

DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

2016



ACTUALISATION



erytech





erytech

Société anonyme au capital de 1 174 444,80 euros
Siège Social : Bâtiment Adénine
60 Avenue Rockefeller
69008 LYON
479 560 013 RCS LYON

ACTUALISATION DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE 2016 CONTENANT LE RAPPORT FINANCIER SEMESTRIEL AU 30 JUIN 2017



Le présent document a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 6 octobre 2017, conformément à l'article 212-13 IV de son règlement général. Il complète le document de référence 2016 d'ERYTECH PHARMA déposé auprès de l'AMF le 31 mars 2017 sous le numéro D. 17-0283 (le « Document de Référence 2016 »).

Le Document de Référence 2016 et son actualisation pourront être utilisés à l'appui d'une opération financière s'ils sont complétés par une note d'opération visée par l'AMF.

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

Des exemplaires du Document de Référence 2016 et de la présente actualisation du Document de Référence 2016 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).

PRÉSENTATION DU GROUPE

FACTEURS DE RISQUES

RESPONSABILITÉ SOCIALE,
ENVIRONNEMENTALE ET SOCIÉTALE

GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

RAPPORT FINANCIER
SEMESTRIEL

AUTRES INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ

SOMMAIRE

Note	9
Avertissement	10
Préambule	11
<hr/>	
1 PRÉSENTATION DU GROUPE	13
1.1 PRÉSENTATION GÉNÉRALE ET HISTORIQUE	14
1.1.1 Présentation générale	14
1.1.2 Historique	15
1.1.3 Stratégie du Groupe	17
1.2 ERYCAPS, UNE PLATEFORME TECHNOLOGIQUE PERMETTANT DE CIBLER DE MULTIPLES INDICATIONS	18
1.2.1 L'encapsulation d'agents thérapeutiques dans les globules rouges	18
1.2.2 ERYCAPS, une plateforme technologique qui permet d'adresser des indications multiples	20
1.3 INDICATIONS CIBLÉES PAR LA SOCIÉTÉ ET PRINCIPAUX DÉVELOPPEMENTS	23
1.3.1 Le cancer du pancréas	26
1.3.2 Les leucémies aigües	29
1.3.3 Autres programmes thérapeutiques potentiels de la Société	35
1.4 APPROVISIONNEMENT ET PRODUCTION INDUSTRIELLE	37
1.4.1 Approvisionnement en globules rouges	37
1.4.2 Approvisionnement en L-asparaginase	37
1.4.3 Procédé d'industrialisation	37
1.4.4 Commercialisation	38
1.5 RÉGLEMENTATIONS APPLICABLES AU GROUPE	38
1.5.1 Autres questions réglementaires françaises	38
1.5.2 Questions liées au remboursement des produits	40
1.6 BREVETS, MARQUES ET AUTRES DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE	42
1.6.1 Brevets	42
1.6.2 Marques	42
1.6.3 Noms de domaines	42
<hr/>	
2 FACTEURS DE RISQUES	43
2.1 RISQUES OPÉRATIONNELS	44
2.1.1 Risques liés au développement des produits	44
2.1.2 Le succès commercial des produits de la Société n'est pas garanti	45
2.1.3 La Société dispose d'une expérience limitée de la vente, du marketing et de la distribution.	46
2.1.4 La commercialisation de GRASPA® dans 38 pays européens et en Israël est largement dépendante de Orphan Europe (groupe Recordati) et du Groupe Teva.	46
2.1.5 Eryaspase/GRASPA® est le seul produit en développement clinique, en procédure d'enregistrement en Europe et susceptible d'être sur le marché dans les cinq prochaines années.	47
2.1.6 Risques de dépendance vis-à-vis de sous-traitants et de fournisseurs de matières premières-clef	48
2.2 RISQUES STRATÉGIQUES	49
2.2.1 Risques liés à la gestion de la croissance	49
2.2.2 Des solutions concurrentes directes ou indirectes pourraient freiner le développement de la Société ou rendre obsolète ses produits	49
2.2.3 La Société pourrait ne pas être en mesure de protéger la confidentialité de ses informations et/ou de son savoir-faire.	49
2.2.4 Risques liés à la propriété intellectuelle	50
2.3 RISQUES JURIDIQUES	50
2.4 RISQUES RÉGLEMENTAIRES	51

2.4.1	Risques liés à l'environnement réglementaire	51
2.4.2	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	52
2.5	RISQUES FINANCIERS	53
2.5.1	Le Groupe a un historique de pertes d'exploitation, pertes qui pourraient perdurer	53
2.5.2	Le Groupe pourrait avoir besoin de renforcer ses fonds propres ou de recourir à des financements complémentaires afin d'assurer son développement	53
2.5.3	Risque de dilution	54
2.5.4	Risques de marché	54
<hr/>		
3	RESPONSABILITÉ SOCIALE, ENVIRONNEMENTALE ET SOCIÉTALE	55
3.1	RÉPARTITION DES EFFECTIFS	56
3.2	PARTICIPATION DES MANDATAIRES SOCIAUX ET ADMINISTRATEURS	57
3.3	PARTICIPATION DES SALARIÉS DE LA SOCIÉTÉ, NON MANDATAIRES SOCIAUX	59
<hr/>		
4	GOVERNEMENT D'ENTREPRISE	61
4.1	ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	62
4.1.1	Organes d'administration et de direction	62
4.1.2	Fonctionnement du mandat des administrateurs	64
4.2	RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES	64
4.2.1	Proposition de résolution à l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle du 27 juin 2016	64
4.2.2	Rémunérations et avantages en nature attribués pour le dernier exercice clos aux mandataires sociaux de la Société	64
<hr/>		
5	INFORMATIONS FINANCIÈRES ET COMPTABLES	73
5.1	INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES	74
5.2	RAPPORT FINANCIER SEMESTRIEL	75
5.2.1	POINTS CLÉS DE LA PÉRIODE	75
5.2.2	RAPPORT D'ACTIVITÉ	76
5.2.2.1	Situation de la Société et résultats de son activité	76
5.2.2.2	Perspectives	77
5.2.2.3	Événements importants survenus entre le 1 ^{er} juillet 2017 et la date d'établissement du présent rapport	77
5.2.2.4	Informations relatives aux parties liées	77
5.2.2.5	Risques et Incertitudes	77
5.2.3	ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS SEMESTRIELS RÉSUMÉS AU 30 JUIN 2017	78
5.2.4	NOTES ANNEXES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS	82
5.2.4.1	Description de l'activité de la société	82
5.2.4.2	Faits marquants de la période	82
5.2.4.3	Principes et méthodes comptables	83
5.2.4.4	Notes relatives à l'état du résultat net consolidé	84
5.2.4.5	Notes relatives à la situation financière consolidée	87
5.2.5	RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR L'INFORMATION FINANCIÈRE SEMESTRIELLE 2017	92
5.2.6	DÉCLARATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE DU RAPPORT FINANCIER SEMESTRIEL	93
<hr/>		
6	AUTRES INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ	95
6.1	STATUTS	96
6.1.1	Administration et direction générale (articles 17 à 24 des statuts)	96
6.2	CAPITAL	96
6.2.1	Montant du capital souscrit	96

6.2.2 Acquisition par la Société de ses propres actions	96
6.2.3 Autres titres donnant accès au capital	97
6.2.4 Capital autorisé non émis	97
6.2.5 Évolution du capital social	101
6.2.6 Évolution du titre	103
6.3 ACTIONNARIAT	103
6.3.1 Répartition du capital et des droits de vote	103
6.4 PERSONNES RESPONSABLES	106
6.4.1 Responsable de l'actualisation du Document de Référence 2016	106
6.4.2 Attestation de la personne responsable	106
6.4.3 Responsables de l'information financière	106
6.5 DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	107

T TABLES DE CONCORDANCES

108

G GLOSSAIRE

112



NOTE

Dans la présente actualisation du Document de Référence 2016 (l'« Actualisation »), les termes « ERYTECH » ou la « Société » ou « Société-Mère » désignent la société ERYTECH Pharma, société anonyme dont le siège social est situé 60 Avenue Rockefeller, Bâtiment Adénine, 69008 Lyon, France, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Lyon sous le numéro 479 560 013. Le terme « Groupe » désigne la Société et la société ERYTECH Pharma, Inc. dont le siège social est situé Riverfront Office Park, One Main Street, Suite 1150, Cambridge MA 02142, États-Unis, filiale de la Société.

L'Actualisation présente notamment les comptes semestriels au 30 juin 2017 de la Société selon les normes comptables IFRS adoptées par l'Union Européenne.

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

Sauf indication contraire, les informations financières relatives à la Société mentionnées dans l'Actualisation sont extraites des comptes consolidés IFRS. L'Actualisation contient par ailleurs des indications sur les objectifs ainsi que sur les axes de développement du Groupe. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel et de termes à caractère prospectif tels que « considérer », « envisager », « penser », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entendre », « devoir », « ambitionner », « estimer », « croire », « souhaiter », « pouvoir », ou, le cas échéant la forme négative de ces mêmes termes, ou, encore, toute autre variante ou terminologie similaire. L'attention du lecteur est attirée sur le fait que ces objectifs et ces axes de développement dépendent de circonstances ou de faits dont la survenance ou la réalisation est incertaine. Un glossaire définissant certains termes techniques auxquels il est fait référence dans le Document de Référence 2016 figure en annexe G.

AVERTISSEMENT

Les objectifs et axes de développement présentés ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétés comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront, que les hypothèses seront vérifiées ou que les objectifs seront atteints. Par nature, ces objectifs pourraient ne pas être réalisés et les déclarations ou informations figurant dans le Document de Référence 2016 ou l'Actualisation pourraient se révéler erronées, sans que la Société se trouve soumise de quelque manière que ce soit à une obligation de mise à jour, ce sous réserve de la réglementation applicable et notamment du règlement général de l'AMF.

L'Actualisation 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 ce dernier.

Les investisseurs sont invités à prendre attentivement en considération les facteurs de risques décrits au chapitre 2 « Facteurs de risques » du Document de Référence 2016 et au chapitre 2 de l'Actualisation 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.

PRÉAMBULE

L'information faisant l'objet de l'Actualisation permet de maintenir, en tous points significatifs, et en tant que de besoin, l'égalité d'accès à l'information relative à la Société entre les différents actionnaires et investisseurs. L'Actualisation incorpore le rapport financier semestriel en date du 11 septembre 2017 relatif aux comptes consolidés de la Société au 30 juin 2017, présente les événements récents relatifs à la Société et actualise certaines sections spécifiques du Document de Référence 2016. Une table de concordance figure en Annexe.

Les renseignements fournis dans le Document de Référence 2016 déposé auprès de l'AMF le 31 mars 2017 sous

le numéro D. 17-0283 demeurent valables sous réserve des compléments et actualisations figurant ci-après.

Dès lors et concernant les informations ne nécessitant aucune mise à jour depuis le dépôt dudit Document de Référence 2016, nous vous invitons à vous reporter à la table de concordance mentionnant les principales rubriques exigées par le règlement européen n° 809/2004 pris en application de la Directive «Prospectus», figurant aux pages 38 à 41 de l'Actualisation.

1

PRÉSENTATION
DU GROUPE

ACTUALISATION



1.1

PRÉSENTATION GÉNÉRALE ET HISTORIQUE

Les sections 1.1 à 1.5 du Document de Référence 2016 sont remplacées intégralement par les sections suivantes :

1.1.1

Présentation générale

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

Le produit phare d'ERYTECH, eryaspase¹, issu de sa plateforme technologique ERYCAPS, adresse les formes graves de cancer telles que : le cancer du pancréas et les leucémies aigües (LAL et LAM) dont la prolifération est rapide et qui nécessite un traitement urgent, ainsi que d'autres tumeurs solides. Sous réserve de l'issue des échanges avec les autorités réglementaires, la Société pourrait, dans le courant du 3^e trimestre 2018, initier la Phase III d'eryaspase dans le cancer du pancréas. De même, elle pourrait initier la Phase Pivot chez les patients atteints de la LAL en première ligne d'ici la fin du 3^e trimestre 2018. Selon les résultats des études et des discussions en cours avec les autorités réglementaires, la Société a l'intention de resoumettre à l'Agence Européenne des médicaments («EMA») une demande d'autorisation de mise sur le marché d'eryaspase pour les patients atteints de la LAL en rechute et réfractaire dans le courant du mois d'octobre 2017. Concernant la LAM, ERYTECH conduit l'étude de Phase IIb en Europe, et anticipe de publier les résultats préliminaires d'ici la fin de l'année 2017.

Eryaspase, développé sur la base de la technologie appartenant à ERYTECH, consiste en une enzyme, la L-asparaginase, encapsulée dans des globules rouges et permettant d'affamer les tumeurs. Eryaspase/GRASPA® dispose de résultats cliniques convaincants obtenus à l'issue de plusieurs essais cliniques. La L-asparaginase est une arme essentielle dans le traitement du cancer du pancréas, des leucémies aigües et d'autres formes de tumeurs solides, comme le lymphome non hodgkinien, pour lesquelles les options thérapeutiques sont aujourd'hui réduites. 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.

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

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

La technologie d'encapsulation élaborée par la Société permet d'offrir une alternative efficace aux autres traitements à base de L-asparaginase avec un profil de tolérance considérablement amélioré. En effet, la membrane du globule rouge diminue les réactions du système immunitaire du patient contre la L-asparaginase, protège le patient contre la toxicité de la L-asparaginase et dans le même temps permet d'éviter que le système immunitaire neutralise la L-asparaginase, ce qui aurait pour effet d'entraîner une diminution de son efficacité. La L-asparaginase encapsulée réalise pleinement son objectif de détruire l'asparagine en circulation dans le sang car cette dernière est aspirée à l'intérieur du globule rouge par un phénomène naturel. Le globule rouge opère comme un bioréacteur circulant dans le sang et détruisant l'asparagine qui pourrait nourrir les cellules leucémiques.

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

ERYTECH a également identifié, outre la L-asparaginase utilisée pour eryaspase, d'autres substances thérapeutiques pouvant être encapsulées dans des globules rouges afin d'affamer les tumeurs : la méthionine-γ-lyase (MGL) et l'arginine deiminase (ADI). Afin d'étendre le champ d'application de sa plateforme ERYCAPS, la Société développe deux nouveaux produits candidats : erymethionase, consistant en l'encapsulation de la MGL et eryminase, consistant en l'encapsulation de l'ADI.

En plus des produits candidats existants qui visent à affamer les tumeurs grâce à l'utilisation d'enzymes encapsulées dans des globules rouges, ERYTECH explore d'autres

¹ Nommé GRASPA® en Europe et Israël. GRASPA® est le nom de marque, approuvé en Europe, pour eryaspase. Elle a été licenciée à Orphan Europe (Groupe Recordati) pour la commercialisation du produit dans la LAL et la LAM en Europe et à TEVA pour la commercialisation du produit dans la LAL en Israël.

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

utilisations de sa plateforme technologique ERYCAPS pour développer, respectivement via ses produits candidats ERYMMUNE et ERYZYME, des vaccins contre le cancer et des thérapies de substitution d'enzymes.

La Société cherchera à maximiser la valeur de sa plateforme technologique ERYCAPS en combinant le développement de ses capacités internes et la mise en place de partenariats de recherche et développement et de commercialisation. À cet égard, ERYTECH a signé en novembre 2012 un accord de commercialisation et de licence exclusive avec Orphan Europe, filiale spécialisée dans les médicaments orphelins du Groupe Recordati, un groupe pharmaceutique européen de premier plan, pour distribuer eryaspase sous le nom de marque GRASPA®, dans 38 pays européens. Grâce à la mise en place de ce partenariat, GRASPA® pourra être commercialisé efficacement dès l'obtention des autorisations nécessaires dans tous les pays d'Europe et ERYTECH percevra aux termes de l'accord une partie substantielle des profits réalisés. ERYTECH a également signé un accord de commercialisation et de licence exclusive avec une filiale du Groupe Teva, Abic Marketing Limited (ci-après «Teva»), pour distribuer GRASPA® en Israël. La Société conserve ses droits de commercialisation pour eryaspase dans le cancer du pancréas, au niveau mondial. La Société dispose d'une unité de production basée à Lyon et qualifiée «Établissement Pharmaceutique» et «Établissement Exploitant», qui permet d'adresser ces marchés européen et israélien, et dispose également d'une unité de production à Philadelphie, aux États-Unis.

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

1.1.2 Historique

- 2004** ERYTECH naît de la rencontre entre les deux cofondateurs Dr Yann Godfrin et M. Pierre-Olivier Goineau en mars 2004.
Au cours de l'année 2004, ERYTECH :
- dépose son premier brevet sur la technologie d'encapsulation; et
 - obtient le statut de Jeune Entreprise Innovante.
- 2005** - Réalisation du premier essai clinique d'ERYTECH: une Phase I/II dans le traitement de la LAL avec GRASPA® est autorisée par l'AFSSAPS (devenue l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, ci-après «ANSM»).
- 2006** - Obtention de l'EMA de la classification de son produit en médicament («*Medicinal Product*»), de sa première Orphan Drug Designation («*ODD*») pour GRASPA® dans le traitement de la LAL et du statut «*SME*»;
- levée de fonds de 12 millions d'euros auprès des actionnaires historiques, d'AGF Private Equity (devenu IDInvest Partners), Auriga Partners et Axa Private Equity.
- 2007** - Autorisation par les autorités sanitaires belges pour traiter des patients en Belgique dans le cadre de la Phase I/II déjà autorisée en France.
- 2008** - La société se dote d'une unité de production et renforce ainsi sa maîtrise de sa technologie et ses coûts de production;
- finalisation du recrutement pour l'étude clinique de Phase I/II débuté en 2006.
- 2009**
- Europe** - L'unité de production d'ERYTECH obtient la classification «Établissement Pharmaceutique», validant son niveau de sécurité sanitaire conformément aux règles de l'EMA, et la certification ISO 9001:2008;
- octroi par l'EMA d'un deuxième statut ODD à GRASPA® dans le cancer du pancréas et autorisation de l'AFSSAPS de débiter un essai clinique de Phase I.
- USA** - Signature de deux accords avec l'American Red Cross («ARC»), la plus importante banque de sang au monde: un accord de fourniture de globules rouges issus de donateurs américains et un accord de sous-traitance prévoyant la mise à disposition de locaux cGMP basés à Philadelphie.
- 2010**
- Europe** - Poursuite des trois études cliniques et recrutement du dernier patient de l'étude de Phase II dans le traitement avec GRASPA® des patients de plus de 55 ans atteints de LAL.
- USA** - Octroi par la FDA du statut ODD à GRASPA® dans le traitement de la LAL et signature d'un accord de collaboration R & D avec le MD Anderson Cancer Center de Houston afin de développer un test compagnon permettant de détecter les patients atteints de cancer qui pourraient être traités avec GRASPA®.
- 2011**
- Europe** - Recrutement du dernier patient dans la Phase I dans le cancer du pancréas et conclusion de deux accords clés: un accord de partenariat avec Teva pour commercialiser GRASPA® en Israël et un contrat de long terme de fourniture d'asparaginase avec le laboratoire pharmaceutique allemand medac GmbH (voir également la section 1.8 du Document de Référence 2016).
- 2012** - Gil Beyen, co-fondateur et directeur général de TiGenix pendant 12 ans, devient Président du Conseil de Surveillance en août. (voir également la section 4.1.1 du Document de Référence 2016)
- Europe** - obtention d'une aide de 7 millions d'euros dans le cadre du projet de recherche et développement TEDAC (voir la section 1.8.1 du Document de Référence 2016 pour les modalités de ce contrat);
- l'unité de production obtient le statut «Établissement Exploitant»; et
 - conclusion d'un accord clé de partenariat avec Orphan Europe (groupe Recordati) pour le développement et la commercialisation de GRASPA® en Europe (voir également la section 1.8 du Document de Référence 2016).
- 2013** - Introduction en bourse de la Société le 30 avril

2013, sur le compartiment C du marché réglementé NYSE Euronext Paris, par la levée de 17,7 millions d'euros (hors frais d'émission).

Europe - Octroi par l'Union Européenne du statut de médicament orphelin à eryaspase/GRASPA® dans la LAM;

- autorisation par l'ANSM de commencer une étude de Phase IIb dans la LAM; deux avis favorables sont rendus par le comité d'experts indépendants (Data Safety Monitoring Board ou «DSMB»): le premier quant à la poursuite de l'essai clinique en Phase III de eryaspase/GRASPA® chez l'adulte et l'enfant en rechute dans la LAL et le second quant à la poursuite de l'étude clinique de Phase IIb de eryaspase/GRASPA® dans la LAM.

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

2014 - Levée de 30 000 000 d'euros et entrée de nouveaux actionnaires.

Europe - Lancement d'une étude de Phase II dans le cancer du pancréas avec son produit eryaspase; - autorisation de plusieurs pays européens pour l'étude dans la LAM, permettant à Erytech d'élargir le recrutement de ses patients et obtention d'un deuxième avis positif du DSMB; - ajout d'un nouveau produit candidat «Affameurs de tumeurs», erymethionase, à son portefeuille oncologie; et - annonce des résultats de Phase III positifs pour son étude clinique avec eryaspase/GRASPA® dans le traitement de la LAL.

USA - Ouverture des principaux centres de recrutements de patients de l'étude de Phase I/II (Chicago, Duke, Columbus) et traitement des premiers patients; et - délivrance d'un nouveau brevet aux États-Unis dans le domaine de l'asparaginase.

2015 - Propriété intellectuelle: renforcement du portefeuille de brevets aux États-Unis avec deux nouveaux brevets délivrés et deux brevets bénéficiant de l'extension de leur durée de protection («Lysis/Resealing Process for Preparing Erythrocytes» et «Medicament for the Treatment of Cancer of the Pancreas») (voir section 1.7.1 du Document de Référence 2016);

- Délivrance d'avis positifs:

- deux avis positifs sur la tolérance du produit eryaspase pour la première cohorte de patients traités atteints de LAL dans l'étude de Phase I aux États-Unis et pour les trois premiers patients traités en combinaison avec Folfox dans l'étude de Phase II dans le cancer du pancréas (juin);

- deux avis positifs du DSMB pour son *Expanded Access Program* dans la LAL (mai) et sur la tolérance du produit eryaspase dans l'étude de Phase II sur le cancer du pancréas, suite au traitement des 24 premiers patients (juillet);

- Présentation des résultats:

- présentation des résultats complets de Phase III de GRASPA® dans la LAL et point sur la Phase IIb dans la LAM;

- présentation de données supplémentaires de l'étude pivot de Phase 2/3 avec GRASPA® en décembre (en complément de celles qui supportaient déjà le bénéfice potentiel de GRASPA® en combinaison avec une chimiothérapie dans le traitement de la LAL);

- soumission d'une demande d'AMM auprès de l'EMA pour GRASPA® pour le traitement de patients atteints de LAL en septembre;

- réalisation d'un placement privé en décembre d'environ 25,4 millions d'euros (hors frais d'émission) auprès d'investisseurs européens et américains.

