l'augmentation de capital réservée d'un montant de 30 millions d'euros en date du 23 octobre 2014 atteste du rayonnement de la Société non seulement sur le marché européen mais aussi sur le marché américain. Cette opération participe indirectement à la visibilité des sociétés françaises de biotechnologie et du savoir-faire régional en France et à l'étranger. Enfin, les fonds levés lors de cette augmentation de capital permettront d'assurer l'aboutissement d'une partie des recherches biomédicales dont ERYTECH Pharma est le promoteur et de lancer une nouvelle étude clinique dans une indication thérapeutique en oncologie ou hémato-oncologie. Ces recherches biomédicales sont menées dans le but d'apporter une réponse adaptée à des besoins médicaux insatisfaits dans les indications qu'elles visent.

En 2014, ERYTECH Pharma a participé à deux salons pour aller à la rencontre des petits porteurs :

- Le premier, le village des actionnaires, s'est déroulé à Lyon le 12 juin 2014
- Et le second, le salon Actionaria, s'est déroulé à Paris les 21 et 22 novembre 2014.

• **Relations avec ses partenaires**

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

• **Actions de partenariat ou de mécénat**

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

Ainsi, au cours de l'année 2014, après le parrainage des Journées Nationales contre la Leucémie des 29 et 30 mars, les salariés ont organisé plusieurs ventes et collectes afin de sponsoriser la course de 2 collègues lors de la Course des Héros, en soutien à l'association Laurette Fugain.

De plus, lors des « 10 ans » de la société, ERYTECH a souhaité apporter son soutien financier et remercier le Centre Léon Bérard, partenaire historique, qui lui avait offert la possibilité de produire ses premiers candidats médicaments à la création de la société.

c) **Sous-traitance et fournisseurs**

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

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

ERYTECH s'engage à appliquer les principes de la RSE à ses achats en sélectionnant des biens et des services produits et délivrés dans le respect de principes environnementaux, sociaux et éthiques rigoureux. Nous poursuivons notre implication dans le suivi de critères RSE auprès des fournisseurs, tel que le précise notre procédure interne, en privilégiant les fournisseurs disposant d'une politique RSE conforme aux exigences de Grenelle II lors de la présélection à prestation égale. En effet, ERYTECH Pharma a mis à jour son questionnaire d'évaluation des fournisseurs en 2014, afin de connaître la démarche RSE engagée par ses partenaires. Toutefois, aucune sélection n'a eu lieu encore depuis l'intégration de ce critère.

Les procédures de la Société prévoient des audits fournisseurs, en fonction des typologies d'achats (fournisseur de l'établissement pharmaceutique, nouveau fournisseur, criticité....) ainsi que des audits de suivi. En revanche, les audits fournisseurs n'intègrent pas les aspects RSE compte tenu de la structure du marché amont.

d) **Loyauté des pratiques**

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

- Politique achats :
 - limitation des autorisations d'engagement des marchés à 20.000 € HT. Au-delà, le recours à une autorisation du département qualité est obligatoire ;
 - séparation des tâches pour les règlements,
 - barrières logicielles et traçabilité.
- Guide relatif à la prévention des manquements et délits d'initiés ;
- Procédure de gestion des relations de santé visant au respect de la « loi Bertrand » ;
- Procédure de Gestion des traitements de données personnelles et désignation d'un correspondant informatique et libertés le 29 août 2014 ;
- Charte voyage : listant les montants maximum alloués aux frais de déplacements.

e) Mesures en faveur de santé et de la sécurité des patients

Au stade actuel de son développement, aucun des médicaments en cours de développement par la Société ne fait l'objet aujourd'hui d'une commercialisation ou d'autorisation de mise sur le marché. Le développement de médicaments est fortement encadré par une réglementation stricte. Les différentes phases du développement de médicaments imposent au préalable des essais sur l'animal (développement préclinique) puis sur l'homme (développement clinique). Chacune des phases de développement fait l'objet d'une autorisation préalable délivrée par les autorités de tutelle après accord des comités d'éthique.

Dans le cadre des activités de recherche et développement la Société met en œuvre des études précliniques dans un cadre strict. Pour ces phases, la Société peut recourir à des prestataires qui procèdent à des expérimentations animales. Ces derniers sont soumis à une procédure nationale relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques conformément au Décret n° 2013-118 du 1er février 2013 qui prévoit notamment l'obligation d'obtenir une autorisation préalable à la réalisation de tout projet comportant l'exécution d'une ou plusieurs procédures expérimentales utilisant des animaux.

f) Autres actions engagées en faveur des droits de l'homme

La Société n'a entrepris aucune action supplémentaire en faveur des droits de l'Homme.