2016

- Propriété intellectuelle:

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

- délivrance du brevet «*Medicament for the Treatment of Cancer of the Pancreas*» couvrant l'utilisation d'eryaspase (GRASPA®) pour le traitement du cancer du pancréas, a été délivré au Japon et en Corée du Sud (septembre);

- Étude de Phase II sur le cancer du pancréas;

- la Société a reçu du DSMB en janvier un avis positif sur le produit eryaspase dans l'étude de Phase II sur le cancer du pancréas, qui n'avait pas soulevé de problème de tolérance et d'innocuité;

- en septembre, la Société a annoncé avoir complété son processus de recrutement dans l'essai clinique de Phase II dans le cancer du pancréas;

- Étude de Phase II dans la LAM : le 29 août 2016, la Société a annoncé avoir complété, en Europe, le recrutement prévu des 123 patients de l'essai clinique de Phase IIb dans la LAM. La Société a annoncé anticiper de publier certains résultats préliminaires d'ici la fin 2017;

- Étude de Phase I dans la LAL aux États-Unis et demande d'AMM en Europe:

- traitement de la seconde cohorte de patients dans l'étude de Phase I aux États-Unis, la dose recommandée pour la Phase II devant ainsi être confirmée dans le courant de l'année 2017;

- en mai 2016, la Société a annoncé avoir reçu de l'EMA un délai supplémentaire de 3 mois dans le cadre de l'instruction de sa demande d'AMM;

- en novembre 2016, annonce du retrait de la demande européenne d'AMM pour GRASPA® dans la LAL, en vue d'une nouvelle soumission dans le courant du mois d'octobre 2017;

- Ouverture des bureaux aux États-Unis à Cambridge, MA, et finalisation du recrutement de l'équipe américaine spécialisée dans les développements cliniques (septembre);

- développement de deux nouveaux produits candidats erymethionase et eryminase, et uti-

lisation de la plateforme technologique ERYCAPS en immuno-oncologie et en thérapie par remplacement d'enzymes (novembre);

- signature d'un accord de collaboration avec Invetech, leader dans l'ingénierie d'équipements médicaux et les systèmes d'automatisation, afin de développer la capacité de croissance de sa plateforme d'encapsulation et de production ERYCAPS (novembre);
- réalisation d'un placement privé de 10 millions d'euros auprès d'investisseurs américains et européens (décembre).

2017

- Collaboration avec le *Fox Chase Cancer Center* pour avancer sa plateforme dans le domaine des maladies métaboliques rares;
- *présentation des résultats*: en mars, annonce des résultats positifs de Phase IIb pour l'étude clinique avec eryaspase/GRASPA® en combinaison avec une chimiothérapie dans le traitement du cancer métastatique du pancréas. Présentation des résultats complets au mois de septembre;
- réalisation d'un placement privé de 70,5 millions d'euros auprès d'investisseurs américains et européens (avril);
- en avril, annonce du lancement dans les pays nordiques (NOPHO) d'une étude de Phase II initiée par des chercheurs, avec eryaspase dans LAL; et
- en juillet, annonce d'une collaboration avec la *Queen's University* au Canada pour avancer son produit candidat eryminase dans le traitement de maladies métaboliques rares;
- en septembre, détermination de la dose recommandée pour une étude pivot de Phase III à partir de la Phase I aux États-Unis avec eryaspase dans le traitement en 1^{re} ligne chez les adultes atteints de la LAL;
- en octobre, discussions avec l'autorité de santé réglementaire aux États-Unis (la FDA) de ses futurs plans de développement dans le cancer du pancréas et anticipe de mener des discussions avec les autorités réglementaires en Europe d'ici la fin de l'année 2017.

1.1.3

Stratégie du Groupe

L'objectif de la Société est de devenir un leader en matière de développement, de production et de commercialisation de thérapies innovantes basées sur sa plateforme d'encapsulation de principes actifs dans des globules, ERYCAPS, pour traiter des formes rares de cancer et autres maladies orphelines. Les éléments clés de cette stratégie sont listés ci-après et seront mis en œuvre au rythme des résultats de développements précliniques ou cliniques et de l'obtention des financements nécessaires.

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

La Société a annoncé en mars 2017 des résultats préliminaires positifs de l'étude Phase IIb qu'elle a conduite pour le traitement en seconde ligne des patients atteints du cancer du pancréas et a présenté à l'occasion du Congrès

2017 de l'ESMO les résultats complets positifs de cet essai. La Société a mené des discussions avec la FDA en octobre 2017, et se prépare à lancer une étude clinique de Phase III dans le cancer du pancréas aux États-Unis dans le courant du 3^e trimestre 2018. Compte tenu des premiers éléments relatifs au design de cette étude, notamment le nombre potentiel de patients à recruter, la Société devra recourir à de nouvelles sources de financement. Celles-ci viendront en sus des financements obtenus en avril 2017 dans le cadre du placement privé et utilisés pour la réalisation, en cours, des travaux préparatoires en prévision de cette Phase III. La Société anticipe également de mener des discussions avec les autorités réglementaires en Europe d'ici la fin de l'année 2017.

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

En Europe, la Société a finalisé trois études cliniques dans la LAL, dont une étude de Phase II/III, chez des adultes et enfants atteints de la LAL en rechute et une étude de Phase II chez des patients atteints en première ligne de la LAL âgés de plus de 55 ans. La Société évalue le potentiel d'élargir la recommandation et l'utilisation d'eryaspase au traitement des patients atteints de la LAL en première ligne. Pour les patients adultes et pédiatriques en rechute atteints de LAL et les patients adultes et pédiatriques atteints de LAL avec une hypersensibilité à l'asparagine, la Société a l'intention, selon les résultats des études et des discussions en cours avec les autorités réglementaires, de soumettre à l'EMA une nouvelle demande d'AMM pour GRASPA en tant que traitement, en combinaison avec de la chimiothérapie, dans le courant du mois d'octobre 2017.

Les États-Unis représentent un marché quasiment équivalent à celui de l'Europe pour les indications visées par la Société et constitue pour eryaspase la poursuite naturelle de son développement. La Société y a initié le lancement de l'essai clinique de Phase I chez les patients adultes atteints de LAL en première ligne et a traité la seconde cohorte de patients en 2016. La Société a déterminé, en septembre, la dose recommandée et prévoit ensuite de discuter avec l'autorité de santé réglementaire aux États-Unis (la FDA) de ses futurs plans de développement dans cette indication.

• Poursuivre le développement d'eryaspase pour le traitement dans d'autres formes de tumeurs liquides et solides

La Société a complété le recrutement des patients prévus dans l'étude de Phase IIb pour le traitement de la LAM, en Europe, et anticipe de publier les résultats préliminaires d'ici la fin de l'année 2017. Dans l'hypothèse où ces résultats seraient positifs, la Société pourrait conduire une étude de Phase III Pivot et chercher à obtenir une autorisation réglementaire de mise sur le marché pour eryaspase dans la LAM.

La Société s'appuie sur les études déjà menées en Europe et s'appuiera aussi sur les autres études qui seront lancées aux États-Unis afin de conduire d'autres études cliniques et d'obtenir les autorisations réglementaires nécessaires pour eryaspase aux États-Unis et en Europe, pour le traitement d'autres formes de cancer, y compris certaines formes particulières de lymphomes et de tumeurs solides.

• Optimiser la plateforme ERYCAPS pour développer de nouveaux médicaments innovants ciblant

des formes rares de cancers et autres maladies orphelines

En plus de la L-asparaginase, le principe actif contenu dans eryaspase, la Société a pour objectif de renforcer le large champ d'application de sa plateforme ERYCAPS afin de développer de nouveaux produits candidats utilisant d'autres substances thérapeutiques. Sur la base de ses recherches précliniques, la Société a identifié deux autres enzymes, la méthionine- γ -lyase (MGL) et l'arginine déiminase (ADI), qui peuvent être encapsulées dans des globules rouges afin d'affamer les tumeurs. La Société prévoit de lancer d'ici la fin du 3^e trimestre 2018 une étude clinique de Phase I en Europe de son produit candidat erymethionase auprès de patients atteints de cancer, afin d'évaluer la sécurité d'administration de la MGL. La Société anticipe également de commencer, après la finalisation des études précliniques, les études cliniques de son produit candidat eryminase basé sur l'encapsulation de l'ADI dans les globules rouges.

La Société envisage aussi d'étendre son portefeuille de produits pour intégrer d'autres approches thérapeutiques que l'affaiblissement des tumeurs, comme la vaccination contre le cancer (produit candidat ERYMMUNE) et des traitements de substitution enzymatique (produit candidat ERYZYME). Pour soutenir cette stratégie, la Société a l'intention de poursuivre une politique soutenue de protection, au niveau mondial, de la propriété intellectuelle relative à sa plateforme technologique ERYCAPS et des produits candidats en résultant.

• Examiner les opportunités d'accords de collaboration et d'octroi de licence

La Société cherchera à maximiser la valeur de sa plateforme technologique propriétaire grâce à la combinaison

d'un développement en interne et de la mise en place de partenariats dans la recherche et développement et de la commercialisation dûment sélectionné. Dans certains cas, la Société pourra décider de continuer les activités de recherche et de développement et de commercialisation par le renforcement de ses capacités en interne, et dans les cas où cela sera plus opportun, elle évaluera et poursuivra des accords de collaboration avec des tiers pour le développement et la commercialisation de ses produits candidats pour des indications et territoires spécifiques.

À cet égard, ERYTECH a conclu deux accords de partenariats majeurs pour la commercialisation, en cas d'AMM en Europe, de GRASPA® dans 38 pays européens avec Orphan Europe (Groupe Recordati) et en Israël avec Teva. Ces deux partenaires disposent de capacités commerciales reconnues et pourront promouvoir efficacement GRASPA® sur leurs territoires respectifs (voir section 1.8 du Document de Référence 2016).

Aux États-Unis, si ses produits candidats obtiennent l'AMM, la Société conservera tous les droits de commercialisation et évaluera plusieurs stratégies de commercialisation pour chaque produit candidat. Ces stratégies pourraient consister en un développement interne, une force de vente ciblée aux États-Unis ou la conclusion des collaborations avec des tiers pour la distribution et la commercialisation des produits approuvés.

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

1.2

ERYCAPS, UNE PLATEFORME TECHNOLOGIQUE PERMETTANT DE CIBLER DE MULTIPLES INDICATIONS

ERYCAPS, la technologie propriétaire d'ERYTECH repose sur l'encapsulation de substances thérapeutiques dans les globules rouges, également appelés érythrocytes. Cette technologie d'encapsulation dans les globules rouges présente de nombreux avantages par rapport à d'autres techniques d'administration. La Société a identifié plusieurs substances thérapeutiques pouvant être encapsulées dans les globules rouges et susceptibles d'affamer les tumeurs : la L-asparaginase, la méthioninase (MGL) et l'arginine-déiminase (ADI). La produit phare de la Société, eryaspase, consiste ainsi en l'encapsulation de la L-asparaginase dans les globules rouges grâce à la technologie ERYCAPS. La Société explore également, via respectivement ses produits candidats erymethionase et eryminase, le potentiel thérapeutique de l'encapsulation de MGL et d'ADI.

1.2.1

L'encapsulation d'agents thérapeutiques dans les globules rouges

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

1.2.1.1 Les globules rouges comme vecteurs d'agents thérapeutiques

La technologie d'ERYTECH permet de transformer le globule rouge en un bioréacteur cellulaire. Le globule rouge a, en effet, la propriété naturelle de pouvoir absorber certains

acides aminés circulant librement dans le sang. L'enzyme thérapeutique encapsulé dans le globule rouge peut ainsi interagir et dégrader l'acide aminé visé.

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

- l'administration des globules rouges est totalement maîtrisée et contrôlée par le personnel hospitalier ;
- les globules rouges représentent un véhicule biocompatible, d'une durée de demi-vie dans l'organisme d'environ un mois et dont l'élimination par les cellules du système réticuloendothéliale est bien connue ; et
- la membrane du globule rouge protège son contenu du milieu extérieur, c'est-à-dire l'organisme, de la toxicité directe du principe actif, et vice versa. Ainsi, la molécule encapsulée est protégée des réactions de défense du corps ou des interactions avec celui-ci qui peuvent conduire à son inactivation, à sa dégradation ou à son élimination rapide et le corps est protégé des agressions du contenu, résultant ainsi en une diminution des effets secondaires.

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

Par ailleurs, sur la base des études précliniques et de la première expérience clinique de la Société dans la sphère de l'hémo-oncologie, la Société estime qu'une variété d'autres molécules thérapeutiques que la L-asparaginase, notamment la MGL et l'ADI, peuvent être encapsulées dans des globules rouges afin d'affamer les cellules cancéreuses, à la fois dans le cas de cancers du sang ou de tumeurs solides (voir la section 1.2.2.2 du Document de Référence 2016, «Autres produits candidats développés grâce à la plateforme ERYCAPS»).

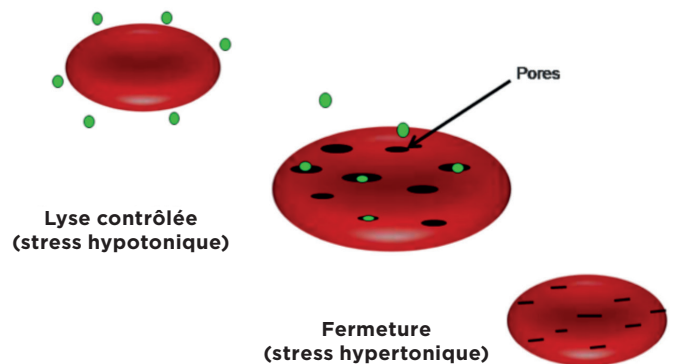
1.2.1.2 Procédé d'encapsulation

La plateforme ERYCAPS utilise la technologie propriétaire de la Société pour piéger des principes actifs à l'intérieur de globules rouges grâce aux principes de lyse hypotonique réversible et de choc hypertonique. Pour permettre aux composés thérapeutiques d'entrer dans les globules rouges, ces derniers sont soumis à un milieu à faibles forces ioniques (en milieu hypotonique), causant un gonflement et une dilatation des pores de la membrane cellulaire afin d'atteindre un volume critique où la membrane est distendue au point de devenir perméable aux macromolécules. Des pores se forment à la surface de la membrane permettant le passage de molécules à l'intérieur de l'érythrocyte. Dès que le niveau de concentration de molécules souhaité est atteint à l'intérieur des globules rouges, ces derniers sont plongés dans une solution hypertonique afin de restaurer leur isotonicité. Cette procédure entraîne l'eau en dehors de la cellule ainsi que la fermeture des pores, rendant ainsi la membrane imperméable aux macromolécules. Seule une perméabilité aux très petits éléments (de moins de 500 kDaltons) est maintenue. La molécule est alors définitivement encapsulée.

La capacité pour un globule rouge de se dilater, connue sous le terme de fragilité osmotique, n'est pas uniforme et varie selon les lots de globules rouges. Quand la So-

ciété reçoit un lot de globules rouges d'une banque du sang, elle identifie les paramètres hématologiques clés, notamment la fragilité osmotique de l'échantillon sanguin. Selon la fragilité osmotique mesurée, la Société est en mesure de calculer le degré spécifique de pression osmotique à appliquer afin d'obtenir le niveau souhaité de concentration de substances actives devant être encapsulées, ce qui lui assure que des niveaux quantifiables de substances actives peuvent être capturés dans chaque lot. Cette procédure lui permet de réduire les variations dans le niveau de substances actives dans chaque lot de production.

Figure 1. Principe du procédé d'encapsulation



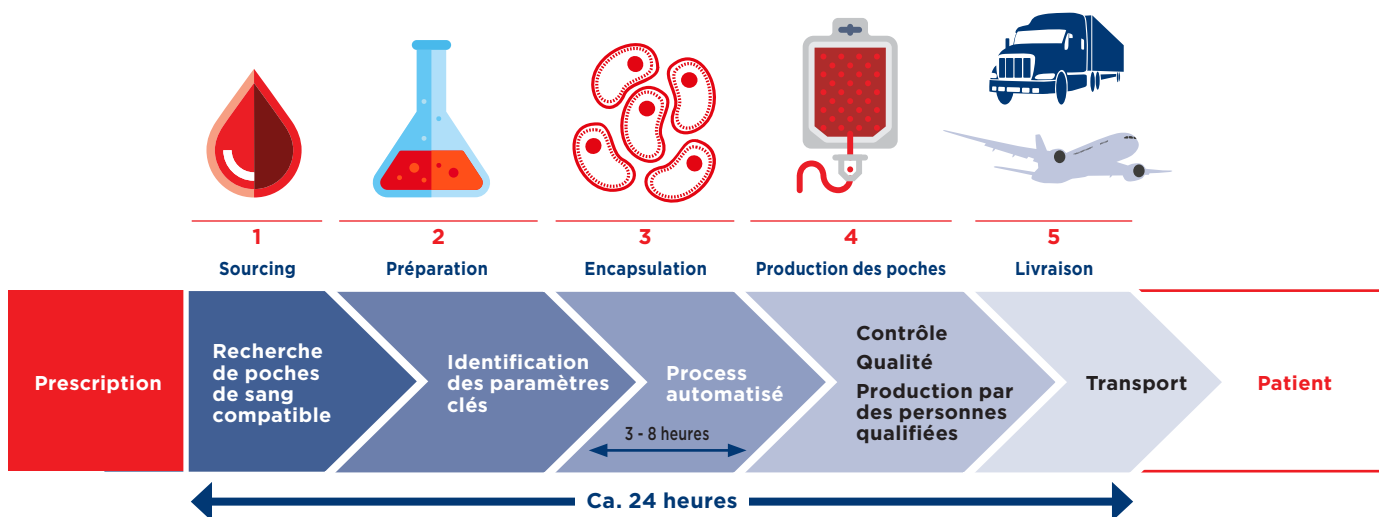
La fragilité osmotique d'un échantillon de globules rouges à l'autre est variable. Ainsi la capacité de distension de la membrane et donc la capacité d'encapsulation est variable. Toutefois, la variation de la fragilité osmotique peut être compensée par les paramètres de lyse hypotonique. Ainsi les variations sur la quantité de produit encapsulée sont réduites. C'est le cœur du brevet procédé d'ERYTECH. La technologie d'encapsulation d'ERYTECH est par ailleurs protégée internationalement par 13 familles de brevets (voir la section 1.7 du Document de Référence 2016).

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

Ce processus industriel présente des avantages concurrentiels majeurs :

- **sa rapidité** : entièrement automatisée, la préparation du produit nécessite seulement 3 heures ;
- **sa stabilité** : 72 heures (à une température de 2-8 °C) et 6 heures (à température ambiante). Cela permet au personnel hospitalier de procéder aux transfusions sanguines nécessaires au meilleur moment et de garder le contrôle de la procédure d'administration du traitement. Sur la base des études de stabilité que la Société

Graphique 1. Un procédé d'encapsulation automatisé et industrialisé



Source : Société

- a réalisées, elle estime être en mesure de rallonger la durée de conservation d'eryaspase à au moins 5 jours ;
- **sa durée** : les globules rouges sont des vecteurs biocompatibles qui ont une durée de demi-vie dans le corps d'environ un mois. Cette durée de vie, associée à la protection de la membrane cellulaire permet aux substances thérapeutiques encapsulées de se maintenir plus longtemps dans le corps, augmentant ainsi la durée de l'activité thérapeutique et de l'efficacité potentielle en cas d'administration à faible dosage et avec moins d'injections. Dans le cas de la L-asparaginase, il a été démontré que l'encapsulation permet de rallonger la demi-vie de la L-asparaginase sous forme libre d'une période allant de un à environ trente jours, ce qui devrait réduire le nombre d'injections nécessaires dans le cadre du traitement ainsi que le dosage global ;
 - **sa reproductibilité** : des érythrocytes chargés sont produits à qualité constante, quelle que soit la caractéristique initiale et l'origine des globules rouges utilisés. Différentes étapes de contrôle permettent de s'assurer de la qualité du produit avant libération par le Pharmacien Responsable ;
 - **sa sécurité** : approvisionnement de globule rouge de qualité transfusionnelle auprès de banques de sang opérant selon les plus hauts standards de qualité et processus de contrôle qualité renforcé à chaque étape de production ;
 - **son application élargie** : ERYTECH Pharma estime qu'une variété d'autres molécules thérapeutiques pourrait être encapsulée dans des globules rouges et entraîner ainsi une affaiblissement des tumeurs, à la fois pour les cancers du sang et les tumeurs solides, ce qui permettrait de développer l'immunothérapie cancéreuse et les thérapies d'enzymes de remplacement.

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

La Société a utilisé sa plateforme ERYCAPS pour développer un pipeline de produits candidats pour traiter des

formes rares de cancer et autres maladies orphelines. Le tableau reproduit à la page suivante présente le pipeline de produits candidats de la Société.

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

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

Eryaspase/GRASPA® consiste en une L-asparaginase encapsulée dans un globule rouge. L'encapsulation permet à la L-asparaginase de détruire l'asparagine à l'intérieur du globule rouge, tout en évitant les réactions allergiques et en réduisant les autres effets secondaires. Eryaspase/GRASPA® offre une efficacité thérapeutique prolongée et un profil de tolérance considérablement amélioré, permettant de traiter les patients fragiles.

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

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

Eryaspase/GRASPA® consiste en l'encapsulation de l'enzyme L-asparaginase. La membrane du globule rouge protège la L-asparaginase des anticorps présents dans le sang du patient et qui seraient susceptibles de diminuer sensiblement voire de neutraliser complètement l'activité enzymatique ou d'entraîner une réaction d'hypersensibilité. De ce fait, la L-asparaginase demeure active au sein du globule rouge sans susciter de réactions immunitaires ou allergiques chez le patient. Les globules rouges sont des véhicules biocompatibles, d'une durée de demi-vie dans l'organisme d'environ un mois. Cette demi-vie, cou-

Mode d'action	Candidat médicamenteux / Programme	Substance	Indication	Disco.	Pré-clinique	Phase 1	Phase 2	Phase 2b	Phase 3 / Pivot	Soumission AMM	Statuts / Prochaines étapes	Droits commerciaux	
Métabolisme du cancer, affaiblissement des tumeurs			Cancer du Pancréas								<ul style="list-style-type: none"> • UE P2b : Résultats positifs publiés Mars 2017. Résultats complets présentés en septembre 2017. • Prochaines étapes (US & EU) : Rencontres avec la FDA en octobre 2017 et l'EMA pour présentation des résultats et du design de la P3 aux US et UE. Lancement de la P3 dans le courant du 3^e trimestre 2018. 		
		eryaspase (GRASPA®)	LAL								<ul style="list-style-type: none"> • UE : resoumission de l'AMM prévue dans le courant du mois d'octobre 2017. • US : atteinte de la dose recommandée pour la P2 en septembre 2017. Lancement de la P3 envisagée d'ici la fin du 3^e trimestre 2018, en 1^{re} ligne. 	 (Initialement dans la LAL uniquement) 	
			LAM									<ul style="list-style-type: none"> • UE : recrutement de la P2 complété. Résultats préliminaires attendus d'ici la fin 2017. 	
ERT			Tumeurs solides								<ul style="list-style-type: none"> • Poursuite des études pré-cliniques • Lancement des études de P1, prévu en 2018. 		
		erymethionase	Tumeurs solides								<ul style="list-style-type: none"> • Préparation du lancement de l'étude de Phase 1 d'ici la fin du 3^e trimestre 2018. 		
		eryminase	Tumeurs solides								<ul style="list-style-type: none"> • Développement pré-clinique en cours. 		
		ERYZYME	Enzymes thérapeutiques	Maladies métaboliques								<ul style="list-style-type: none"> • Poursuite des études pré-cliniques de Preuve de concept. 	
		ERYMUNE	Antigènes tumoraux	TBC								<ul style="list-style-type: none"> • Poursuite des études pré-cliniques de Preuve de concept d'ici la fin 2017. 	

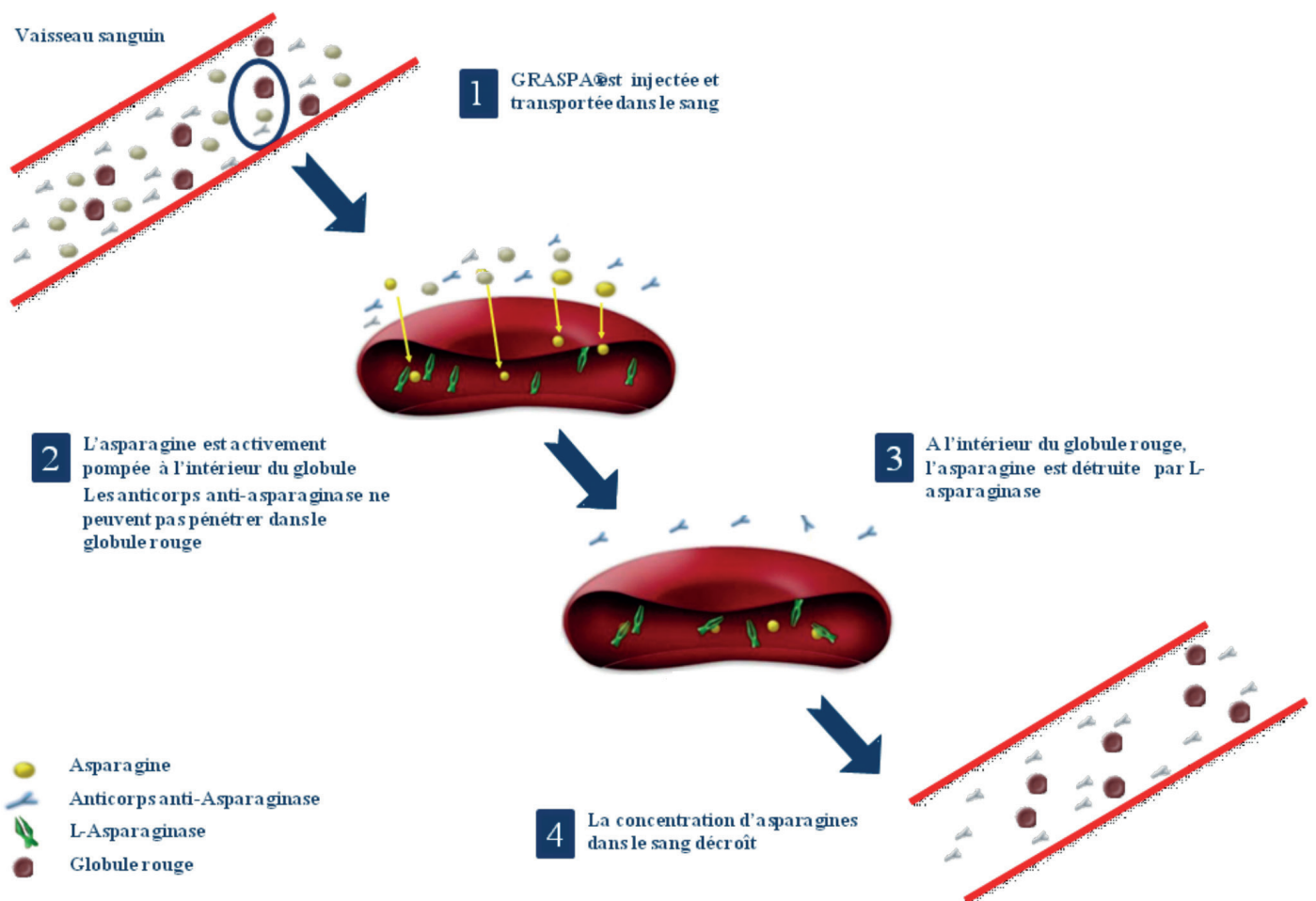
plée avec la protection de la membrane cellulaire, permet aux substances actives thérapeutiques qui ont été encapsulées dans la cellule de rester plus longtemps dans l'organisme, augmentant ainsi la durée de leur effet thérapeutique et leur efficacité potentielle avec des dosages réduits et moins d'injections.

L'encapsulation de la L-asparaginase permet (i) d'améliorer de manière importante le profil de tolérance du médicament et (ii) de préserver l'efficacité thérapeutique de l'enzyme sur une durée longue par rapport à l'administration directe de celle-ci au patient. Pour cette raison, eryaspase/GRASPA® pourra être administré aux patients fragiles qui ne peuvent recevoir les formes actuelles de

L-asparaginase et offrir à tous les patients un traitement efficace avec moins d'injections et moins d'effets secondaires.

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

Figure 2. Eryaspase - Mode d'action



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

1.2.2.2 Autres produits candidats développés grâce à la plateforme ERYCAPS

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

La démonstration de l'efficacité de la technologie pour affamer les tumeurs a principalement été réalisée avec la L-asparaginase mais il est possible d'encapsuler au sein du globule rouge d'autres enzymes affameurs, comme la méthioninase (MGL) et l'arginine-déiminase (ADI). Dans le programme TEDAC (voir section 1.3.3.1.2 de l'Actualisation du Document de Référence 2016), la Société développe en tant que nouveaux produits candidats, erymethionase et eryminase, utilisant respectivement la MGL et l'ADI.

De plus, la plateforme technologique d'ERYTECH est polyvalente pour encapsuler d'autres enzymes et molécules, et ouvre par exemple des possibilités pour développer

des vaccins contre le cancer et des traitements de substitution enzymatique.

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

1.3

INDICATIONS CIBLÉES PAR LA SOCIÉTÉ ET PRINCIPAUX DÉVELOPPEMENTS

Depuis 2006, ERYTECH a complété cinq essais cliniques, dont deux dans le cancer du pancréas et trois dans la LAL, pour établir l'efficacité et la sécurité d'emploi de

eryaspase/GRASPA® chez plus de 320 patients. Par ailleurs ERYTECH conduit actuellement 4 autres essais cliniques dans les leucémies aiguës (LAL et LAM).

DÉTAIL DES ÉTUDES CLINIQUES COMPLÉTÉES AVEC ERYASPASE

Stade clinique	Référence	# de Patients*	Age	Indication	Critères d'évaluation principaux	Dose	Zone	Design
Cancer du Pancréas								
IIb	GRASPANC 2013-03	141	18+	Seconde ligne	Efficacité (PFS ou Survie globale) d'eryaspase chez les patients avec une expression faible d'ASNS	100 U/kg	UE	Randomisée, Ouverte, Bras contrôle
I	GRASPANC 2008-02	12	18+	Seconde ligne	Détermination de la dose maximum tolérée (MTD) et recommandation de la dose pour la P2	25 / 50 / 100 / 150 U/kg	UE	Non-randomisée, Ouverte
Leucémie Aiguë Lymphoblastique								
PII/III	GRASPALL 2009-06	80	1 à 55	Rechute/ Réfractaire	Durée moyenne de l'activité d'ASNase (jours) > 100 U/L Incidence des réactions allergiques (Phase d'induction)	150 U/kg	UE	Randomisée, Ouverte
PIIa	GRAALL SA2-2008	30	55+	Première ligne	Efficacité et innocuité d'eryaspase en combinaison et détermination de la MTD chez les patients âgés	50 / 100 / 150 U/kg	UE	Non-randomisée, Ouverte
PI/II	GRASPALL 2005-01	24	1 à 55	Rechute/ Réfractaire	Détermination de la MTD et de la dose recommandée pour la PII	50 / 100 / 150 U/kg	UE	Randomisée, Ouverte

(suite du tableau page suivante)

DÉTAIL DES ÉTUDES CLINIQUES EN COURS AVEC ERYASPASE

Stade clinique	Référence	# de Patients*	Age	Indication	Critères d'évaluation principaux	Dose	Zone	Design
Leucémie Aiguë Lymphoblastique								
PII	NOPHO	30	1 à 45	Première ligne post PEG-asparaginase	PK / PD, Innocuité et Immunogénicité	150 U/kg	UE	Un seul groupe, Ouverte
PI/II	GRASPALL 2012-09	12 à 18	18+	Première ligne	Détermination de la MTD et de la dose recommandée pour la P2	50 / 100 / 150 / 200 U/kg	US	Non-randomisée, Ouverte
PI	GRASPALL 2012-10-EAP	17	Jusqu'à 55	En risque, toutes lignes	Innocuité d'eryaspase en combinaison avec plusieurs chimiothérapies (Phase d'induction)	150 U/kg	UE	Non-randomisée, Ouverte
Leucémie Aiguë Myéloblastique								
PIIb	ENFORCE-1	123	65 à 85	Première ligne	Survie globale	100 IU/kg	UE	Multicentrique, Ouverte, Randomisée, Bras contrôle

La L-asparaginase comme agent thérapeutique

Les indications d'eryaspase (cancer du pancréas, LAL, LAM et lymphome non hodgkinien), le produit phare de la Société, s'appuient sur l'encapsulation de la L-asparaginase dans les globules rouges.

Historique de la L-asparaginase

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

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

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

Dans la LAL, l'introduction de la L-asparaginase dans le traitement standard remonte aux années 1970. Son utilisation a révolutionné les protocoles pédiatriques en améliorant les taux de rémission complète et la durée de celle-ci. Elle bénéficie d'un recul thérapeutique important tant sur son efficacité que sur sa tolérance³.

Progressivement la L-asparaginase s'est établie comme un pilier de la chimiothérapie anti-leucémique. Les clini-

ciens la placent au cœur de la thérapie au côté d'autres molécules cytotoxiques et ont étendu son usage aux jeunes adultes et adultes pouvant supporter cette thérapie.

L'objectif des cliniciens est de mettre le patient en rémission complète de sa maladie (c'est-à-dire avec disparition des cellules tumorales) le plus longtemps possible. Leurs pratiques cliniques actuelles sont basées sur des schémas d'intense utilisation de la L-asparaginase (plus de doses, le plus tôt et le plus longtemps possible). En effet, il a été démontré que plus la durée de privation en asparagine est longue, plus les chances de rémission complète et de son maintien augmentent et demeurent durable⁴.

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

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

De plus, des expérimentations in vitro ont démontré l'efficacité de la L-asparaginase sur plus de 60% de plusieurs échantillons biologiques de différents sous-types de LAM (M0, M1, M4 and M5), comparables aux résultats obtenus sur des échantillons biologiques de LAL. On estime qu'environ 50 %-70 % des patients pourraient être répondeurs à un traitement L-asparaginase⁶.

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

⁴ Silverman Et Al. Blood 2001

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

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

Il a été démontré que l'asparagine est également un nutriment essentiel pour plusieurs autres types de cancers. En partenariat avec le *MD Anderson Cancer Center* (Houston, USA), un des hôpitaux le plus reconnus au monde pour le traitement du cancer, ERYTECH a analysé différents types de tumeurs solides et a identifié que l'asparaginase pourrait efficacement permettre de combattre des tumeurs solides et certaines formes de lymphomes.

Limites de l'administration directe d'asparaginase

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

Les autres patients, principalement les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL, reçoivent un traitement à base de L-asparaginase qui leur permet d'obtenir une rémission de la maladie et améliore leur survie. Néanmoins, l'utilisation de la L-asparaginase chez ces patients peut également provoquer des effets secondaires graves et sévères tels que :

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

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

Les différentes formes d'Asparaginase et leurs marchés

ERYTECH estime que le marché actuel des différentes formes d'asparaginase est d'environ 400 millions de dollars⁷ au niveau mondial même si ces différentes formes de traitements ne ciblent réellement qu'un nombre réduit de patients atteints de leucémie aigüe. ERYTECH estime

⁶ Okada Et Al., Br J Haematology, 2003, L-Asparaginase Sensitivity And Asparagine Synthetase Expression In Primary Tumor Cells From AML Patients Willy Berlier.

⁷ Source : Résultats financiers de Jazz Pharmaceuticals et Estimations de la Société, 2017.

qu'un nombre important de patients supplémentaires pourrait bénéficier d'un traitement perfectionné à base de L-asparaginase. Le marché potentiel des autres patients, incluant les patients adultes et seniors atteints de LAL et tous les patients atteints de LAM, n'est pas exploité et pourrait représenter plus d'un milliard d'euros.

La L-asparaginase est actuellement disponible sous quatre formes (L-asparaginase native, L-asparaginase recombinante, PEG-asparaginase et L-asparaginase dérivée d'*Erwinia chrysanthemi*), décrites ci-après. À la connaissance de la Société, de nouvelles formes d'asparaginase sont en cours de développement : une forme pegylée développée par Medac et actuellement en Phase II/III et une forme pegylée d'Erwinase développée par Jazz Pharmaceuticals mais dont le développement clinique est actuellement suspendu.

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

• L-asparaginase native

L'introduction et la commercialisation de la L-asparaginase native (Kidrolase®, Leunase® ou asparaginase medac®) dans le traitement standard des LAL de l'enfant, puis de l'adulte, remonte aux années 1970. Cette L-asparaginase est purifiée à partir de la bactérie *E. coli*.

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

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

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

• L-asparaginase recombinante

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

• PEG-asparaginase

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

⁸ Borghorst Et Al., Pediatric Hematology And Oncology, 2012.

La PEG-asparaginase est classiquement administrée chez les patients ayant présenté une réaction allergique avec la L-asparaginase native. Dans certains pays (États-Unis, Royaume-Uni), elle s'est quasiment totalement substituée à la L-asparaginase native chez l'enfant. Dans la pratique, l'incorporation de la PEG-asparaginase dans des chimiothérapies chez l'adulte est encore peu fréquente du fait des effets secondaires redoutés par les cliniciens.

La seule forme de PEG-asparaginase autorisée sur le marché est l'Oncaspar®. Ce médicament injectable est enregistré aux États-Unis, et a reçu un enregistrement pour une utilisation dans l'Union Européenne en janvier 2016.

ERYTECH estime qu'environ un tiers des ventes actuelles de L-asparaginase sont liées à l'usage de la PEG-asparaginase. Le montant des ventes mondiales de l'Oncaspar® s'élevaient à plus de 200 millions de dollars⁹ pour l'année 2016.

• L-asparaginase dérivée d'*Erwinia chrysanthemi*

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

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

Ce produit est positionné en traitement de deuxième intention en cas de réactions d'hypersensibilité avec la L-asparaginase dérivée d'*E. coli* (soit la forme native soit la forme pegylée).

Le marché de la L-asparaginase a connu quatre transactions majeures, finalisées, qui s'inscrivent dans une tendance plus générale témoignant de l'intérêt des groupes pharmaceutiques pour les maladies rares et orphelines. ERYTECH estime que ces opérations se sont effectuées sur la base de valorisations particulièrement attractives¹⁰.

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

- i. Blinatumomab, développé par la société Amgen et actuellement commercialisé sur le marché aux États-Unis et en Europe pour les patients adultes et pédiatriques atteints de la LAL de lignée B en rechute ou réfractaires aux traitements existants. Ce produit est également en Phase III pour les populations adultes en première intention (*first line*). Blinatumomab a complété une Phase II pour le traitement des patients souffrant de lymphome de type « *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* »
- ii. Inotuzumab ozogamicin, développé par Pfizer, qui a reçu le statut de médicament orphelin en 2013, aux États-Unis puis en Europe, ainsi que le statut de traitement de rupture en 2015, aux États-Unis, dans le traite-

ment des patients atteints de la LAL. Le produit candidat est actuellement en cours de revue réglementaire en Europe et aux USA pour une utilisation chez les patients atteints de LAL en rechute ou réfractaires aux traitements existants (en traitement de première et de seconde ligne).

- iii. Marquibo®, une nouvelle formulation de Vincristine, développée par la société américaine Talon Therapeutics a été approuvé aux États-Unis en 2012. Talon a été racheté par Spectrum Pharmaceuticals en 2013.
- iv. Des nouvelles approches sur base de Cellules T modifiées en développement par des sociétés comme Juno Therapeutics et Novartis ont montré des résultats prometteurs de Phase I.

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

1.3.1

Le cancer du pancréas

1.3.1.1 Principales données sur la maladie

Chaque année, environ 150 000¹¹ nouveaux cas de cancer du pancréas sont déclarés en Europe et aux États-Unis. Le cancer du pancréas est une forme particulièrement grave de cancer avec un taux de survie à 5 ans de moins de 10%, et figure parmi les cancers qui croissent le plus rapidement.

Selon l'*American Cancer Society*, le cancer du pancréas serait la quatrième¹² forme la plus mortelle de cancer aux États-Unis en 2017. Suivant une étude publiée dans le journal scientifique *Cancer Research*¹³, à horizon 2030, le cancer du pancréas deviendra la seconde forme de cancer la plus mortelle, devant le cancer du côlon et le cancer du sein. Le tableau suivant (Figure 3) met en avant les estimations du nombre de cas de cancer et de décès aux États-Unis en 2017 et en 2030 dans diverses formes de tumeurs solides, ainsi que le taux de survie à 5 ans pour les années 2006 à 2012.

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

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

⁹ Baxalta / Shire Résultats Annuels 2016.

¹⁰ Acquisition de Baxalta par Shire en 2016 ; acquisition de EUSA par Jazz Pharmaceuticals en 2012 ; acquisition de l'activité médicament de spécialités d'Enzon par Sigma Tau et acquisition de OPi par EUSA en 2007.

¹¹ Seer Cancer Statistics, 2016 / WHO, 2012.

¹² American Cancer Society, Cancer Facts & Figures, 2017.

¹³ "Projecting Cancer Incidence And Deaths To 2030: The Unexpected Burden Of Thyroid, Liver, And Pancreas Cancers In The United States", 10.1158/0008-5472.Can-14-0155 Published May 2014.

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

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

* Taux de survie à 5 ans pour les femmes uniquement

** Taux de survie à 5 ans pour les hommes uniquement

Source : *Cancer Research*

Étude de Phase IIb

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

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

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

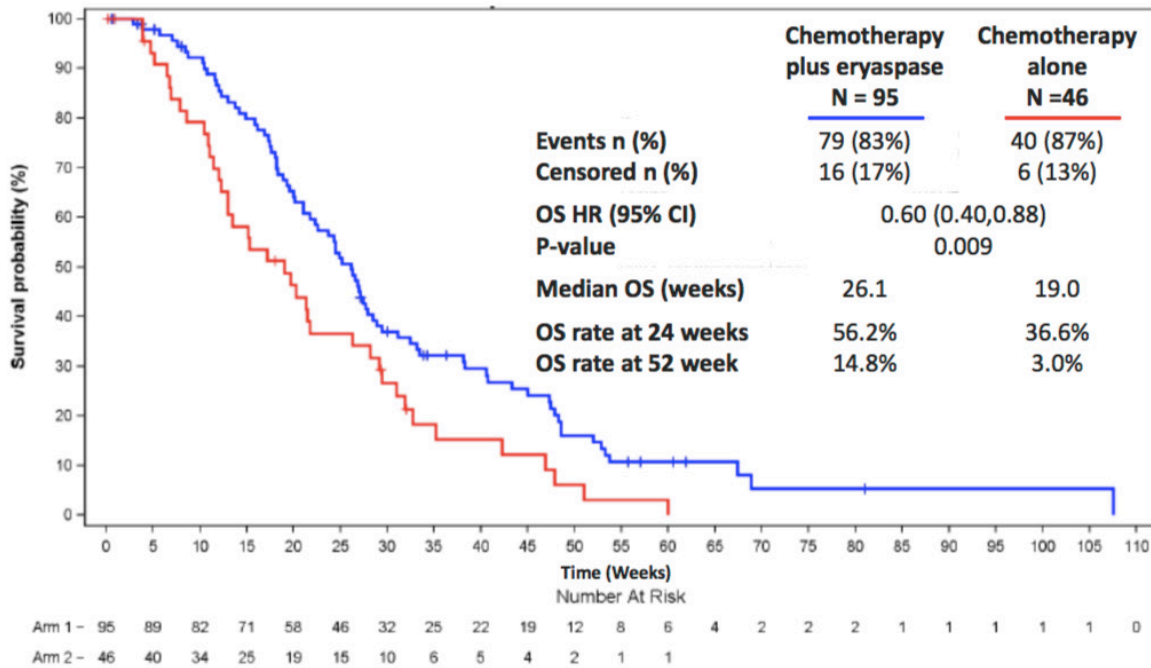
La Société a annoncé dans son communiqué de presse du 27 mars 2017 des résultats positifs satisfaisant ses deux principaux critères d'évaluation prédéterminés, en montrant des progrès significatifs à la fois en termes de survie sans progression (PFS) et de survie globale (OS) chez les patients traités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

La Société a également découvert à l'issue de cette étude que le niveau d'expression d'ASNS chez les patients, ne préjugait pas de l'efficacité du traitement. En effet, les premiers résultats ne semblent pas indiquer que les patients avec une expression d'ASNS faible ou nulle répondent plus favorablement au traitement que les patients avec des niveaux réguliers ou élevés d'ASNS. Cependant, l'ASNS semble être un facteur de pronostic: le pronostic semble plus grave chez les patients présentant des niveaux élevés de cette enzyme, que les patients avec une expression de cette enzyme régulière, faible ou nulle. Sur la base de ces découvertes, la Société anticipe de mener les essais cliniques sur l'ensemble de la population, indépendamment du niveau d'expression d'ASNS.

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

L'étude a rempli ses objectifs principaux en termes de survie globale (OS) et de survie sans progression (PFS) avec un Rapport des Risques Instantanés (« Hazard Ratio » ou HR) inférieur à 0,85 chez les patients présentant une expression d'asparagine synthétase faible ou nulle (ASNS 0/1), qui représentent environ 70% de la population de l'étude, et a démontré des progrès statistiquement significatifs en termes de OS et PFS chez la totalité de la population de l'étude. Les analyses de sensibilité et les évaluations en sous-groupes associées indiquent un bénéfice thérapeutique constant avec eryaspase dans toutes les populations traitées.

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



Principaux résultats de l'étude :

- Critères d'évaluation principaux :
 - HR de 0,65 pour la OS et de 0,72 pour la PFS dans la population de patients ASNS 0/1
- Amélioration statistiquement significative de la OS et de la PFS pour la totalité de la population de l'étude :
 - HR de 0,60 pour la OS (IC à 95% : 0,40, 0,88) (p = 0,009)
 - OS médiane de 26,1 semaines (IC à 95% : 21,0, 28,4) dans le bras de traitement eryaspase contre 19,0 semaines (IC à 95% : 12,3, 26,3) dans le groupe recevant le traitement standard
 - Survie à 1 an de 14,8% contre 3,0%, respectivement
 - HR de 0,59 pour la PFS (IC à 95% : 0,40, 0,89) (p = 0,011)
 - PFS médiane de 8,6 semaines (IC à 95% : 7,6, 14,6) dans le bras de traitement eryaspase contre 7,0 semaines (IC à 95% : 6,1, 7,6) dans le groupe recevant le traitement standard
 - 16,9% des patients sans progression de la maladie à 24 semaines contre 5,8%, respectivement
- Amélioration du taux de réponse objective (TRO) et du taux de contrôle de la maladie (TCM) pour la totalité de la population de patients :
 - TRO de 11,6% dans le bras de traitement eryaspase contre 6,5% dans le groupe recevant le traitement standard
 - TCM de 47,4% dans le bras de traitement eryaspase contre 23,9% dans le groupe recevant le traitement standard
- Les patients présentant des tumeurs avec un taux d'expression de l'ASNS élevé (ASNS 2/3) avaient un pronostic plus sombre, mais ont également présenté un meilleur bénéfice thérapeutique relatif :
 - HR de 0,45 pour la OS et de 0,38 pour la PFS
 - TCM de 51,7% dans le bras de traitement eryaspase contre 7,1% dans le groupe recevant le traitement standard
- Le profil de sécurité était similaire dans les deux bras de traitements :
 - Le pourcentage de patients avec au moins un effet indésirable (AE) de grade 3 ou 4 était de 77% dans le bras de traitement eryaspase contre 86% dans le

bras contrôle. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 le plus souvent rencontrés étaient : augmentation de la gamma glutamyl transférase (17% contre 25%), neutropénie (13% contre 11%), dégradation de l'état de santé général (13% contre 2%), and thrombocytopénie (10% contre 7%), respectivement.

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

Étude de Phase I

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

1.3.1.3. Prochaines étapes

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

La Société a mené des discussions avec les autorités

réglementaires aux États-Unis en octobre 2017 et anticipe de mener des discussions avec les autorités réglementaires en Europe, notamment concernant le projet d'étude clinique de Phase III que la Société pourrait initier dans le courant du 3^e trimestre 2018. La Société a également conduit des études précliniques afin d'évaluer la compatibilité avec d'autres composés utilisés dans le traitement du cancer du pancréas.

1.3.2 Les leucémies aigües

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

La leucémie aigüe (LA) est caractérisée par une prolifération rapide de cellules anormales de la moelle osseuse et nécessite un traitement urgent. La leucémie chronique (LC) a une prolifération lente avec une tolérance clinique des cellules cancéreuses et avec une évolution qui peut se faire sur des mois à des années.

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

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

1.3.2.1 La leucémie aigüe lymphoblastique

1.3.2.1.1. Principales caractéristiques de la maladie

La LAL est une forme de cancer du sang qui affecte les cellules lymphoïdes progénitrices. Les patients souffrant de la LAL présentent un excès de cellules issues de souche lymphoïde telles que les lymphoblastes, les cellules B, les cellules T et les cellules NK (natural killer). Selon les estimations de l'*American Cancer Society*, 5 970¹⁵ nouveaux cas seraient diagnostiqués aux États-Unis en 2017 et au moins autant en Europe selon les estimations de la Société, soit une incidence ajustée par l'âge estimée à environ 2 nouveaux cas par an sur 100 000 personnes¹⁶.

De même selon l'*American Cancer Society*, la LAL serait à l'origine de 1 440 décès en 2017.

La majorité des patients atteints de LAL sont des enfants. Le reste des patients atteints de LAL se répartit de manière équilibrée entre adultes (18-55 ans) et seniors (> 55 ans).

Les taux de survie à 5 ans dans la LAL varient considérablement entre les sujets jeunes (enfants et jeunes adultes), qui obtiennent aujourd'hui une survie à 5 ans d'environ 90%¹⁷, et les sujets plus âgés (adultes et seniors), pour lesquels la survie à 5 ans est faible (15 à 30 %).

1.3.2.1.2. Les standards de traitement

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

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

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

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

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

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

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

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

L'analyse des données de l'essai clinique GRASPIVOTALL, après un an de suivi, montre que l'étude atteint ses objectifs primaires de manière convaincante et ses objectifs

¹⁴ Source : American Cancer Society, RARE Cancer Europe 2016.

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

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

¹⁷ Source : Cancer Statistics Review 1975-2005.

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.

Les objectifs primaires atteints sont les suivants :

- **Réduction statistiquement significative des réactions allergiques:** aucun des 26 (0%) patients traités au GRASPA® n'a eu de réaction allergique contre 13 patients sur 28 (46%) traités à la L-asparaginase native dans le groupe contrôle (p < 0,001).
- **Augmentation statistiquement significative de la durée de l'activité de l'asparaginase circulante:** dans le groupe GRASPA®, les niveaux d'asparaginase ont été maintenus au-dessus de 100 UI/l pendant 20,5 jours en

moyenne, avec au plus 2 injections au cours du premier mois de traitement (Phase d'induction) contre 9.6 jours dans le groupe contrôle (p < 0,001).

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

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

Tableau 1 - Tableau résumé des résultats de Phase III de l'étude clinique GRASPIVOTALL avec eryaspase/Graspa®

	Bras randomisés			Bras HypSen
	GRASPA®	L-ASP		GRASPA®
	N = 26	N = 28		N = 26
Objectifs primaires				
Durée avec l'activité asparaginase > 100UI/l (jours)*	20,5±5,2	9,4±7,4	p < 0,001	18,6±6,3
Hypersensibilité à l'asparaginase				
Tous grades	0 (0 %)	13 (46 %)	p < 0,001	3 (12 %)
Grade ≥ 3	0 (0 %)	7 (25 %)		0 (0 %)
Principaux objectifs secondaires				
Rémission Complète**	17 (65 %)	11 (39 %)	p < 0.05	14 (54 %)
Survie globale à 6 mois	92,3 %	78,6 %		73,1 %
Survie globale à 12 mois	76,9 %	67,9 %		50,0 %
Survie sans événement à 6 mois	75.7 %	60.7 %		60.4 %
Survie sans événement à 12 mois	64,9 %	48,6 %		50,3 %

* mesurée dans le sang total.

** à la fin de l'induction.

Source : Société

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.

Le 30 mai 2015¹⁹, la Société a présenté les résultats complets de son étude pivot de Phase III avec GRASPA® dans la LAL lors du 51^e congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO). Le 8 décembre 2015, la Société a présenté, lors du 57^e congrès annuel de la Société Américaine d'Hématologie, des données supplémentaires de l'étude pivot de Phase II/III avec GRASPA®, en

complément de celles qui supportaient déjà le bénéfice potentiel de GRASPA® en combinaison avec une chimiothérapie dans le traitement de la LAL.

Les principales conclusions des études présentées étaient les suivantes :

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

- **Amélioration du taux de rémission complète:** L'activité prolongée de l'asparaginase a entraîné une amélioration du taux de rémission complète. 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).

- **Amélioration du taux de maladies résiduelles:** Parmi les patients non allergiques, neuf patients sur 26, ou 35%, ont atteint des niveaux de cellules leucémiques résiduelles très bas qualifiés de maladie résiduelle minime,

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

¹⁹ La présentation de mai 2015 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) ».

à la fin de la phase d'induction, en comparaison avec les sept patients du groupe contrôlé sur 28, ou 25%. Parmi les patients allergiques, six patients sur 26, ou 23%, ont atteint le niveau de maladie résiduelle minime après avoir été traités avec GRASPA®.

- **Amélioration du taux de survie sans évènement et du taux de survie globale:** Les données de survie à deux ans confirment la tendance favorable qui avait déjà été observée après un an de suivi. La médiane de survie sans évènement était de 11,8 mois dans le groupe traité avec la L-asparaginase native alors que cette médiane n'a pas encore été atteinte dans le bras traité avec GRASPA® après 24 mois de suivi. La médiane de survie globale n'a encore été atteinte dans aucun des deux groupes. La principale conclusion de cette présentation est que le profil d'innocuité et d'efficacité favorable de GRASPA® offre une alternative efficace pour les patients qui ont précédemment été traités avec une thérapie incluant de l'asparaginase.

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

- Bonne tolérance du produit:** Le traitement a été généralement bien toléré, avec un risque faible d'incidents majeurs tels que les troubles de la coagulation (35% des patients du groupe GRASPA® contre 82% des patients du bras contrôle et 35% des patients du bras hypersensible²⁰), les toxicités pancréatiques (27% des patients du groupe GRASPA® contre 50% des patients du bras contrôle et 27% des patients du bras hypersensible²⁰) et les toxicités hépatiques (19% des patients du groupe GRASPA® contre 43% des patients du bras contrôle et 27% des patients du bras hypersensible²⁰).
- Réduction du risque de réaction d'hypersensibilité:** 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 ($p < 0,001$).
- Profil d'innocuité favorable:** Le profil d'innocuité et d'efficacité favorable de GRASPA® offre des options alternatives efficaces pour les patients qui ont précédemment été traités par l'asparaginase, notamment ceux qui ont déjà développé une hypersensibilité aux asparaginases dérivées d'E. Coli.

La session plénière de la présentation de mai 2015 a été agréablement clôturée par le commentateur qui a conclu en considérant GRASPA® comme «une avancée». En effet, GRASPA® a démontré systématiquement une durée d'activité supérieure et une fréquence de réactions allergiques plus basse quelque ce soit le niveau de base d'anticorps par rapport à un traitement en première ligne à base de L-asparaginase. Cinq patients sur sept (71%) de ceux traités avec de la L-asparaginase native et qui avaient un niveau positif d'anticorps ont développé des réactions allergiques versus un sur 21 (5%) dans le groupe GRASPA®. Un niveau positif d'anticorps a semblé être associé à une baisse d'activité clinique dans tous les bras traités. Ces données fournissent un rationnel supplémentaire pour investiguer GRASPA® chez des patients atteints de LAL en première ligne de traitement.

Aussi, la Société estime que le profil de sécurité et d'efficacité de GRASPA® offre une alternative attractive aux patients ayant reçu un traitement à base de L-asparaginase par le passé et qui n'ont pas pu le tolérer ou ont eu des réactions d'hypersensibilité. Sur la base des résultats de cette étude chez l'adulte et l'enfant en rechute dans la LAL et des études précédentes et sous réserve des résultats des études et des discussions en cours avec les autorités réglementaires, la Société renouvellera sa demande d'AMM dans le courant du mois d'octobre 2017.

La Société sollicitera auprès des autorités de santé l'indication la plus large possible pour son AMM. Il reviendra ensuite auxdites autorités de l'accepter ou non et de préciser si des études supplémentaires sont nécessaires en vue de l'obtention de l'AMM (se référer à la section 2.4.1 du Document de Référence 2016).

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

En 2009, ERYTECH a conduit un essai clinique de Phase II en escalade de doses de GRASPA® sur 30 patients de plus de 55 ans atteints de LAL et sans chromosome Philadelphie (notée LAL Ph-) en première intention. Le principal objectif de l'étude était de déterminer la dose maximale tolérée et efficace de GRASPA® (parmi les trois doses 50, 100 et 150 IU/kg) en association avec une chimiothérapie, chez la population étudiée. Ces essais cliniques ont validé un profil de tolérance favorable de GRASPA® chez une population de patients seniors particulièrement fragiles, et une absence d'allergie cliniques, une absence de pancréatite. De plus cet essai a démontré que GRASPA® (100 UI/kg) entraînait une rémission complète de 77% des patients avec une médiane de survie améliorée de 6 mois par rapport aux données historiques. Aucune réaction allergique n'a été constatée durant les essais cliniques. La Société envisage de débiter la phase pivot pour eryaspase en première intention chez les adultes atteints de la LAL d'ici la fin du 3^e trimestre 2018.

Aux États-Unis, la Société conduit un essai clinique de Phase I et anticipe de recruter 12 à 18 patients adultes en première intention. La Société estime pouvoir terminer cet essai d'ici la fin 2018. La Société a déterminé la dose recommandée pour une étude pivot de Phase III avec eryaspase à partir de son étude de Phase I aux États-Unis dans le traitement en première ligne chez les adultes atteints de LAL.

Résultats de l'étude :

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

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

Tableau 2 – 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

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

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

Protocole de l'étude :

Le principal objectif de cette étude comparative était de déterminer la relation entre la dose de GRASPA® (trois doses testées : 50, 100 et 150 IU/kg) administrée et la durée de baisse de l'asparagine plasmatique (la déplétion) chez le patient malade. L'essai visait également à évaluer

le profil d'efficacité de GRASPA® en comparaison avec le traitement de référence à travers la durée d'activité de l'asparaginase, ainsi que la tolérance du produit à travers l'étude des effets secondaires liés à la L-asparaginase encapsulée GRASPA®.

Résultats :

Cette Phase I/II a démontré que GRASPA® permettait une durée de déplétion moyenne de l'asparagine plasmatique. Une réduction des effets secondaires a également été observée en faveur de GRASPA®, notamment pour ce qui est de la survenue d'allergies, de pancréatites ou de troubles de la coagulation, et ce 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. ERYTECH envisage de capitaliser sur les études cliniques déjà réalisées ou en cours en Europe et de répliquer le développement clinique d'eryaspase aux États-Unis.

Tableau 3 – Résultats cliniques de l'étude de Phase I/II chez l'adulte et l'enfant en rechute dans la LAL

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

Source : Domenech e.a, BJH 2010

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

Plusieurs chercheurs cliniques ont identifié des patients qui ne pouvaient être admis et soignés dans les essais cliniques d'ERYTECH Pharma en raison d'allergies à d'autres

formules d'asparaginase. Après différents échanges avec les autorités réglementaires françaises, en 2014, ERYTECH Pharma a lancé un essai clinique en France pour permettre à ces patients allergiques d'être traités avec GRASPA dans le cadre d'un programme d'accès étendu, ou PAE.

Les patients de moins de 55 ans, nouvellement diagnostiqués de la LAL ou récidivants ou réfractaires, sont éligibles à participer au PAE. Ces patients reçoivent GRASPA en combinaison avec une chimiothérapie standard et sont suivis pendant douze mois après la fin de leur chimiothérapie. ERYTECH Pharma a reçu un avis favorable par un DSMB (comité d'experts indépendants) sur les 17 premiers patients traités. La Société envisage de continuer le recrutement jusqu'à l'obtention de l'approbation réglementaire pour GRASPA et de sa commercialisation pour la LAL.

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

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

Études en cours de Phase Ib aux États-Unis – chez le patient de plus de 40 ans sans chromosome Philadelphie en premier traitement dans la LAL

En 2013, ERYTECH a lancé une étude clinique de Phase Ib aux États-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 États-Unis), sur un échantillon de 12 à 18 patients en escalade de doses (50 à 150UI/Kg).

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

Les données de sécurité pour le premier groupe de 3 patients sous doses de 50 UI/Kg ont été revues en juin 2015 par un comité composé de membres du DSMB et de chercheurs de l'étude. Aucun problème de sécurité n'a été identifié et le comité a recommandé de passer à la dose supérieure de 100UI/Kg. Par ailleurs et dans le but de faciliter le recrutement de patients, l'étude a été modifiée de manière à abaisser l'âge d'admission des patients de 40 ans à 18 ans et à supprimer le délai d'attente entre chaque patient. La demande de modification du protocole a été présentée aux Comités d'examen institutionnel (CEI) concernés. La Société a déterminé la dose recommandée pour une étude pivot de Phase 3 avec eryaspase à partir de son étude de Phase 1 aux États-Unis dans le traitement en première ligne chez les adultes atteints de LAL. La Société envisage de lancer cette étude pivot de Phase III d'ici la fin du 3^e trimestre 2018.

1.3.2. La leucémie aigue myéloblastique

1.3.2.1. Principales données de la maladie

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

La LAM a une incidence ajustée par l'âge approximativement deux fois plus importante soit environ 4 nouveaux cas par an sur 100 000 personnes, représentant approximativement 17 000 nouveaux cas en Europe²¹ et 21 000 aux États-Unis²².

La LAM est une forme de leucémie qui touche principalement les adultes et les seniors, et moins fréquemment les enfants. L'âge médian au moment du diagnostic est de 67 ans. En raison de leur âge et souvent de multiples pathologies, ces patients sont particulièrement délicats à traiter pour les cliniciens. Le traitement des patients atteints de la LAM est fortement individualisé et dépend de plusieurs facteurs tels que l'âge, le type de LAM et du caractère récurrent ou non de la maladie.

Dans la LAM, en raison des effets dommageables des traitements d'induction, le taux de mortalité des chimiothérapies de haute intensité varie de 5% à 15% chez les jeunes patients atteints de la LAM et entre 20% et 50% chez les patients âgés. En raison de la nature agressive du traitement, une portion significative des patients de plus de 65 ans optent pour les soins palliatifs seulement, ce qui souligne un besoin médical insatisfait pour des traitements efficaces et sans danger de la LAM. Le but ultime avec les traitements actuels pour la LAM est de convaincre les patients à une greffe de cellules souches hématopoïétiques («GCSH»). Toutefois, tous les patients ne sont pas éligibles à la GCSH ou des donneurs compatibles ne peuvent être trouvés. Le processus d'identification des patients éligibles et des donneurs compatibles est tellement rigoureux, que le traitement ne peut être réalisé pour la plupart des patients.

1.3.2.2. Les standards de traitement

La LAM est une forme de cancer qui atteint les cellules de la moëlle 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 moëlle peut être effectuée, mais au prix d'une mortalité liée à la greffe qui augmente avec l'âge. Les chances

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

²² Siegel Et Al., CA Cancer J Clin, 2013 RARE Cancer / American Cancer Society, Cancer Facts & Figures, 2017.

de rémission et les risques de rechute varient en fonction de l'âge et des anomalies du caryotype des cellules leucémiques.

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

De nombreux protocoles de traitements ont été mis en place en tenant compte de cette diversité de sous-types. Comme les lymphoblastes dans le cas de la LAL, la plupart des myéloblastes ont besoin de l'asparagine circulante pour croître et se multiplier, même s'il est considéré que les myéloblastes dans le cas d'une LAM ne répondent pas aussi bien que les lymphoblastes dans le cas d'une LAL à la L-asparaginase.

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

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

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

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

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

- **L'induction.** Son objectif est d'obtenir une rémission. Le standard utilisé repose sur une infusion de cytarabine pendant 7 jours associée à une anthracycline (daunorubicin or idarubicin) pour 3 doses («7+3»).

- **La consolidation.** Ce traitement vise à maintenir la rémission. Il consiste à administrer de fortes doses de chimiothérapie. Plusieurs cycles de consolidation sont habituellement nécessaires, justifiant de nouvelles hospitalisations plus ou moins longues.

- **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.

Chez les patients au-dessus de 65 ans, il n'y a pas de traitement de référence. Les traitements de chimiothérapie intensifs ne peuvent pas être proposés et les allogreffes de moelle conventionnelle ne sont pas possibles.

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

1.3.2.2.4. Développements cliniques en cours menés par la Société

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

La Société conduit une étude clinique internationale multicentrique et randomisée de Phase IIb, ENFORCE 1. Cette étude a été lancée en 2013, pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de GRASPA® chez des patients âgés de plus de 65 ans atteints de LAM, nouvellement diagnostiqués et inaptes à recevoir une chimiothérapie intensive.

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

De façon générale, la L-asparaginase n'est que très peu utilisée dans cette indication. Même si l'efficacité de ce traitement a été démontrée pour la LAM, les risques d'effets secondaires sur cette population fragile de patients souvent âgés sont trop importants pour en justifier l'administration.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité de GRASPA® lorsqu'il est ajouté au produit de référence (cytarabine à de faibles doses). Le recrutement des 123 patients prévus dans cette étude a été finalisé en aout 2016, 2/3 d'entre eux seront traités sous GRASPA®. Le protocole de l'étude prévoit un suivi des patients de 24 mois.

Les deux premières revues ont été réalisées par le DSMB (comité d'experts indépendants) sur 30 et 60 patients, en

novembre 2013 et en août 2014 respectivement. Le comité d'experts indépendants a rendu deux fois un avis favorable quant à la poursuite de cet essai clinique après évaluation de la tolérance du produit chez les 30 et 60 premiers patients traités.

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

ERYTECH Pharma anticipe de publier les résultats préliminaires fin 2017 de l'essai en cours dans la LAM. En fonction des résultats de cette étude, ERYTECH déterminera les prochaines étapes pour le développement de ce programme de recherche. L'EMA et la FDA ont chacune accordé le statut de médicament orphelin à eryaspase dans le traitement de la LAM offrant ainsi la possibilité à la Société de commercialiser de manière exclusive eryaspase, après obtention de l'AMM.

1.3.3

Autres programmes thérapeutiques potentiels de la Société

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

1.3.3.1. Programmes thérapeutiques sur le métabolisme du cancer

1.3.3.1.1 Nouvelles indications potentielles d'eryaspase : les tumeurs solides

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

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. Par ailleurs, la Société a identifié un développement potentiel dans certaines formes de Lymphomes Non Hodgkiniens (NHL) mais continue son évaluation du potentiel dans cette indication avant de décider d'un éventuel développement clinique.

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

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

ERYTECH a reçu des subventions de BPI France pour le financement de son programme de recherche, TEDAC, qui a pour objectif d'identifier d'autres agents capables d'affaiblir les tumeurs ainsi que des tests de diagnostic compagnons. Dans le cadre d'études précliniques réalisées au sein du programme TEDAC, ERYTECH a identifié deux autres acides aminés et leurs enzymes respectives, la méthionine- γ -lyase (MGL) et l'arginine déiminase (ADI), qui selon la Société pourraient se révéler être des traitements prometteurs une fois encapsulés dans des globules rouges. Cet accord prévoit un calendrier 8 étapes clefs, qui une fois atteinte donnent lieu individuellement au versement de subventions et d'avances remboursables. L'étape-clef n° 5, définie à TO (1^{er} juillet 2012) + 60 mois n'a pas été atteinte sur la période, et sa non réalisation n'est pas jugée comme susceptible d'avoir un impact matériel.

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

La Société poursuit les études précliniques de toxicité et anticipe d'initier le passage d'erymethionase en Phase de développement clinique, initialement envisagé fin 2016, d'ici la fin du 3^e trimestre 2018.

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

La Société devrait poursuivre les développements précliniques de son produit candidat eryminase, composé d'ADI encapsulée dans des globules rouges, pour le traitement de certaines maladies métaboliques graves et rares.

1.3.3.2. Thérapies enzymatiques et Immunothérapie

1.3.3.2.1 Thérapies enzymatiques : ERYZYME

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

La thérapie enzymatique est un traitement qui vise à remplacer une enzyme déficiente ou absente chez un patient. Une classe importante de maladies génétiques aussi appelées maladies héréditaires du métabolisme sont causées par le défaut de gènes codant pour des enzymes impliqués dans la conversion de substances (les substrats) en d'autres (les produits). Dans la plupart de

ces pathologies les symptômes liés à la déficience en enzyme vont être causés soit par une accumulation toxique des substrats, soit par une diminution de la capacité à synthétiser des produits essentiels. Le potentiel de nouveaux médicaments dans ce domaine est important car un nombre limité de maladies lysosomales et plus largement de maladies héréditaires du métabolisme disposent de traitements, par ailleurs les thérapies existantes font face à d'importantes difficultés.

ERYTECH étudie l'utilisation de sa technologie ERYCAPS pour permettre une activité enzymatique circulante longue ou le ciblage spécifique de certaines cellules, ces applications pouvant résulter dans des opportunités de développement de nouveaux produits de thérapie enzymatique. ERYZYME, est le développement préclinique le plus récent que la Société ait dédié aux thérapies enzymatiques, une stratégie médicale consistant à administrer des enzymes aux patients chez qui celles-ci sont absentes ou insuffisantes.

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

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

Par ailleurs, ERYTECH a réalisé des recherches précliniques sur des enzymes comme la phenylalanine hydroxylase (PAH) dans le traitement de la phénylcétonurie (PKU) en collaboration avec la société Genzyme, et étudie d'autres opportunités de collaboration pour d'autres applications possibles des thérapies enzymatiques.

1.3.3.2.2. Immunothérapie: ERYMMUNE

En complément de l'utilisation de la plateforme ERYCAPS pour l'encapsulation d'enzymes afin d'augmenter leur effet et réduire leur toxicité, ERYTECH estime qu'elle est en mesure d'étendre l'utilisation de sa plateforme ERYCAPS pour développer des vaccins contre le cancer. Il s'agit

du développement d'un nouveau traitement d'immuno-oncologie grâce à la technologie d'immunothérapie ou ERYMMUNE par encapsulation intra-érythrocytaire d'antigènes tumoraux et d'adjuvant(s) pour activer in situ des cellules de l'immunité et générer une réponse immunitaire. La Société devrait être en mesure d'apporter des données de preuve de concept de ce traitement d'ici la fin de l'année 2017.

En chargeant des globules rouges avec des antigènes spécifiques puis en modifiant la membrane des cellules afin de les diriger spécifiquement vers les cellules présentatrice d'antigènes du foie ou de la rate, ERYTECH estime avoir une recherche clinique prometteuse dans des applications de la vaccination contre le cancer. L'utilisation de globules rouges comme véhicules d'antigène spécifiques de tumeur permet leur délivrance spécifique et simultanée aux cellules dendritiques, les cellules de l'immunité. Les globules rouges sont traités pour se diriger vers ces dernières qui les captent, les phagocytent et ainsi incorporent les antigènes associés aux cellules tumorales. Il s'en suit une réponse immunitaire classique, c'est-à-dire que les cellules de l'immunité présentent ces antigènes aux lymphocytes qui sont stimulés pour devenir spécifiquement des cellules chargées de détruire la tumeur.

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

Dans le cadre d'études précliniques sur trois différents antigènes chargés dans des globules rouges, ERYTECH a observé des données prometteuses de preuve de concept pour trois modèles de tumeurs différentes. Dans ces études, ERYTECH a observé une augmentation significative des réponses des Lymphocytes T spécifiques aux antigènes et des ralentissements dans le développement des tumeurs, quand des antigènes encapsulés et modifiés pour cibler les cellules présentatrices d'antigènes dans le foie ou la rate ont été injectés dans des tumeurs de souris, en comparaison avec des injections d'antigènes sous forme libre.

La Société envisage de continuer à développer cette plateforme dans le but de valider les premières données précliniques et de déterminer une stratégie de développement pour ses programmes en Phase préliminaire.

1.4

APPROVISIONNEMENT ET PRODUCTION INDUSTRIELLE

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

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

Cette unité de production a une capacité suffisante pour couvrir les besoins du marché européen pour environ les deux premières années suivant la première mise sur le marché d'eryaspase dans la LAL en Europe et en Israël. Les capacités de production actuelles sont suffisantes pour couvrir les besoins des différents essais cliniques en cours et pour environ les deux premières années de commercialisation, en Europe.

1.4.1

Approvisionnement en globules rouges

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

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

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

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

Dans le cadre de ses projets cliniques aux États-Unis, la Société envisage et étudie différentes possibilités de pérenniser la production et l'approvisionnement en concentrés de globules rouges sur le territoire américain et a annoncé en 2016 l'ouverture d'une seconde unité de production à Philadelphie.

Une nouvelle unité de transfert industriel (UTI) a été également créée afin d'effectuer le transfert de la production des produits candidats, et en premier lieu, erymethionase, de la recherche à la production des lots cliniques.

En janvier 2017, ERYTECH Pharma a également conclu un contrat de collaboration avec Invetech, concepteur de solutions de fabrication pour les cellules et les thérapies avancées, pour l'assister dans le développement de certains systèmes afin d'optimiser le processus de fabrication des produits candidats et ainsi permettre leur commercialisation en se fondant sur la plateforme ERYCAPS. Ce contrat permet également de subvenir aux besoins de production en masse en vue de la commercialisation des produits candidats, après obtention des autorisations réglementaires nécessaires. Se référer à la section 1.8.3.2 du Document de Référence 2016.

1.4.2

Approvisionnement en L-asparaginase

La L-asparaginase: ERYTECH Pharma et medac ont signé deux accords mondiaux de longue durée au terme desquels medac fournit à ERYTECH les deux formes d'asparaginase qu'ERYTECH utilise pour la production d'eryaspase/GRASPA® (la L-asparaginase native et la L-asparaginase recombinante), pour les essais cliniques comme pour la vente d'eryaspase/GRASPA®, dans les indications thérapeutiques définies par ERYTECH. Medac est une société pharmaceutique allemande basée à proximité d'Hambourg qui commercialise de la L-asparaginase (voir également la section 1.8 du Document de Référence 2016).

1.4.3

Procédé d'industrialisation

Se référer à la section 1.2.1.2 de l'Actualisation du Document de Référence 2016.

1.4.4

Commercialisation

ERYTECH conserve l'ensemble des droits pour eryaspase en dehors des 38 pays européens couverts par le partenariat avec Orphan Europe (Groupe Recordati) dans la LAL et la LAM et Israël avec le Groupe Teva pour la LAL. Se référer à la section 1.8.1.2 Accords de partenariat du Document de Référence 2016. En particulier, ERYTECH conserve la totalité des droits pour commercialiser eryaspase en dehors de l'Europe et d'Israël, notamment aux États Unis, pour le traitement de la LAL et de la LAM, et dans toutes les autres indications comme, par exemple, les tumeurs solides en dehors d'Israël. ERYTECH conserve aussi l'ensemble des droits pour développer et commercialiser ses autres produits candidats.

Sous réserve de l'obtention des AMM, ERYTECH espère pouvoir commencer les activités de commercialisation grâce à la création d'une unité de vente et de commer-

cialisation ciblée pour la vente de ses produits aux États-Unis et à l'étranger. ERYTECH considère que cette unité lui permettra de cibler la communauté des médecins spécialisés dans le traitement des patients pour lesquels ses produits candidats sont développés. ERYTECH pourra conclure d'autres accords de commercialisation et de distribution avec des tiers dans des zones géographiques spécifiques, pour l'ensemble de ses produits candidats qui auraient reçu une AMM. Sur certains de ces pays, Orphan Europe (Groupe Recordati) bénéficie d'un droit de première négociation.

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

1.5

ACTUALISATION DE LA SECTION 1.6 DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE 2016 « RÉGLEMENTATION APPLICABLES AU GROUPE »

1.5.1

Actualisation de la section 1.6.3 du Document de Référence 2016 : « Autres questions réglementaires françaises ».

La section 1.6.3 du Document de Référence 2016 est remplacée dans son intégralité par la section suivante :

Essais cliniques portant sur des médicaments

Dans l'Union européenne, les textes régissant les essais cliniques sont actuellement fondés sur la directive n° 2001/20/CE du 4 avril 2001, relative à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Chaque État membre a dû transposer cette directive dans son droit national.

En France, la directive n° 2001/20/CE a été initialement transposée par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004, relative à la politique de santé publique et le décret n° 2004-477 du 26 avril 2006, modifiant le chapitre 1^{er} du Titre II du Livre 1^{er} de la première partie du Code de la Santé Publique (« CSP ») relatif aux recherches biomédicales.

La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012, dite « Loi Jardé », relative aux recherches impliquant la personne humaine, et l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine sont venues modifier le régime juridique applicable à ces recherches,

en adaptant notamment le droit français au Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 abrogeant la directive 2001/20/CE.

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

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

Après soumission du dossier complet de demande d'autorisation de l'essai, contenant un dossier administratif, un dossier sur la recherche comportant notamment le protocole et la brochure pour l'investigateur et, le cas échéant, un dossier technique relatif au produit, aux actes pratiqués et aux méthodes utilisées, ainsi que l'avis du comité d'éthique, l'ANSM peut informer le promoteur qu'elle s'oppose à la mise en œuvre de la recherche ou lui demander toute information complémentaire pour se prononcer sur sa demande. Celui-ci peut alors modifier le contenu de son projet de recherche et soumettre sa demande modifiée ou complétée à l'ANSM; procédure qui ne peut toutefois pas être suivie plus d'une fois. Si le promoteur ne modifie pas le contenu de sa demande ou ne produit pas les éléments demandés dans les délais impartis, il est réputé avoir renoncé à sa demande.

En application de l'article R.1123-38 du CSP, la limite temporelle pour l'examen d'une demande d'AMM ne peut excéder 60 jours à compter de la réception du dossier complet.

Enfin, conformément à l'article L.1123-11 du CSP, en cas de risque pour la santé publique ou en cas d'absence de réponse du promoteur ou si l'ANSM considère que les conditions dans lesquelles la recherche est menée ne correspondent plus à celles indiquées dans la demande d'autorisation ou ne sont pas conformes aux dispositions du Titre II du livre 1^{er} de la 1^{re} Partie du CSP, elle peut, à tout moment, demander que des modifications soient apportées aux modalités de réalisation de la recherche, à tout document relatif à la recherche, ainsi que suspendre ou interdire cette recherche.

La décision du 24 novembre 2006 fixe les règles de bonnes pratiques cliniques («BPC») dans la conduite d'essais cliniques portant sur des médicaments à usage humain, prévues à l'article L.1121-3 du CSP. L'objectif des BPC consiste à garantir la fiabilité des données issues des essais cliniques et la protection des participants à ces essais. Les BPC doivent s'appliquer à tous les essais cliniques, notamment les études pharmacocinétiques, de biodisponibilité et de bioéquivalence menées chez des volontaires sains.

Les données personnelles recueillies pendant les essais cliniques doivent être traitées de façon confidentielle et déclarées sous une forme simplifiée à la Commission nationale de l'informatique et des libertés («CNIL») conformément à une méthodologie de référence standardisée (MR-001). Les patients disposent alors d'un droit d'accès et de rectification de ces données, conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978, telle qu'amendée, et aux dispositions de l'article L.1122-1 du CSP.

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

- décret n° 2017/884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine;
- décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine dans les établissements de santé, les maisons et les centres de santé;
- décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine;

- ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine;
- loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique;
- décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1^{er} du titre II du livre 1^{er} de la première partie du CSP relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires);
- décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain;
- décision du 29 décembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication;
- loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, telle qu'amendée, et ses décrets d'application;
- loi n° 2002-3003 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé et ses décrets d'application;
- décret n° 2007-454 du 25 mars 2007 relatif aux conventions et aux liens unissant les membres de certaines professions de santé aux entreprises et modifiant le CSP (dispositions réglementaires);
- délibération n° 2016-262 du 21 juillet 2016 portant modification de la méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre de recherches biomédicales (MR-001);
- délibération n° 2016-263 du 21 juillet 2016 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement exprès ou écrit de la personne concernée (méthodologie MR-003);
- décret n° 2016-1871 du 28 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé «système national des données de santé»;
- loi n° 2012-300 (loi Jardé) du 5 mars 2012, relative aux recherches impliquant la personne humaine;
- loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé;
- décision du 5 janvier 2006 portant homologation d'une méthodologie standardisée pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre d'essais cliniques (méthodologie standardisée MR-001); et
- loi n° 3000-230 du 13 mars 2000 relative à la signature électronique, telle qu'amendée, le décret n° 2001-272 du 30 mars 2001 et le décret n° 2002-535 du 18 avril 2002 relatifs à la signature électronique.

Protection des sujets d'essais cliniques

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

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

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

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

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

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

Déclarations d'intérêts financiers

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

cret n° 2016-1939 du 28 décembre 2016. Ce décret impose aux sociétés produisant ou commercialisant en France des produits de santé, tels que des candidats médicaments, ou assurant des prestations associées à ces produits, de rendre public, sur un site internet public unique (<https://entreprises-transparence.sante.gouv.fr>), les avantages et rémunérations effectivement versés aux professionnels de santé pour un montant supérieur à 10 euros ainsi que les conventions conclues avec ces derniers, accompagnées d'informations précises sur chaque convention (son objet précis, la date de signature de la convention, sa durée, le bénéficiaire direct et le bénéficiaire final et le montant de la convention).

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

Statut des établissements pharmaceutiques français

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

1.5.2

Actualisation de la section 1.6.4 du Document de Référence 2016 : « Questions liés au remboursement des produits »

Le cinquième paragraphe de la section 1.6.4 du Document de Référence 2016 est remplacé par le paragraphe suivant :

Par exemple, l'ACA (Patient Protection and Affordable Care Act), promulguée en mars 2010 aux États-Unis, devrait avoir d'importantes répercussions sur l'industrie de la santé. Elle étend la couverture pour les personnes non assurées, tout en plafonnant les dépenses de santé globales. En ce qui concerne les produits pharmaceutiques, entre autres, cette loi étend et accroît les réductions accordées par l'industrie pour les médicaments couverts par les programmes Medicaid et elle modifie les exigences de couverture en vertu du programme Medicare partie D. La mise en œuvre de l'ACA a pris du retard en raison de nombreux recours judiciaires intentés contre certains aspects de l'acte après sa promulgation. Par exemple, en mai 2017, la Chambre des représentants américaine a adopté l'*American Health Care Act 2017* et en juin 2017, le Sénat a publié un projet de loi intitulé *Better Care Reconciliation Act of 2017*, mais qui n'a pas été adopté par le Sénat. Les évolutions législatives de ces deux actes demeurent incertaines à ce jour et la Société poursuit son

évaluation des effets qu'une abrogation ou une modification de l'ACA pourraient avoir sur son activité.

Le sixième paragraphe de la section 1.6.4 du Document de Référence 2016 est remplacé par le paragraphe suivant :

En outre, d'autres modifications législatives ont été proposées et adoptées aux États-Unis depuis l'adoption de l'ACA. Par exemple, le 2 août 2011, le Budget Control Act (loi de contrôle budgétaire) de la même année, entre autres, a créé des mesures de réduction des dépenses par le Congrès. Notamment, le « Super-comité » de réduction des déficits aux États-Unis (Joint Select Committee on Deficit Reduction), chargé de recommander une réduction des déficits cible d'au moins 1200 milliards de dollars entre 2012 et 2021, n'est pas parvenu à atteindre les objectifs fixés, ce qui a déclenché, en vertu de la loi, la mise en œuvre automatique de réductions des dépenses liées à différents programmes gouvernementaux. Il s'agit notamment de réductions globales des versements Medicare aux prestataires d'un maximum de 2% par exercice fiscal, à compter d'avril 2013 et qui, dû à des modifications législatives ultérieures, resteront en vigueur jusqu'en 2025 à moins que des mesures additionnelles soient prises par le Congrès. En outre, le 2 janvier 2013, Barack Obama a promulgué l'American Taxpayer Relief Act (ATRA, loi d'allègement fiscal) de 2012, qui retardait de deux mois supplémentaires les coupes budgétaires mandatées par les dispositions de « séquestration » du Budget Control Act de 2011. L'ATRA, entre autres, a également réduit les paiements Medicare versés à différents prestataires, notamment les hôpitaux, les centres d'imagerie et les centres anticancéreux, et étendu le délai de prescription du recouvrement par le gouvernement des paiements excédentaires versés aux prestataires de trois à cinq ans. Récemment, la manière dont les fabricants de médicaments fixent les prix de leurs produits a fait l'objet d'une surveillance accrue par le gouvernement américain. A titre d'illustration, il y a eu récemment plusieurs enquêtes du Congrès américain et propositions de lois ayant pour objectifs, entre autres, d'apporter plus de transparence sur les prix des médicaments, d'examiner les liens entre la fixation du prix et les programmes des fabricants dédiés aux patients, de réduire le coût des mé-

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

Le dernier paragraphe de la section 1.6.4 du Document de Référence 2016 est remplacé par le paragraphe suivant :

Les efforts à déployer pour garantir la conformité des accords commerciaux que la Société a conclus avec des tiers aux lois relatives aux soins de santé applicables impliqueront des frais considérables. Il est possible que les autorités gouvernementales concluent que ses pratiques commerciales peuvent ne pas être conformes aux lois, aux réglementations ou à la jurisprudence actuelles ou futures, notamment les lois relatives à la fraude et aux abus et d'autres lois relatives aux soins de santé. S'il était déterminé que les activités de la Société enfreignaient l'une de ces lois, quelle qu'elle soit, ou tout autre réglementation gouvernementale pouvant s'appliquer à sa situation, elle pourrait s'exposer à d'importantes pénalités administratives, civiles ou pénales, à des dommages, à des amendes, à un reversement des bénéfices réalisés, à des incarcérations individuelles, à l'exclusion des régimes d'assurance-maladie à financement public, notamment des programmes Medicare et Medicaid, à des exigences de déclaration et de contrôle additionnelles si la Société était poursuivie pour non-respect de ces lois et était liée par un corporate integrity agreement (CIA) ou par un accord similaire et à la restriction ou à la restructuration de ses activités. S'il était découvert que les médecins, d'autres prestataires de soins ou organisations avec lesquels la Société prévoit de collaborer ne respectaient pas les lois en vigueur, ils pourraient s'exposer à des sanctions administratives, civiles ou pénales, notamment l'exclusion des régimes d'assurance-maladie à financement public.

1.6

ACTUALISATION DE LA SECTION 1.7 DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE 2016 : «BREVETS, MARQUES ET AUTRES DROITS DE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE»

1.6.1

Brevets

Actualisation de la section 1.7.1.1 du Document de Référence 2016 : « En nom propre »

Un brevet est ajouté au tableau figurant dans la section 1.7.1.1 du Document de Référence 2016 dont les principales caractéristiques sont exposées ci-dessous :

Au 30 juin 2017, le portefeuille de brevets d'ERYTECH Pharma se compose de 13 familles de brevets détenues en nom propre.

Les brevets et autres droits de propriété intellectuelle ont une importance capitale dans le secteur d'activité du Groupe et constituent la principale barrière à l'entrée pour ses concurrents. Le Groupe compte également sur le secret industriel et des accords de confidentialité sont conclus pour protéger ses produits, ses technologies et son procédé de fabrication. Sous réserve de ce qui est précisé dans la section 2.2.9 du Document de Référence 2016 : «Risques liés à la propriété intellectuelle», la propriété intellectuelle du Groupe n'est pas, à sa connaissance et à la date de l'Actualisation du Document de Référence 2016, remise en cause par un tiers.

Technologie/ produits Famille	Titre	Années d'expiration les plus proches pour chaque famille de brevet*	Date de dépôt	Statut
TEDAC	New therapeutic use of erythrocytes containing arginine deiminase	2037/2038	31/08/2017	Demande prioritaire déposée

1.6.2

Actualisation de la section 1.7.2 du Document de Référence 2016 : « Marques »

Les marques dont les caractéristiques sont reprises dans le tableau ci-dessous ont été actualisées :

MARQUE	PAYS DESIGNES	N°	DATE
ASPACELL	Kosovo		17 janvier 2017
ERYTECH	États-Unis d'Amérique		Déposée le 13 juin 2017

1.6.3

Actualisation de la section 1.7.3 du Document de Référence 2016 : « Noms de domaine »

Le nom de domaine figurant dans le tableau ci-dessous a fait l'objet d'une actualisation de sa date d'expiration.

Nom de domaine	Expiration
graspa.co.uk	4 septembre 2019

2

FACTEURS DE RISQUES

ACTUALISATION



La Société a procédé à la revue des risques et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs hormis ceux qui sont décrits au chapitre 2 du Document de Référence 2016 ou ci-après. Ces risques sont ceux dont la Société estime que la réalisation pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité et son

développement. Les renseignements restent, à la date de l'Actualisation, exacts sous réserve des mises à jour et compléments inclus dans les informations figurant au présent chapitre. Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le Document de Référence 2016, y compris les facteurs de risques décrits dans le présent chapitre.

2.1

RISQUES OPÉRATIONNELS

2.1.1

Risques liés au développement des produits

2.1.1.1 Actualisation du facteur de risque 2.1.1.1 du Document de Référence 2016 : "L'autorisation de mise sur le marché d'Eryaspase/GRASPA^{®25} pourrait être retardée, conditionnée à des études « post-AMM » (ces deux hypothèses pouvant entraîner des coûts supplémentaires) ou ne pas aboutir".

La section 2.1.1.1 du Document de Référence 2016 est remplacée dans son intégralité comme suit :

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

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

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

- la sélection en amont des nouveaux produits ou de nouveaux domaines de développement pourrait s'avérer peu pertinente et ne pas déboucher sur le lancement de nouveaux produits ;
- les équipes de recherche et développement pourraient ne pas parvenir à développer les nouveaux produits nécessaires aux objectifs de la Société, tant pour la conquête de nouveaux marchés que pour le maintien des débouchés actuels ;
- le co-développement avec d'autres partenaires pourrait s'avérer plus difficile qu'escompté et les lancements correspondants pourraient être retardés ou abandonnés ;
- de nouvelles exigences réglementaires pourraient retarder ou faire échouer le développement préclinique et/ou clinique des produits candidats ;
- le recrutement des patients aux essais pourrait également présenter des difficultés, retarder le début de l'étude, allonger sa durée ou limiter sa portée en raison du faible nombre de patients ; ce risque s'est produit en 2016 dans le cadre de l'étude de phase 1b dans la LAL aux États-Unis dont le recrutement des patients a été plus long qu'attendu (voir également la section 1.5.3 du Document de Référence 2016).
- les patients inclus dans l'essai peuvent, à tout moment et sans avoir à se justifier, interrompre leur participation ; si trop de patients se retirent, l'étude peut être interrompue pour non faisabilité ;
- des difficultés d'approvisionnement en matières premières impactant la production des lots cliniques pourraient retarder ou interrompre un essai clinique en cours ou projeté ;
- les essais de phase I visent notamment à démontrer la sécurité du produit candidat ; des résultats négatifs en phase I pourraient conduire à l'abandon du programme d'essais ; même lors des phases ultérieures, alors que les résultats de la phase I étaient positifs, des problèmes de tolérance et de sécurité ou des effets secondaires nocifs pourraient se manifester et retarder ou interrompre les essais ; et
- en cas de problèmes de tolérance grave ou de toxicité, les essais doivent être interrompus.

Par ailleurs, les formulations du produit eryaspase/GRASPA[®] utilisées en Europe et aux États-Unis diffèrent, notamment en ce qui concerne les méthodes de conservation pour le stockage et le transport des globules rouges et de la L-asparaginase encapsulée dans les globules rouges, l'étape de lavage supplémentaire dans la formulation utilisée aux États-Unis afin de satisfaire les standards d'hémoglobine plus faibles qui y sont en vigueur et l'approvisionnement séparé de la matière première de la substance active en L-asparaginase. En

²⁵ La marque GRASPA[®] a été licenciée à Orphan Europe (Groupe Recordati) pour la commercialisation du produit dans la LAL et la LAM en Europe et au Groupe Teva en Israël.

dépit des études comparatives in vitro menées par la Société, les autorités réglementaires de chaque juridiction pourraient demander la réalisation d'études comparatives complémentaires. Même après la réalisation de ces études complémentaires, les autorités réglementaires pourraient ne pas accepter les données cliniques et non cliniques fournies pour l'utilisation d'une formulation alternative d'eryaspase/GRASPA®. Cela pourrait entraîner des délais et des coûts supplémentaires liés à la conduite d'études comparatives additionnelles ou obliger la Société à refaire des études cliniques et non-cliniques de façon à obtenir l'approbation dans chaque juridiction où la Société souhaite commercialiser eryaspase/GRASPA®.

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

2.1.1.2 Ajout d'un nouveau facteur de risque à la suite de la section 2.1.1.2 du Document de Référence 2016 intitulé : « La Société pourrait ne pas être en mesure de fournir, selon le calendrier prévu ou définitivement, les données nécessaires à la re soumission de son dossier d'AMM auprès de l'EMA pour GRASPA® dans le traitement de la LAL pour les patients en rechute ou réfractaires »

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

La Société souhaite utiliser les données obtenues pour la re-soumission de la demande d'AMM dans le courant du mois d'octobre 2017.

Les données résultant de ces tests pourraient ne pas être suffisantes pour répondre aux exigences de l'EMA, la Société pourrait devoir conduire des études précliniques supplémentaires ou des essais cliniques pour appuyer la re-soumission de sa demande d'AMM ou pourrait ne pas resoumettre son dossier définitivement, si l'obtention de l'AMM nécessitait de nouvelles étapes trop longues et coûteuses pour la Société.

2.1.2

Actualisation du facteur de risque 2.1.4 du Document de Référence 2016 : « Le succès commercial des produits de la Société n'est pas garanti »

La section 2.1.4 du Document de Référence 2016 est remplacée dans son intégralité par la section suivante :

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

- la Société n'obtienne pas assez rapidement les autorisations de mise sur le marché (AMM) pour ses produits lui permettant de bénéficier d'une position concurrentielle sur les marchés visés ;
- les autorités de santé imposent des restrictions d'utilisation qui limitent l'intérêt thérapeutique et le potentiel du produit sur ces marchés cibles ;
- les autorités de santé exigent que des avertissements relatifs à l'utilisation du produit soient ajoutés sur sa notice ou son emballage et imposent des conditions de publicité plus strictes ;
- la Société ne soit pas en mesure de fabriquer et de commercialiser avec succès ses futurs produits à un prix, à un taux de remboursement ou à une échelle lui permettant d'être rentable (voir également la section 2.4 Risques réglementaires du Document de Référence 2016) ;
- les futurs produits de la Société perdent leur avantage concurrentiel, et soient rendus obsolètes par le développement par des tiers d'autres produits autant ou plus innovants (voir également la section 2.2 Risques Stratégiques du Document de Référence 2016) ; et
- les futurs produits de la Société ne soient pas commercialisables en raison de réclamations relatives à des droits de propriété intellectuelle de tiers (voir également la section 2.2 Risques Stratégiques du Document de Référence 2016).

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

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

- le prix de marché des produits de la Société au regard des traitements concurrents; et
- le soutien des leaders d'opinion.

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

2.1.3

Actualisation du facteur de risque 2.1.5 du Document de Référence 2016 : « La Société dispose d'une expérience limitée de la vente, du marketing et de la distribution »

La section 2.1.5 du Document de Référence 2016 est remplacée dans son intégralité par la section suivante :

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, erylaspase/ GRASPA® dans le traitement de la LAL et de la LAM, la Société a conclu deux partenariats : pour l'Europe, la Société a conclu un partenariat avec un des spécialistes de la vente de médicaments orphelins, Orphan Europe (Groupe Recordati) et pour l'Israël avec Teva (voir également les sections 2.1.8 et 1.8 du Document de Référence 2016).

Pour d'autres indications, produits ou territoires (en ce compris l'Union Européenne pour le traitement de la LAL, de la LAM et du cancer du pancréas), la Société devra choisir de commercialiser ses produits :

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

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

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

- l'incapacité à recruter, former et conserver un nombre suffisant de personnel commercial et de vente qualifié ;
- l'incapacité du personnel de vente à rentrer en contact avec des praticiens médecins ou de convaincre un nombre suffisant de médecins de prescrire les produits futurs ;
- le manque de produits complémentaires proposés par

le personnel de vente, ce qui pourrait placer la Société dans une position de désavantage concurrentiel par rapport à d'autres entreprises proposant davantage de produits ; et

- des coûts et dépenses imprévus liés à la création d'une infrastructure indépendante de vente et de marketing.

Dans le deuxième cas, il est possible que :

- les partenaires croient que les droits de propriété intellectuelle de la Société ne sont pas valables ou ne peuvent être exercés ou que les produits candidats de la Société violent les droits de propriété intellectuelle de tiers ;
- les partenaires n'obtiennent pas ou pensent ne pas pouvoir obtenir les autorisations réglementaires nécessaires ; ou
- les partenaires retardent le développement ou la commercialisation de certains produits candidats en faveur de produits candidats développés ou commercialisés par un tiers ;
- la Société ne parvienne pas à conclure de partenariat à des conditions économiquement raisonnables ; ou
- un tel partenariat soit remis en cause ; ou
- les partenaires rencontrent des difficultés ou ne mettent pas en œuvre tous les moyens nécessaires à l'obtention des résultats attendus dans le cadre des accords conclus avec la Société. Des restrictions budgétaires au sein de ces partenaires ou la priorité donnée à d'autres programmes de développement notamment, pourraient retarder la validation du potentiel des produits de la Société et leur commercialisation ; ou
- que des conflits surviennent entre la Société et certains de ses partenaires. En particulier, la Société ne peut garantir qu'aucun de ses partenaires ne concevra ou ne cherchera à mettre en œuvre une activité à caractère commercial utilisant une technologie concurrente de celle de la Société (voir également la section 2.2.4 sur les risques liés à la concurrence du Document de Référence 2016).

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

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

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

2.1.4

Actualisation du facteur de risque 2.1.7 du Document de Référence 2016 : « La commercialisation de GRASPA® dans 39 pays européens et en Israël est largement dépendante de Orphan Europe (groupe Recordati) et du Groupe Teva »

Le titre de la section 2.1.7 du Document de Référence 2016 a été modifié par le remplacement du chiffre 39 par le chiffre 38.

Les deux sous-sections 2.1.7.1 et 2.1.7.2 sont supprimées et la section 2.1.7 du Document de Référence 2016 est remplacée dans son intégralité par le facteur de risque suivant :

La Société a choisi la société Orphan Europe et le groupe Teva (ci-après « Teva ») comme distributeurs exclusifs du produit GRASPA® dans les traitements de la LAL et de la LAM respectivement pour l'Union Européenne et l'Israël (voir également la section 1.8 du Document de Référence 2016).

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

Dépendance à l'égard d'Orphan Europe

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

- Orphan Europe (Groupe Recordati) est le distributeur exclusif du produit GRASPA® pour 38 pays de l'Europe dont tous les pays de l'Union Européenne. Le succès de la commercialisation européenne de GRASPA® dépend donc des efforts réglementaires, marketing et commerciaux déployés par ce distributeur ainsi que de sa capacité à vendre les traitements développés par la Société. Bien que ce contrat exige d'Orphan Europe une présentation périodique des plans de commercialisation afin d'estimer les ventes futures de GRASPA®, Orphan Europe n'est pas soumis à des exigences minimales de ventes, et la Société ne peut garantir le succès de la commercialisation de GRASPA® en cas d'AMM. Toute défaillance de la part d'Orphan Europe aurait des conséquences défavorables pour la Société. La Société a fait en sorte de limiter ces risques en mettant en place un comité de pilotage pour le suivi du développement et de la commercialisation de ses produits développés.
- Les paiements seront effectués au profit de la Société, par étape: un premier paiement a été effectué à la date de signature du contrat, les autres s'effectueront lors d'AMM des traitements développés par la Société et par palier selon le montant des ventes effectivement réalisées par Orphan Europe. Dès lors, si la Société n'atteignait pas ces objectifs, cela aurait un effet défavorable significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats ou son développement.
- La rupture fautive du contrat, à l'initiative d'Orphan Europe, pourrait générer le versement de dommages et intérêts importants. Cependant, la Société pourra également résilier ledit contrat en cas de faute grave de la part d'Orphan Europe, et prétendre à l'octroi de dommages et intérêts importants.
- Le non-respect de garanties données par la Société pourrait réduire les paiements d'étape.

Dépendance à l'égard du groupe Teva

Un contrat de licence et de distribution exclusive a été conclu entre Teva et la Société le 28 mars 2011.

- Bien que cet accord exige que Teva atteigne chaque année des objectifs minimaux de vente après le lancement de GRASPA®, le seul recours de la Société en cas de non-respect par Teva de ces objectifs est la résiliation de cet accord, ce qui lui coûterait un temps et des ressources considérables à la fois pour développer

ses propres capacités de commercialisation en Israël et pour trouver un nouveau distributeur adéquat, s'il en existe. La Société ne peut garantir que Teva réussira à obtenir l'approbation réglementaire pour commercialiser GRASPA®.

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

Outre le risque de dépendance de la Société aux efforts de commercialisation de Orphan Europe et de Teva, la Société rencontre également un risque de non-conformité de ces sociétés et d'autres distributeurs futurs avec la réglementation anti-corruption locale, la loi américaine sur les pratiques de corruption à l'étranger (*U.S. Foreign Corrupt Practices Act*), et d'autres réglementations locales et internationales ; et la Société ne dispose que d'une capacité limitée à contrôler la conformité de leurs actions. Le non-respect de ces règles de conformité par ces sociétés ou par des distributeurs futurs pourrait exposer la Société à une responsabilité civile ou pénale, des amendes et/ou des interdictions de vendre ses produits dans certains pays.

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

2.1.5

Actualisation du facteur de risque 2.1.8 du Document de Référence 2016 : « Eryaspase/GRASPA® est le seul produit en développement clinique, en procédure d'enregistrement en Europe et susceptible d'être sur le marché dans les cinq prochaines années »

La section 2.1.8 du Document de Référence 2016 est remplacée dans son intégralité par une nouvelle section comprenant les paragraphes suivants :

Eryaspase/GRASPA® est à ce jour le seul produit de la Société à suivre un développement clinique, et la Société juge sa dépendance vis-à-vis d'eryaspase/GRASPA® comme importante. ERYTECH a finalisé ses études cliniques en Europe pour GRASPA® dans la LAL et, selon les résultats des études et des discussions en cours avec les autorités réglementaires, a l'intention de soumettre à l'EMA une nouvelle demande d'AMM pour GRASPA® dans le courant du mois d'octobre 2017. Aux États-Unis, l'étude de Phase I chez les adultes atteints de la LAL est en cours et la Société n'a pas encore finalisé d'essais cliniques dans la LAM ou le cancer du pancréas. De fait le développement clinique d'eryaspase/GRASPA® n'est pas encore achevé.

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

2.1.6

Actualisation des risques de dépendance vis-à-vis de sous-traitants et de fournisseurs de matières premières-cléf (section 2.1.12 du Document de Référence 2016)

2.1.6.1 Actualisation du facteur de risque 2.1.12.1 du Document de Référence 2016 : « 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 section 2.1.12.1 du Document de Référence 2016 est remplacée dans son intégralité par une nouvelle section comprenant les paragraphes suivants :

La Société se fournit notamment :

- en asparaginase (voir la section 1.8 du Document de Référence 2016)
- en concentrés de globules rouges («CGR»).

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

Concernant la fourniture de CGR, ERYTECH est sous contrat d'approvisionnement auprès de l'EFS (voir également la section 1.8.2.1 du Document de Référence 2016) et de l'ARC (voir également la section 1.8.2.2 du Document de Référence 2016) dans le cadre de ses essais cliniques en cours et en vue d'une autorisation temporaire d'utilisation. La collecte et distribution de sang est organisée en France par l'EFS, établissement public en situation de monopole, et aux États-Unis par l'ARC. L'EFS est l'unique opérateur sur son territoire de la transfusion sanguine chargé de satisfaire les besoins nationaux en produits sanguins, qu'il doit fournir en quantité suffisante et en qualité optimale. Dans le cas où l'approvisionnement par l'ARC et l'EFS était diminué ou interrompu, ou en cas de crise majeure et/ou internationale impactant l'activité des banques de sang et la pratique des dons, il se pourrait que la Société ne puisse plus s'approvisionner de manière suffisante en CGR et répondre aux essais cliniques et/ou aux marchés, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats et son développement.

2.1.6.2 Actualisation du facteur de risque 2.1.12.2 du Document de Référence 2016 : « La Société est dépendante de ses sous-traitants»

À la suite du premier paragraphe de la section 2.1.12.2 du Document de Référence 2016 sont ajoutés les paragraphes suivants :

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

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

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

2.2

RISQUES STRATÉGIQUES

2.2.1

Actualisation des risques liés à la gestion de la croissance (section 2.2.3 du Document de Référence 2016)

Actualisation du facteur de risque 2.2.3.1 du Document de Référence 2016 : « Le développement de la Société dépendra de sa capacité à gérer sa croissance interne »

La section 2.2.3.1 du Document de Référence 2016 est remplacée dans son intégralité par la section suivante :

Au 30 juin 2017, la Société compte 94 salariés travaillant à temps plein, ce nombre étant amené à augmenter concomitamment à l'élargissement de son activité. Dans le cadre de la mise en œuvre de sa stratégie de développement, la Société va devoir recruter du personnel supplémentaire et développer ses capacités opérationnelles en Europe et aux États-Unis.

Pour ce faire, la Société devra :

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

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

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

2.2.2

Actualisation du facteur de risque 2.2.4 du Document de Référence 2016 : « Des solutions concurrentes directes ou indirectes pourraient freiner le développement de la Société ou rendre obsolète ses produits ».

À la suite du premier paragraphe de la section 2.2.4 du Document de Référence 2016, sont ajoutés deux nouveaux paragraphes :

Il existe quatre formes de L-asparaginase actuellement disponibles sur le marché et principalement commercialisées par de grandes entreprises pharmaceutiques, y compris Jazz Pharmaceuticals PLC et Shire PLC. Outre les formes de L-asparaginase actuellement disponibles et les nouvelles formes en développement, le produit candidat de la Société entre également en concurrence avec d'autres produits pouvant être utilisés dans le traitement de la LAL ou de la LAM. Ces traitements potentiels comprennent des anticorps monoclonaux, des anticorps monoclonaux bispécifiques et des cellules T porteuses de récepteurs antigéniques chimériques, ou CAR-T. Plusieurs grandes entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques, y compris Amgen Inc., Pfizer Inc., Cellectis S.A., Kite Pharma, Inc. et Novartis AG, développent ces types de thérapies pour le traitement de la LAL et de la LAM.

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

2.2.3

Actualisation du facteur de risque 2.2.5 du Document de Référence 2016 : « La Société pourrait ne pas être en mesure de protéger la confidentialité de ses informations et/ou de son savoir-faire ».

À la suite du troisième paragraphe de la section 2.2.5 du Document de Référence 2016, est ajouté le paragraphe suivant :

En outre, malgré les mesures de sécurité mises en place, le système informatique de la Société n'est pas à l'abri de dommages causés par des virus informatiques, des accès

non autorisés, des catastrophes naturelles, du terrorisme, de la guerre ou encore des pannes de système de télécommunications et d'électricité. Si de tels événements se produisaient, des informations confidentielles pourraient être divulguées et des données essentielles perdues.

2.2.4

Actualisation des risques liés à la propriété intellectuelle (section 2.2.9 du Document de Référence 2016)

Ajout d'un nouveau facteur de risque 2.2.9.3 du Document de Référence 2016 intitulé : « Des tiers pourraient faire valoir des droits de propriété ou des droits commerciaux sur les inventions que la Société développe ».

À la suite de la section 2.2.9.2 du Document de Référence 2016 est ajoutée une nouvelle section 2.2.9.3 intitulée « Des tiers pourraient faire valoir des droits de propriété ou des droits commerciaux sur les inventions que la Société développe. »

La propriété intellectuelle de la Société pourrait être revendiquée dans le futur par des tiers. La Société ne peut également pas garantir que, malgré les mesures mises en place, un partenaire ne réclamera pas des droits sur une invention découverte dans le cadre d'une mission réalisée par la Société. En effet, la Société a conclu avec ses collaborateurs des contrats prévoyant la propriété des droits de propriété intellectuelle qui pourraient être créés en vertu de ces contrats. Ces contrats prévoient la négociation de droits commerciaux dans le cas où les collaborateurs de la Société produiraient des inventions dans le cadre de leur mission ou en cas d'inventions

conjointes. Cependant, il se pourrait que dans certains cas, les clauses de ces contrats ne permettent pas d'identifier qui de la Société ou du collaborateur est propriétaire de l'invention. Si la Société ne parvenait pas à négocier avec succès la propriété des droits de propriété intellectuelle créés à l'occasion de ces collaborations ainsi que les droits commerciaux sur ces droits de propriété intellectuelle, ou si des litiges survenaient quant à la propriété de ces droits de propriété intellectuelle, la capacité de la Société à en exploiter le potentiel de marché serait limitée.

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

2.3

RISQUES JURIDIQUES

Actualisation de la section 2.3.3 du Document de Référence 2016 : « Procédures judiciaires et d'arbitrage »

La section 2.3.3 du Document de Référence 2016 est remplacée dans son intégralité par la section suivante :

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

2.4

RISQUES RÉGLEMENTAIRES

2.4.1

Actualisation des risques liés à l'environnement réglementaire (section 2.4.1 du Document de Référence 2016)

2.4.1.1 Actualisation du facteur de risque 2.4.1.1 du Document de Référence 2016 : « L'obtention des autorisations préalables à toute commercialisation est incertaine ».

Le dernier tiret du 3^e paragraphe de la section 2.4.1.1 du Document de Référence 2016 relatif à la capacité de la Société à obtenir une AMM auprès des autorités compétentes est modifié comme suit :

- la capacité de la Société à répondre (notamment dans les délais) aux questions des autorités compétentes pendant le processus d'AMM. Par exemple, l'EMA a demandé à la Société des informations complémentaires relatives aux données complémentaires à fournir concernant la comparabilité entre les formes ancienne et nouvelle de l'asparaginase encapsulée dans GRASPA®, le développement d'un test d'immunogénéicité, ainsi que la pharmacodynamique d'eryaspase, ce qui a conduit la Société à retirer son dossier d'AMM car le délai accordé dans la procédure du CHMP n'était pas suffisant pour apporter ces données supplémentaires. Selon les résultats des études et des discussions en cours avec les autorités réglementaires, la Société a l'intention de soumettre à l'EMA une nouvelle demande d'AMM pour GRASPA® dans le courant du mois d'octobre 2017.

2.4.1.2 Modification du facteur de risque 2.4.1.2 du Document de Référence 2016 : « La Société pourrait ne pas bénéficier d'un régime d'exclusivité des données pour GRASPA® »

La section 2.4.1.2 du Document de Référence 2016 est intégralement supprimée et remplacée par une nouvelle section 2.4.1.2 intitulée « La substance active connue contenue dans GRASPA® pourrait affecter son exclusivité des données et de commercialisation; ce qui n'impactera pas l'exclusivité de commercialisation liée au statut de médicament orphelin de GRASPA® » dont le développement est le suivant :

L'exclusivité des données fait référence à la période durant laquelle une autre société ne peut utiliser les données que la Société a présentées en support à sa demande d'AMM. Cette exclusivité empêche en pratique certains types de produits pharmaceutiques, tels que les médicaments génériques, hybrides ou bio-similaires, d'obtenir une AMM de l'EMA pendant cette période d'exclusivité des données. Pour les produits contenant une nouvelle substance active, cela empêche les médicaments génériques, hybrides ou bio-similaires d'être mis sur le marché

pendant les périodes d'exclusivité de commercialisation et d'exclusivité des données. Cette période d'exclusivité combinée dure dix années à compter de l'autorisation du produit contenant la nouvelle substance active (huit années pour la période d'exclusivité des données et deux années pour la période additionnelle d'exclusivité de commercialisation à partir de l'obtention de l'AMM pour le produit contenant une nouvelle substance active.

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

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

2.4.1.3 Actualisation du facteur de risque 2.4.1.3 du Document de Référence 2016 : « La Société pourrait ne pas bénéficier de l'exclusivité de commercialisation liée au statut de médicament orphelin pour GRASPA®, eryaspase, ou ses autres candidats médicaments ou dans d'autres indications ».

À la suite du deuxième paragraphe de la section 2.4.1.3 du Document de Référence 2016, le troisième paragraphe est remplacé par trois nouveaux paragraphes :

Même après l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour un produit candidat et même si la Société obtenait l'exclusivité de commercialisation liée au statut de médicament orphelin pour un produit candidat (voir la section 1.6.2 du Document de Référence 2016 : « Développement de médicaments dans l'Union européenne »).

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

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

2.4.2

Actualisation du facteur de risque 2.4.3 du Document de Référence 2016 : « 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 ».

La section 2.4.3 du Document de Référence 2016 est remplacée dans son intégralité par la section suivante :

Le succès commercial de la Société dépendra, en partie, du niveau de remboursement de ses produits par les organismes de santé publique, les assureurs privés, les organismes de gestion intégrée des soins de santé et tout autre organisme. Dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses de santé, la pression sur les prix de vente et le niveau de remboursement s'intensifie du fait notamment :

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

Le succès de la commercialisation d'un médicament est aujourd'hui largement conditionné par le taux de remboursement défini par les organismes de santé publique,

les compagnies d'assurance maladie privées et autres organismes concernés. Les organismes et gouvernements européens ayant manifesté leur volonté de réduire le remboursement des soins de santé, il existe une réelle incertitude sur leurs futurs taux de remboursement.

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

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

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

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

2.5

RISQUES FINANCIERS

2.5.1

Actualisation du facteur de risque 2.5.1 du Document de Référence 2016 : « Le Groupe a un historique de pertes d'exploitation, pertes qui pourraient perdurer ».

La section 2.5.1 du Document de Référence 2016 est remplacée dans son intégralité par la section suivante :

Le Groupe a enregistré des pertes comptables et fiscales depuis le début de ses activités en 2004. Au 30 juin 2017, les pertes cumulées s'élevaient à 83,6 millions d'euros en normes comptables IFRS. Ces pertes ont impacté et continueront d'impacter négativement les capitaux propres revenant aux actionnaires et les actifs nets. Ces pertes d'exploitation résultent principalement d'investissements dans des frais de recherche et dans des coûts de développement pour la réalisation des études précliniques et des essais cliniques. Le Groupe anticipe de nouvelles pertes d'exploitation substantielles pour les prochaines années au fur et à mesure que ses activités de recherche et développement, d'études précliniques et d'essais cliniques se poursuivront. À la date du dépôt de l'Actualisation, ni eryaspase/GRASPA®, ni aucun autre de ses produits n'ont généré de chiffre d'affaires. Les données sur l'immunogénicité et la pharmacodynamique d'eryaspase ainsi que les tests de comparabilité pourraient ne pas être suffisants pour répondre aux exigences de l'EMA, et la Société pourrait devoir conduire des études précliniques ou des essais cliniques supplémentaires pour appuyer la resoumission de sa demande d'AMM ou pourrait ne pas resoumettre son dossier définitivement.

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

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

redevances ou d'autres paiements relatifs à des licences ou des partenariats ;

- maintiendra, protégera et étendra son portefeuille de droits de propriété intellectuelle ;
- attirera un nouveau personnel qualifié et préservera son personnel existant ; et
- créera des infrastructures supplémentaires pour soutenir ses activités en tant que société tenue aux obligations d'informations américaines mais bénéficiant d'un statut d'émetteur étranger.

La rentabilité du Groupe dépendra de sa capacité à développer, produire et commercialiser avec succès ses produits. Les ressources financières propres du Groupe proviendront, dans un proche avenir, des premières ventes d'eryaspase/GRASPA®, de versements effectués par ses partenaires dans le cadre d'accords de distribution en place ou d'accords de licence liés au développement de nouveaux produits et/ou à l'utilisation de la plateforme de recherche.

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

Se référer au chapitre 5 du Document de Référence 2016.

2.5.2

Actualisation du facteur de risque 2.5.2 du Document de Référence 2016 : « Le Groupe pourrait avoir besoin de renforcer ses fonds propres ou de recourir à des financements complémentaires afin d'assurer son développement ».

Avant le dernier paragraphe de la section 2.5.2 du Document de Référence 2016, est inséré un nouveau paragraphe :

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

2.5.3

Actualisation du facteur de risque 2.5.4 du Document de Référence 2016 : « Risque de dilution »

La section 2.5.4 du Document de Référence 2016 est remplacée dans son intégralité par la section suivante :

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants, administrateurs et employés, le Groupe a émis ou attribué des bons de souscription d'actions, des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise, d'actions gratuites et d'options (stock-options). L'exercice de tous les instruments dilutifs attribués et non encore exercés sur la base d'un capital social de 1 174 444,80 € entraînerait une dilution de 7,04% (se référer au tableau 4 de la section 4.2.2 de l'actualisation du Document de Référence 2016). Le Groupe pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou l'attribution de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital du Groupe.

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

2.5.4

Actualisation de la section 2.5.6 du Document de Référence 2016 : « Risques de Marché »

Actualisation du facteur de risque 2.5.6.1 du Document de Référence 2016 : « Risque de liquidité »

La section 2.5.6.1 du Document de Référence 2016 est remplacée dans son intégralité par la section suivante :

Le Groupe est structurellement déficitaire depuis sa création. Les flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles du Groupe ont été respectivement de -14 millions d'euros, -18 millions d'euros et -15 millions d'euros pour le 1^{er} semestre 2017 et les exercices clos les 31 décembre 2016 et 2015.

Historiquement, le Groupe a financé sa croissance par un renforcement de ses fonds propres sous forme d'augmentations de capital et d'émission d'obligations convertibles. L'augmentation de capital liée à l'introduction en bourse en mai 2013 ainsi que l'opération renouvelée en 2014, 2015, 2016 et 2017 ont permis au Groupe de renforcer ces fonds propres. La Société pense aujourd'hui, disposer des ressources suffisantes pour financer ses études cliniques en cours, notamment l'étude clinique de Phase I pour eryaspase dans la LAL aux États-Unis, l'étude clinique de Phase II en Europe pour eryaspase dans la LAL chez le patient allergique et l'étude clinique de Phase IIb pour eryaspase dans la LAM et pouvoir assurer sa continuité d'exploitation à horizon 2020 sur la base de sa structure de coûts actuelle et de ses programmes déjà engagés.

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

Le Groupe a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et il considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir. La trésorerie nette disponible au 30 juin 2017 s'élève à 88,5 millions d'euros.

en K€	30/06/2017			
	Valeur comptable	Flux de trésorerie contractuels		
		TOTAL	À moins d'un an	1 à 5 ans
Emprunts	1 900	(1 900)		(1 900)
Avances conditionnées	1 182	(1 182)	-	(1 182)
Dettes financières liées aux crédits bails	161	(161)	(84)	(77)
Obligations convertibles				
Découverts bancaires				
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	6 164	(6 164)	(6 164)	
Total emprunts	9 406	(9 406)	(6 247)	(3 159)

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

3

RESPONSABILITÉ SOCIALE, ENVIRONNEMENTALE ET SOCIÉTALE

ACTUALISATION



3.1

ACTUALISATION DE LA SECTION 3.2.3.1.2 DU DOCUMENT DE RÉFÉRENCE 2016 : « RÉPARTITION DES EFFECTIFS »

La section 3.2.3.1.2 du Document de Référence 2016 est actualisée par l'ajout de la phrase suivante et des deux tableaux suivants :

Au 30 juin 2017, l'effectif du Groupe compte 94 personnes (92 personnes en équivalent temps plein) dont 10 personnes aux US.

Répartition par pôle d'activité

Au 30 juin 2017, l'effectif du Groupe était réparti selon les pôles suivants :

Départements	Effectif SA	Effectif Inc	Effectif Groupe
Direction Corporate	18,7		18,7
Direction Business Development & Competitive Intelligence	3,8	1	4,8
Direction Scientifique	21,31	1	22,31
Direction Médicale et Réglementaire	15,6	7	22,6
Direction des Opérations Pharmaceutiques	22,70	1	23,7
Total général	82,11*	10	92,11

* en équivalent temps plein.

Répartition par statut

Statut	Effectif SA	Effectif Inc	Effectif Groupe
Cadres	51,8	10	61,8
Non cadres	30,31		30,31
Total général	82,11	10	92,11

* en équivalent temps plein.

3.2 Actualisation de la section 3.2.3.2 du Document de Référence 2016 : « Participation des mandataires sociaux et administrateurs »

Sur la base de la composition du capital et des éléments dilutifs existants à la date du 30 juin 2017, les participations détenues par les mandataires et les dirigeants mandataires sociaux peuvent être résumées comme suit :

Mandataire Social	Nombre d'action ⁽²⁾	% capital ⁽²⁾	% droits de vote ⁽²⁾	Nature des titres	Date de création	Nombres attribués ⁽³⁾	Bons de souscription et Options				Attribution d'actions gratuites		
							Nombre de bons ⁽⁴⁾ et options exercés	Nombre de bons ⁽⁴⁾ et options restants à exercer	Prix d'exercice en € par action nouvelle souscrite ⁽⁴⁾	Date maximale d'exercice	Nombre maximum d'actions lié au nombre de bons ⁽⁴⁾ restant à exercer	Date d'acquisition (et de disponibilité)	Conditions de performance
Gil Beyen ⁽¹⁾	-	-	-	BSPCE ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₄	21/05/2012 22/01/2014	11 263 6 000	3 400	7 863	7,362	21/05/2020	78 630	Tranche 1 : 03/10/2017 (03/10/2018) Tranche 2 : 03/10/2018 (03/10/2018) Tranche 3 : 03/10/2019 (03/10/2019) Tranche 1 : 27/06/2018 (27/06/2018) Tranche 2 : 27/06/2019 (27/06/2019) Tranche 3 : 27/06/2020 (27/06/2020)	Objectif de performance basé sur la progression du cours de l'action de la Société entre la date d'attribution et la date d'acquisition
							-	6 000	12,25	22/01/2024	60 000		
							-	-	-	-	-		
Philippe Archinard ⁽¹⁾	10 300	0,09 %	0,10 %	BSA ₂₀₁₂ BSA ₂₀₁₆ BSA ₂₀₁₇	21/05/2012 03/10/2016 27/06/2017	2 554 9 000 9 500	2 554	-	7,362	20/05/2020	-		
							-	9 000	18,52	03/10/2021	9 000		
							-	9 500	26,47	27/06/2017	9 500		
GALENOS ⁽¹⁾	1	-	-	BSA ₂₀₁₂	21/05/2012	1 288 ⁽⁵⁾ 1 717 (3005 au total)	1 288 ⁽⁵⁾	717	7,362	20/05/2020	7 170		
							1 000	9 000	18,52	03/10/2021	9 000		
							-	9 500	26,47	27/06/2022	9 500		
Martine Ortin George ⁽¹⁾	1	-	-	BSA ₂₀₁₂ BSA ₂₀₁₆ BSA ₂₀₁₇	21/05/2012 03/10/2016 27/06/2017	1 217 9 000 9 500	-	1 217	7,362	20/05/2020	12 170		
							-	9 000	18,52	03/10/2021	9 000		
							-	9 500	26,47	27/06/2022	9 500		

(Suite du tableau page suivante)

(Suite du tableau de la page précédente)

Mandataire Social	Nombre d'action (2)	% capital (2)	% droits de vote (2)	Nature des titres	Date de création	Nombres attribués (3)	Bons de souscription et Options				Attribution d'actions gratuites	
							Nombre de bons et options exercés	Nombre de bons (4) et options restants à exercer	Prix d'exercice en € par action nouvelle souscrite (4)	Date maximale d'exercice	Nombre maximum d'actions lié au nombre de bons (4) restant à exercer	Date d'acquisition (et de disponibilité)
BVBA Hilde Windels(1)	1	-	-	BSA2012(6) BSA2016 BSA2017	21/05/2012	1 217	-	7,362	20/05/2020	12 170		
					03/10/2016	9 000	-	18,52	03/10/2021	9 000		
					27/06/2017	9 500	-	26,47	27/06/2022	9 500		
Luc Dochez (1)	-	-	-	BSA2012 BSA2016 BSA2017	21/05/2012	867	-	7,362	20/05/2020	8 670		
					03/10/2016	9 000	-	18,52	03/10/2021	9 000		
					27/06/2017	9 500	-	26,47	27/06/2022	9 500		
Jérôme Bailly (1)	280	0,00%	0,00%	BSPCE2012 BSPCE2014 AGA2016	21/05/2012	1 458	1 158	7,362	20/05/2020	3 000	Tranche 1 : 03/10/2017 (03/10/2018) Tranche 2 : 03/10/2018 (03/10/2018) Tranche 3 : 03/10/2019 (03/10/2019)	Objectif de performance basé sur la progression du cours de l'action de la Société entre la date d'attribution et la date d'acquisition
					22/01/2014	2 400	-	12,25	22/01/2024	24 000		
					03/10/2016	11 001	-					
Allène M. Diaz	-	0,00%	0,00%	BSA2016 BSA2017	08/01/2017	15 000	-	13,60	08/01/2022	15 000		
					27/06/2017	7 500	-	26,47	27/06/2022	7 500		

(1) Cf. détails des fonctions exercées à ce jour dans la section 4.1.1. Organes d'administration et de direction du Document de Référence 2016 et la section 4.1.1 de l'Actualisation.

(2) Actions tenues au nominatif.

(3) Sur délégation de l'Assemblée Générale.

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

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

(6) Attribués à Hilde Windels, représentante de BVBA Hilde Windels, représentante de l'administration de la Société.

3.3 Actualisation de la section 3.2.3.3 du Document de Référence 2016 : « Participation des salariés de la société, non mandataires sociaux »

La section 3.2.3.3 du Document de Référence 2016 est remplacée dans son intégralité par la section suivante :

Sur la base de la composition du capital et des éléments dilutifs existants à la date du 30 juin 2017, les participations détenues par les salariés non mandataires sociaux à titre personnel et individuel peuvent être résumées comme suit :

Les salariés de la Société ne détiennent pas d'actions dans le cadre de dispositifs mentionnés à l'article L.225-102 du Code de commerce.

Nombre d'action (1)	% capital (1)	% droits de vote (2)	Nature des titres	Date de création	Nombres attribués (3) (Nombre attribués aux salariés présents au 30 juin 2017)	Bons de souscription et d'actions				Attribution d'actions gratuites		
						Nombre de bons (4) et options exercés	Nombre de bons (4) et options restants à exercer	Prix d'exercice en € par action nouvelle souscrite	Date maximale d'exercice	Nombre maximum d'actions lié au nombre de bons restant à exercer	Date d'acquisition (et de disponibilité)	Conditions de performance
Salariés non mandataires (4)	2 780 (5)	0,02% (5)	BSPCE2012	21/05/2012	6 050 (3 100)	4 745 (2 820)	1 305 (280)	7,362	21/05/2020	13 050 (2 800)		
			BSPCE2014 (6)	22/01/2014	7 100 (6 220)	960 (780)	6 050 (5 440)	12,25	22/01/2024	60 500 (54 400)		
			BSA2014	04/12/2014	3 000 (3 000)	100 (100)	2 900 (2 900)	12,25	04/12/2024	29 000 (29 000)		
			AGA 2016	03/10/2016	78 261 (78 261)							Tranche 1 : 03/10/2017 (03/10/2018) Tranche 2 : 03/10/2018 (03/10/2018) Tranche 3 : 03/10/2019 (03/10/2019)
			AGA 2016	08/01/2017	15 000 (15 000)							Tranche 1 : 08/01/2018 (08/01/2019) Tranche 2 : 08/01/2019 (08/01/2019) Tranche 3 : 08/01/2020 (08/01/2020)
			AGA 2016	27/06/2017	8 652 (8 652)							Tranche 1 : 27/06/2018 (27/06/2019) Tranche 2 : 27/06/2019 (27/06/2019) Tranche 3 : 27/06/2020 (27/06/2020)

(Suite du tableau page suivante)

(Suite du tableau de la page précédente)

Nombre d'action ⁽¹⁾	% capital ⁽¹⁾	% droits de vote ⁽²⁾	Nature des titres	Date de création	Nombres attribués ⁽³⁾ (Nombre attribués aux salariés présents au 30 juin 2017)	Bons de souscription et d'actions				Attribution d'actions gratuites			
						Nombre de bons ⁽⁴⁾ et options exercés	Nombre de bons ⁽⁴⁾ et options restants à exercer	Prix d'exercice en €, par action nouvelle souscrite	Date maximale d'exercice	Nombre maximum d'actions lié au nombre de bons restant à exercer	Date d'acquisition (et de disponibilité)	Conditions de performance	
			AGA ²⁰¹⁷	27/06/2017	51 975							Tranche 1 : 27.06.2018 (27.06.2019) Tranche 2 : 27.06.2019 (27.06.2019) Tranche 3 : 27.06.2020 (27.06.2020)	Objectif de performance basé sur la progression du cours de l'action de la Société entre la date d'attribution et la date d'acquisition
			S.OP ²⁰¹⁶ ⁽⁴⁾	03/10/2016	44 499 (44 499)	0 (0)	44 499 (44 499)	18,52	03/10/2026	44 499 (44 499)			
			S.OP ²⁰¹⁶	08/01/2017	3 000 (3 000)	0 (0)	3 000 (3 000)	15,65	08/01/2027	3 000 (3 000)			
			S.OP ²⁰¹⁶	27/06/2017	18 000 (18 000)	0 (0)	18 000 (18 000)	26,47	27/06/2027	18 000 (18 000)			
			S.OP ²⁰¹⁷	27/06/2017	22 200 (22 200)	0 (0)	22 200 (22 200)	26,47	27/06/2027	22 200 (22 200)			

⁽¹⁾ Actions tenues au nominatif.

⁽²⁾ Voir également la section 6.4.3 du Document de Référence 2016.

⁽³⁾ Sur délégation de l'Assemblée Générale.

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

⁽⁵⁾ Le nombre d'actions, le pourcentage de détention du capital et de droits de vote correspond au actions et droit de vote détenus par les personnes salariées de la Société au 30 juin 2017.

⁽⁶⁾ Après déduction de 90 BSPCE²⁰¹⁴ caducs.

N.B. : les chiffres présentés entre parenthèses représentent les détections des salariés en poste au 30 juin 2017. Les autres chiffres représentent les titres ayant été distribués à des salariés de la Société au jour de leur attribution.

4

GOUVERNEMENT
D'ENTREPRISE

ACTUALISATION



4.1

ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

4.1.1

Organes d'administration et de direction

4.1.1.1 Actualisation de la section 4.1.1.1 du Document de Référence 2016 : « Dirigeants et administrateurs »

La section 4.1.1.1 du Document de Référence 2016 est remplacée intégralement comme suit :

Actualisation de la section 4.1.1.1 du Document de Référence 2016 : "Composition du Conseil d'administration"

À la date de l'Actualisation, les administrateurs de la Société sont les suivants :

Nom, prénom, âge, Fonction	1 ^{re} nomination	Échéance du mandat	Administrateur indépendant ⁽¹⁾	Comité d'audit	Comité de Stratégie Clinique	Comité des Rémunérations et Nomination	Expérience et expertise demandée
Gil Beyen Président du Conseil d'administration et Directeur Général 56 ans 3 Place des Célestins 69002 Lyon, France	Assemblée Générale du 2 avril 2013 (celui-ci ayant été Président du Conseil de surveillance depuis 2012)	Assemblée Générale ordinaire statuant en 2019 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.	Non	NA	NA	NA	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 4.1.1.4 du Document de Référence 2016.
Galenos SPRL , représenté par Sven Andréasson, Administrateur 64 ans Rond Point Schuman, 6 Boîte 5 1040 Bruxelles, Belgique	Conseil d'administration du 22 janvier 2014 (Président du Conseil de Surveillance de 2009 à 2011, Vice-Président du Conseil de surveillance depuis 2011)	Assemblée Générale statuant en 2019 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.	Oui	Membre	NA	Membre	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 4.1.1.4 du Document de Référence 2016.
Philippe Archinard Administrateur 57 ans 47 rue Professeur Deperet, 69160 Tassin- la-Demi-Lune, France	Assemblée Générale du 2 avril 2013 (Membre du Conseil de surveillance depuis 2005)	Assemblée Générale statuant en 2019 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.	Oui	Membre	Membre	Membre et Président	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 4.1.1.4 du Document de Référence 2016.
Martine Ortin George Administrateur 68 ans 9 Southern Hills Drive 08558 Skillman NJ États-Unis d'Amérique	Assemblée Générale du 17 juin 2014	Assemblée Générale statuant en 2020 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.	Oui	NA	Membre et Président	NA	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 4.1.1.4 du Document de Référence 2016.
BVBA représentée par Hilde Windels Administrateur 51 ans Kasteellaan 89 9000 Gent, Belgique	Assemblée Générale du 27 juin 2017	Assemblée Générale statuant en 2020 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.	Oui	Membre et Président	NA	NA	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 4.1.1.4 du Document de Référence 2016.
Luc Dochez Administrateur 42 ans 8 Klein Vilvoordestraat 3078 Meerbeek, Belgique	Cooptation lors du Conseil d'administration du 26 mars 2015 ratifiée par l'Assemblée Générale du 23 juin 2015	Assemblée Générale statuant en 2019 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018	Oui	Membre	Membre	NA	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 4.1.1.4 du Document de Référence 2016.
Allene M. DIAZ Administrateur 53 ans 2 Dartmouth Place, Boston MA 02116 États-Unis d'Amérique	Assemblée générale du 27 juin 2017 ⁽²⁾	Assemblée Générale statuant en 2020 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019	Oui	Non	Membre	Membre	L'expérience des administrateurs est présentée dans la section 4.1.1.4 du Document de Référence 2016.

⁽¹⁾ Membre indépendant au sens du Code de gouvernement d'entreprise Middelnex (cf. section 4.2 1.A.1 du Document de Référence 2016).

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

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

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

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

Au cours de l'exercice clos au 30 juin 2017, les changements suivants sont intervenus dans la composition du Conseil d'administration :

- le mandat d'administrateur de Martine Ortin George a été renouvelé par l'Assemblée Générale du 27 juin 2017 pour une durée de trois années qui prendra fin à l'issue

de l'Assemblée Générale ordinaire statuant en 2020 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019 ;

- le mandat d'administrateur d'Allène M. Diaz a été ratifié par l'Assemblée Générale du 27 juin 2017 pour une durée de trois années qui prendra fin à l'issue de l'Assemblée Générale ordinaire statuant en 2020 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019 ; et
- après avoir constaté l'expiration du mandat de Hilde Windels à l'issue de l'Assemblée Générale du 27 juin 2017, la dite assemblée a nommé la Société BVBA Hilde Windels, représentée par madame Hilde Windels, comme administrateur pour une durée de trois années qui prendra fin à l'issue de l'Assemblée Générale ordinaire statuant en 2020 sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

4.1.1.2 Actualisation de la section 4.1.1.3 du Document de Référence 2016 : "Autres mandats sociaux"

Le tableau figurant en section 4.1.1.3 du Document de Référence 2016 est complété de la ligne suivante qui remplace la ligne relative à Hilde Windels :

Nom	Autres mandats et fonctions des mandataires sociaux durant l'exercice clos au 30 juin 2017	Autres mandats et fonctions exercés en dehors de la Société au cours des cinq dernières années et ayant cessé à ce jour
BVBA Hilde Windels	<ul style="list-style-type: none"> • Administrateur VIB • Administrateur et Directeur Général BioCartis NV • Administrateur de BioCartis Group NV • Vice-Président Directeur Général puis Président-Directeur Général Biocartis Group 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrateur MDX Health, • Administrateur Flanders Bio • Directrice Administratif et Financier Biocartis group

4.1.1.3 Actualisation de la section 4.1.1.4 du Document de Référence 2016 : « Expérience des organes d'administration et de direction »

Le 7^e paragraphe de la section 4.1.1.4 du Document de Référence 2016 est actualisé comme suit afin de prendre en compte la nomination de BVBA en remplacement de Hilde Windels :

Depuis la date du Document de Référence 2016, les changements suivants sont intervenus dans la composition du Conseil d'administration :

• BVBA, représentée par Hilde Windels, administrateur:

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

Health (Euronext: MDXH) de juin 2010 à la fin août 2011. Auparavant, elle était responsable chez ING des services bancaires aux entreprises pour une région de Belgique. Elle est diplômée d'économie de l'Université de Louvain (Belgique).

Par ailleurs, le dernier paragraphe de la section 4.1.1.4 du Document de Référence 2016 est actualisé comme suit afin de prendre en compte la ratification du mandat d'administrateur d'Allene M. Diaz :

• Allene M. Diaz, administrateur:

Allene M. Diaz dispose d'une expérience significative dans l'industrie biopharmaceutique avec une expertise transversale en ventes, affaires médicales, marketing, planification de nouveaux produits, planification du portefeuille, planification stratégique, et accès aux marchés. Elle occupe actuellement le poste de Senior Vice President, Global Commercial Development chez Tesaro (Waltham, États-Unis). Avant cela, Madame Diaz travaillait pour diverses sociétés biopharmaceutiques de premier plan, telles que Merck Serono, Biogen Idec et Pfizer.

Pour une description des mandats sociaux et expérience des autres membres du Conseil d'administration et de la Direction Générale, se référer à la section 4.1.1.1 du Document de Référence 2016.

4.1.2

Actualisation de la section 4.1.2 du Document de Référence 2016 : « Fonctionnement du mandat des administrateurs »

Dans la section 4.1.2 du Document de Référence 2016, le terme « Document de Référence » est remplacé par le terme « Actualisation » et le terme « Pour l'exercice clos au 31 décembre 2016 » est remplacé par le terme « au 30 juin 2017 ».

4.2

RÉMUNÉRATIONS ET AVANTAGES

4.2.1

Actualisation de la section 4.4.1.3 du Document de Référence 2016 : « Proposition de résolution à l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle du 27 juin 2016 »

Le titre de la section 4.4.1.3 du Document de Référence 2016 est remplacé par le suivant : « Approbation des éléments de la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux par l'Assemblée Générale Ordinaire Annuelle du 27 Juin 2016 »

La section 4.4.1.3 du Document de Référence 2016 est actualisée comme suit :

L'assemblée générale du 27 juin 2017, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les as-

semblées générales ordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'administration sur la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux établie en application de l'article L.225-37-2 du Code de commerce, a approuvé la politique de rémunération telle que présentée dans ce rapport.

4.2.2

Actualisation de la section 4.4.2 du Document de Référence 2016 : « Rémunérations et avantages en nature attribués pour le dernier exercice clos aux mandataires sociaux de la Société »

Le tableau n° 2 : «Récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social» de la section 4.4.2 du Document de Référence 2016 est actualisé comme suit :

La note de bas de page (2) a été modifiée comme suit : Les rémunérations variables sont des primes fixées par le Comité des Rémunérations et de Nomination et sur la base d'atteinte des objectifs sociétaux fixés annuellement (par exemple ont notamment été définies comme objectifs sociétaux, lors de précédentes années: l'avancement des phases cliniques d'eryaspase, l'avancement des autres programmes de développement et le montant minimum du solde de trésorerie). Le versement de la rémunération variable est proportionné au pourcentage de réalisation de chacun des objectifs.

La note de bas de page (4) a été modifiée comme suit : La rémunération exceptionnelle correspond à des primes exceptionnelles (plus de 100% ou au-delà des objectifs contractuels).

Le tableau n° 6 : «Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social» de la section 4.4.2 du Document de Référence 2016 est actualisé comme suit :

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

Le tableau n° 8 : "Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions et des autres instruments financiers donnant accès au capital (bons de souscription de parts de créateur d'entreprise «BSPCE», bons de souscription d'actions «BSA» et attributions gratuites d'actions)" de la section 4.4.2 du Document de Référence 2016 est actualisé comme suit :

Types de titres	BSPCE2012 (1)	BSPCE2014 (2)	BSA2012 (1)	BSA2016 (3)		BSA2017 (3)
				BSA2016-031016	BSA2016-080117	
Nombre de titres que la société est autorisée à émettre	33 787	19 500	11 263	3 000	60 000	100 000
Nombre maximal de titres attribués non encore exercés ou non encore acquis	16 976	17 450	4 018	2 900	45 000	55 000
Nombre de titres attribués	33 787	18 410(6)	10 760	3 000	45 000	55 000
Date de l'Assemblée Générale	21-mai-12	02-avr-13	21-mai-12	02-avr-13	24-juin-16	27-juin-17
Date d'attribution (Conseil d'administration ou décision du Président Directeur Général)	31-mai-12 18-juil.-13 17-juil.-14	22-janv.-14 23-juin-15 6-mai-16	31-mai-12 3-août-12 18-juil.-13 17-juil.-14 29-avr.-15 31-août-15	4-déc.-14 23-juin-15	03-oct.-16	08-janv.-17 27-juin-17
Prix de souscription des titres						0,00 euro
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	7,362 euros	12,25 euros	7,362 euros	12,25 euros	18,52 euros	13,60 euros
Date limite d'exercice des titres	20-mai-20	22-janv-24	20-mai-20	22-janv-24	03-oct-21	08-janv-22
Parité	1 bon pour 10 actions	1 bon pour 10 actions	1 bon pour 1 action	1 bon pour 1 action	1 bon pour 1 action	1 bon pour 1 action
Nombre d'actions émises ou acquises	168 110	9 600	67 420	1 000	-	-
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être émises relatives aux bons attribués non exercés* ou aux actions non encore acquises	169 760	174 500	40 180	29 000	45 000	15 000
Dont le nombre maximal d'actions pouvant être exercés par :						
Yann GODFRIN(2)	-	20 000				
Jérôme BAILLY	3 000	24 000	-	-	-	-
Gil BEYEN	78 630	60 000	-	-	-	-
Dilution maximale en actions et % issue de l'exercice des bons	344 260 actions soit une dilution maximale d'environ 2,93 %					
						184 080 actions soit une dilution maximale d'environ 1,57 %

(1) Conditions générales d'exercice : En cas de survenance d'une opération ferme et définitive de première cotation des actions de la Société aux négociations sur un marché boursier réglementé ou non, français ou de l'Union européenne ou une bourse de valeurs étrangères, les titulaires de bons ne pourront exercer leurs bons : i. qu'en une seule fois ou ii. en plusieurs fois dans les limites de deux fois par an et d'au moins 100 bons. En cas de survenance de l'une des opérations suivantes : i. acceptation par les actionnaires représentant soixante six virgule soixante sept pour cent (66,67%) au moins des titres composant le capital de la Société d'une offre ferme et définitive de rachat portant sur le contrôle (au sens de l'article L.233-3 du Code de commerce) de la Société ; ii. la conclusion d'un traité de fusion prévoyant l'absorption de la Société ; les titulaires de bons pourront exercer la totalité de leurs bons. Les titres auxquels les bons donneront droit sont des actions ordinaires. Chaque bon donnera droit à dix (10) actions du capital social de la Société. Les actions nouvelles résultant de l'exercice des BSPCE feront l'objet de demandes périodiques d'admission aux négociations sur le marché réglementé NYSE Euronext.

(Suite du tableau page suivante)

Tableau n° 8 (suite)

Types de titres	SOP2016 (3)		SOP2017 (5)	AGA2016 (4)		AGA2017 (4)
	SOP2016-031016	SOP2016-080117		AGA2016-031016	AGA2016-080117	
Nombre de titres que la société est autorisée à émettre	250 000 (5)		300 000 (5)	250 000 (5)		300 000 (5)
Nombre maximal de titres attribués non encore exercés ou non encore acquis	44 499	3 000	22 200	111 261	15 000	8 652
Nombre de titres attribués	44 499	3 000	22 200	111 261	15 000	8 652
Date de l'Assemblée Générale	24-juin-16		27-juin-17	24-juin-16		27-juin-17
Date d'attribution (Conseil d'administration ou décision du Président Directeur Général)	03-oct.-16	08-janv.-17	27-juin-17	03-oct.-16	08-janv.-17	27-juin-17
Prix de souscription des titres			0,00 euro			0,00 euro
Prix d'exercice par action nouvelle souscrite	18,52 euros	15,65 euros	26,47 euros	Non applicable		Non applicable
Date limite d'exercice des titres	03-oct-26	08-janv-27	27-juin-27	Non applicable		Non applicable
Parité	1 option pour 1 action		Non applicable		Non applicable	
Nombre d'actions émises ou acquises	-	-	-	-	-	-
Nombre maximal d'actions nouvelles pouvant être émises relatives aux bons attribués non exercés ou aux actions non encore acquises	44 499	3 000	22 200	111 261	15 000	8 652
Jérôme BAILLY	-	-	-	11 001	-	-
Gil BEYEN	-	-	-	21 999	-	-
Dilution maximale en actions et % issue de l'exercice des bons	87 699 actions soit une dilution maximale d'environ 0,75 %		209 388 actions soit une dilution maximale d'environ 1,78 %			

(2) Conditions générales d'exercice : Les BSPCE2014 pourront être exercés en une seule fois ou ; sauf en cas d'opération de M&A, au maximum quatre (4) fois par an, et pour l'exercice d'un minimum de cinquante (50) BSPCE2014. Par exception, la possibilité d'un exercice anticipé a été prévu en cas de (i) changement de contrôle au sens de l'article L. 233-3, 1° du Code de commerce ou de (ii) fusion-absorption de la Société, et ce, sans condition de seuil minimum, ni de fréquence. Les titres auxquels les bons donneront droit sont des actions ordinaires. Chaque bon donnera droit à dix (10) actions du capital social de la Société. Les actions nouvelles résultant de l'exercice des BSPCE feront l'objet de demandes périodiques d'admission aux négociations sur le marché réglementé NYSE Euronext.

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

(4) Conditions de performance: Objectif de performance basé sur la progression du cours de l'action de la Société entre la date d'attribution et la date d'acquisition.

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

(6) 1 090 BSPCE2014 sont caducs suite à la démission de Yann Godfrin et d'un ancien employé.

Le tableau n° 9 : « Options de souscription ou d'achat d'actions et autres instruments financiers donnant accès au capital consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers » de la section 4.4.2 du Document de Référence 2016 est actualisé comme suit :

Options de souscription ou d'achat d'actions et bons consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers	Nombre total d'options et bons attribués/d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré	Plan S.OP2016-062717	Plan S.OP2017-062717	Plan S.OP2016-010817	BSCPE2012	BSPCE2014	BSA2014
Options et bons consentis, durant l'exercice, par l'émetteur et toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options/bons ainsi consentis est le plus élevé (information globale)	42 600	N/A	18 000	21 600	3 000	0	0	0
Options et bons détenus sur l'émetteur et les sociétés visées précédemment, levés, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces sociétés, dont le nombre d'options et de bons ainsi achetés ou souscrits est le plus bas (information globale)	895 bons (équivalent à 8 950 actions acquises)	11,49 €	0	0	0	BSPCE2012 (équivalent à 1 400 actions)	BSPCE2014 (équivalent à 6 550 actions)	100 BSA2014 (équivalent à 1 000 actions)

Le tableau n° 10 : « Historique des attributions gratuites d'actions » de la section 4.4.2 du Document de Référence 2016 est actualisé comme suit :

Information sur les actions attribuées gratuitement				
	Plan « AGA2016 »			Plan « AGA2017 »
	AGA2016-031017	AGA2016-010817	AGA2016-062717	AGA2017-062717
Date d'assemblée	Assemblée Générale Mixte du 24 juin 2016			Assemblée Générale Mixte du 27 juin 2017
Date du Conseil d'administration	Conseil d'administration et décision du Président Directeur Général du 3 octobre 2016	Conseil d'administration et décision du Président Directeur Général du 8 janvier 2017	Conseil d'administration et décision du Président Directeur Général du 27 juin 2017	Conseil d'administration et décision du Président Directeur Général du 27 juin 2017
Nombre total d'actions attribuées gratuitement dont le nombre attribué aux mandataires sociaux	111 261	15 000	8 652	74 475
Gil Beyen	21 999	-	-	15 000
Jérôme Bailly	11 001	-	-	7 500
Date d'acquisition des actions ¹	Tranche 1 : 03/10/2017 Tranche 2 : 03/10/2018 Tranche 3 : 03/10/2019	Tranche 1 : 08/01/2018 Tranche 2 : 08/01/2019 Tranche 3 : 08/01/2020	Tranche 1 : 27/06/2018 Tranche 2 : 27/06/2019 Tranche 3 : 27/06/2020	Tranche 1 : 27/06/2018 Tranche 2 : 27/06/2019 Tranche 3 : 27/06/2020
Date de fin de période de conservation	Tranche 1 : 03/10/2018 Tranche 2 : 03/10/2018 Tranche 3 : 03/10/2019	Tranche 1 : 08/01/2019 Tranche 2 : 08/01/2019 Tranche 3 : 08/01/2020	Tranche 1 : 27/06/2019 Tranche 2 : 27/06/2019 Tranche 3 : 27/06/2020	Tranche 1 : 27/06/2019 Tranche 2 : 27/06/2019 Tranche 3 : 27/06/2020
Nombre d'actions souscrites ² au 30 juin 2017	0	0	0	0
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques	0	0	0	0
Actions attribuées gratuitement restantes en fin d'exercice	111 261	15 000	8 652	74 475

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

² Actions attribuées, souscrites et acquises.

Le tableau n° 11 : « Conditions de rémunération et autres avantages aux seuls dirigeants mandataires sociaux » de la section 4.4.2 du Document de Référence 2016 est actualisé comme suit :

Dirigeants Mandataires Sociaux	Contrat de Travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions		Indemnité relatives à une clause de non concurrence		Assistance fiscale ⁽⁶⁾		Convention de formation ⁽⁶⁾	
	Oui ⁽¹⁾	Non	Oui ⁽²⁾	Non	Oui ⁽³⁾	Non	Oui ⁽⁴⁾	Non	Oui	Non	Oui	Non
Gil BEYEN Président Directeur Général Début de mandat : avril 2013 Fin de mandat : AGO 2019		X	X		X			X	X			X
Yann GODFRIN Directeur Général Délégué Début de mandat : novembre 2004 Fin de mandat : 17 janvier 2016		X	X		X ⁽⁵⁾			X		X		X
Jérôme BAILLY Directeur Général Délégué Début de mandat : décembre 2012 Fin de mandat : AGO 2019	X		X		X		X			X	X	

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

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

Estimation de la rente annuelle au 07/03/2017 à 65 ans (hors option) pour :

- Jérôme Bailly : 15275 €
- Gil Beyen : 5201 €

⁽³⁾ Indemnité d'un montant égal à un an de rémunération uniquement pour Messieurs Beyen et Bailly (se référer à la section 4.1.2.4 du Document de Référence 2016).

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

Par ailleurs, les dirigeants mandataires sociaux bénéficient également d'un régime complémentaire de frais de santé et de prévoyance et de l'intéressement (voir également les sections 3.2.3.4 et 4.5.2 du Document de Référence 2016).

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

5

INFORMATIONS FINANCIÈRES ET COMPTABLES

EXERCICE CLOS LE 30 JUIN 2017



5.1

INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES

Pour les besoins de l'Actualisation, les principales informations financières au 31 décembre 2016 présentées ci-dessous sont extraites des comptes consolidés du Groupe ERYTECH PHARMA en normes IFRS et les principales informations financières relatives au 30 juin 2017 et 2016 sont extraites des états financiers consolidés semestriels résumés du Groupe ERYTECH PHARMA établis

en conformité avec IAS 34 Information financière intermédiaire.

Ces principales données comptables et opérationnelles doivent être lues en parallèle avec les informations contenues dans le chapitre 5.2 « Rapport Financier Semestriel » de l'Actualisation.

ÉTAT DE LA SITUATION FINANCIÈRE CONSOLIDÉE

Actifs (en K€)	30/06/2017	31/12/2016
ACTIFS NON COURANTS	2 903	2 434
Immobilisations incorporelles	43	57
Immobilisations corporelles	2 730	2 245
Actifs financiers non courants	130	132
Autres actifs non courants		
Impôt différé actif		-
ACTIFS COURANTS	96 405	42 533
dont trésorerie et équivalents de trésorerie	88 551	37 646
TOTAL ACTIF	99 307	44 967
Capitaux propres	87 672	35 638
Passifs non courants	2 596	2 982
Passifs courants	9 040	6 347
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES	99 307	44 967

ÉTAT DU RÉSULTAT NET CONSOLIDÉ

(en K€)	30/06/2017 (6 mois)	31/12/2016 (6 mois)
PRODUITS DES ACTIVITÉS COURANTES	1 788	2 403
dont chiffre d'affaires	-	-
Résultat opérationnel courant	(14 189)	(10 618)
Résultat financier	114	260
RÉSULTAT NET	(14 081)	(10 349)

TABLEAU DES FLUX DE TRÉSORERIE SIMPLIFIÉ

(en K€)	30/06/2017	31/12/2016
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	(1 041)	770
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(14 088)	(8 527)
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	(720)	(683)
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement	65 743	47
Effet de la variation des taux de change sur la trésorerie détenue	(30)	-
VARIATION DE LA TRÉSORERIE NETTE	50 905	(9 163)

5.2

RAPPORT FINANCIER SEMESTRIEL

5.2.1

Points clés de la période

- Résultats et consommation de cash en ligne avec les prévisions.
- Situation de cash en banque de € 88,5 M à fin juin 2017.
- La Société a achevé la Phase III de son projet de développement d'un nouvel appareil de production.
- Le programme TEDAC financé par BPI France n'a pas atteint l'étape-clé N° 5.

En janvier 2017, la Société a annoncé, à l'occasion du Symposium ASCO-GI 2017, de nouvelles données précliniques issues de son deuxième produit candidat erymethionase. En utilisant la réduction du taux plasmatique de méthionine comme biomarqueur pharmacodynamique, l'équipe de recherche de la Société a analysé l'activité anti-tumorale d'injections hebdomadaires d'erymethionase chez la souris, étayant ainsi le potentiel d'erymethionase comme stratégie efficace pour cibler les cancers dépendants de la méthionine.

En mars 2017, la Société a :

- présenté de nouvelles données précliniques encourageantes étayant le fort potentiel d'ERYMMUNE en immunothérapie à l'occasion de la World ADOPT Summit 2017 et du 10^e colloque de vaccinologie. Les résultats de ces études ont montré que les antigènes encapsulés dans des globules rouges modifiés étaient en mesure de ralentir significativement la croissance des tumeurs traitées en induisant une réponse immunitaire efficace ciblant des antigènes spécifiques.
- annoncé la collaboration avec le *Fox Chase Cancer Center* pour avancer sa plateforme dans le domaine des maladies métaboliques rares. La collaboration entre ERYTECH et le FCCC a pour objectif de démontrer le potentiel de l'erymethionase d'ERYTECH pour réduire les taux d'homocystéine et de méthionine dans le modèle murin d'homocystinurie (souris déficientes en CBS) développé par le laboratoire du Professeur Warren Kruger au FCCC.
- annoncé des résultats positifs dans son étude de Phase IIb avec eryaspase pour le traitement du cancer métas-

tatique du pancréas. Cette étude de Phase IIb évaluait eryaspase, de la L-asparaginase encapsulée dans des globules rouges, comme traitement de seconde ligne en combinaison avec la chimiothérapie pour des patients atteints de cancer métastatique. Dans cette étude de 141 patients, conduite en France, eryaspase était ajoutée au traitement standard (gemcitabine ou FOLFOX), en comparaison avec le traitement standard seul, dans une randomisation 2-pour-1.

- annoncé la présentation de nouvelles données anti-tumorales concernant son produit préclinique erymethionase (ERY-MET) lors du Congrès annuel de l'*American Association for Cancer Research* (AACR). Ces résultats précliniques démontrent qu'erymethionase, qui encapsule de la méthionine gamma-lyase (MGL) dans des globules rouges grâce à la plateforme technologique ERYCAPS d'ERYTECH, représenterait une nouvelle approche thérapeutique prometteuse, à même de traiter de nombreuses indications en oncologie en s'appuyant sur le métabolisme de la méthionine.

En avril 2017, la Société a :

- annoncé le lancement dans les pays nordiques d'une étude de Phase II, initiée par des chercheurs de l'association NOPHO, avec eryaspase (GRASPA®) dans la LAL et co-financé par ORPHAN Europe. Cette étude multinationale, multicentrique de Phase 2 à bras unique, prévoit le recrutement d'environ 30 patients dans 23 centres situés dans sept pays nordiques et baltes : le Danemark, la Finlande, la Norvège, la Suède, l'Islande, la Lituanie et l'Estonie.
- réalisé une levée de fonds de 70,5 millions d'euros avec émission de 3 000 000 actions auprès d'investisseurs américains et européens.

En juillet 2017, la Société a annoncé une collaboration avec la *Queen's University* au Canada pour avancer son produit candidat dans le traitement de maladies métaboliques rares. La collaboration entre ERYTECH et la *Queen's University* a pour objectif de démontrer le potentiel d'eryminase pour réduire les taux d'arginine dans un modèle murin de déficit en arginase développé par le laboratoire du Professeur Colin Funk de la *Queen's University*.

5.2.2

RAPPORT D'ACTIVITÉ

5.2.2.1 Situation de la Société et résultats de son activité

5.2.2.1.1 Essais cliniques

GRASPA® en Europe (eryaspase)

Erytech a poursuivi ses échanges avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) sur le dossier d'homologation de GRASPA® pour les patients en rechute dans la Leucémie Aigue Lymphoblastique (LAL). Pour rappel, la Société avait déposé en septembre 2015 un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) auprès de l'EMA. La Société avait annoncé, en novembre 2016, le retrait de ce dossier et travailler à la re-soumission. La Société a lancé le processus de re-soumission de ce dossier auprès de l'EMA, dont le dépôt est planifié pour octobre 2017.

Par ailleurs, Erytech a poursuivi ses développements cliniques avec des études cliniques de Phase IIb dans la Leucémie Aigue Myéloïde (LAM). Les résultats de cette étude sont attendus d'ici la fin de l'année 2017.

Dans le cancer du pancréas, Erytech a annoncé des premiers résultats positifs dans son étude clinique de Phase IIb évaluant son produit candidat eryaspase (GRASPA®) en combinaison avec la chimiothérapie pour le traitement en seconde ligne du cancer du pancréas métastatique. Cette étude multicentrique et randomisée de Phase IIb a satisfait à ses deux principaux critères d'évaluation prédéterminés, en montrant des progrès significatifs à la fois en termes de survie sans progression (PFS) et de survie globale (OS) chez les patients traités avec eryaspase en combinaison avec une chimiothérapie. Cette étude de Phase IIb évaluait eryaspase, de la L-asparaginase encapsulée dans des globules rouges, comme traitement de seconde ligne en combinaison avec la chimiothérapie pour des patients atteints de cancer métastatique. Dans cette étude de 141 patients, conduite en France, eryaspase était ajoutée au traitement standard (gemcitabine ou FOLFOLFOX), en comparaison avec le traitement standard seul, dans une randomisation 2-pour-1.

Eryaspase aux États-Unis

Erytech a poursuivi son étude clinique de phase 1. Au 30 juin 2017, 11 patients ont été recrutés. La Société anticipe de recruter 12 à 18 patients dans cette étude.

5.2.2.1.2 Recherche et Développement

TEDAC

En parallèle du développement d'eryaspase/GRASPA®, ERYTECH a réalisé des travaux de recherche approfondis pour identifier d'autres enzymes thérapeutiques pouvant affamer les tumeurs et dont l'encapsulation dans les globules rouges serait pertinente. Ce programme de recherche bénéficie d'un soutien financier de BPI France à hauteur de 7 millions d'euros.

Dans le cadre de ce projet, deux candidat-médicaments sont en cours de développement. Le plus avancé, erymethionase, consiste en l'encapsulation de méthionine- γ -lyase (MGL) dans les globules rouges. L'autre, ery-

minase, consiste dans l'encapsulation d'arginine-déimino-lyase dans les globules rouges.

La Société a annoncé de nouvelles données précliniques issues de son deuxième produit candidat erymethionase. En utilisant la réduction du taux plasmatique de méthionine comme biomarqueur pharmacodynamique, l'équipe de recherche de la Société a analysé l'activité anti tumorale d'injections hebdomadaires d'erymethionase chez la souris. En association avec une supplémentation quotidienne de vitamine B6, l'étude démontre qu'erymethionase a augmenté la demi-vie de l'enzyme MGL active in vivo, qui est passée de 24 heures à 8-9 jours. L'administration d'erymethionase avec de la vitamine B6 était associée à une activité anti-tumorale chez 100% des souris traitées, l'inhibition de la croissance tumorale à la fin de l'étude étant comprise entre 91% et 100%.

Au 30/06/2017, le projet TEDAC n'a pas atteint l'étape clé N° 5.

Autres projets en développement

Une nouvelle unité (UTI, unité de transfert industriel) a été créée afin d'effectuer le transfert de la production des candidat-médicaments, et en premier lieu erymethionase, de la recherche à la production de lots cliniques.

Afin de compléter sa plateforme technologique, la société développe en phase préclinique le projet ERYMMUNE (ex ERYVAX) qui vise à traiter les cancers par immunothérapie.

5.2.2.1.3 Propriété industrielle

Au 30 juin 2017, la Société compte 13 familles de brevets, en France et dans le monde, et une licence concédée par le *National Institute of Health* (USA) couvrant une méthode diagnostique pour prédire l'efficacité de la L-Asparaginase chez un patient

5.2.2.1.4 Effectif

Au 30 juin 2017, l'effectif de la Société s'élève à 94 personnes.

5.2.2.1.5 Finance

Résultats et pertes

La perte nette pour les 6 premiers mois de 2017 s'établit à 14 081 K€ soit une augmentation de 3 732 K€, en comparaison avec le premier semestre 2016. Plusieurs facteurs expliquent cette variation :

- une augmentation des frais de recherche et développement sur TEDAC et erymethionase ;
- une augmentation des frais de structure et généraux liée aux coûts de recrutements et aux coûts de développement de la filiale américaine ;
- une augmentation des coûts cliniques et notamment des frais de consultants et experts scientifiques suite au projet de resoumission du dossier d'AMM
- une augmentation des coûts cliniques liés à la fin de l'étude de phase II dans le cancer du pancréas
- l'augmentation transverse des charges de personnel liée à l'augmentation du nombre de salariés.

Le total des frais de R & D et essais cliniques s'élève à 12 082 K€, comparé à 8 800 K€ pour le premier semestre 2016.

La consommation de trésorerie ressort à 14 430 K€ euros sur le premier semestre 2017, en ligne avec les prévisions.

Situation de Trésorerie et équivalents de trésorerie

La situation de trésorerie et équivalents de trésorerie ressort à 88,5 millions d'euros.

5.2.2.2 Perspectives

Le second semestre 2017 va représenter un important semestre en termes de développement clinique avec :

- le processus lancé pour la re-soumission du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché pour eryaspase dans la LAL planifié pour octobre; et
- une rencontre programmée avec la FDA pour le développement des essais cliniques dans le cancer du pancréas aux États-Unis.

5.2.2.3 Événements importants survenus entre le 1^{er} juillet 2017 et la date d'établissement du présent rapport

En juillet 2017, la Société a annoncé une collaboration avec la *Queen's University* au Canada pour avancer son produit candidat eryminase dans le traitement de maladies métaboliques rares. Cette collaboration a pour objectif de démontrer le potentiel d'eryminase pour réduire les taux d'arginine dans un modèle murin de déficit en arginase développé par le laboratoire du Professeur Colin Funk de la *Queen's University*.

En septembre 2017 :

- la Société a présenté des données précliniques encourageantes avec eryminase et erymethionase à l'occasion du 13^e Congrès International des Erreurs Innées du Métabolisme (ICIEM). La recherche a montré que l'eryminase, qui encapsule de l'arginine déiminase dans les globules rouges, induit une réduction des taux d'arginine dans un modèle de déficit en arginase-1 et pourrait par conséquent jouer un rôle dans le traitement de l'hyperargininémie. Cette étude a été réalisée en collaboration avec la *Queen's University* à Kingston au Ca-

nada. Les résultats de l'étude avec erymethionase ont montré un abaissement des niveaux d'homocystéine, ce qui lui confère un potentiel comme approche thérapeutique de l'homocystinurie. Cette étude a été menée dans le cadre de l'accord de recherche récemment annoncé avec le *Fox Chase Cancer Center* (FCCC). Ces deux accords de collaboration soulignent l'engagement d'ERYTECH à étendre le champ d'application de sa plateforme technologique ERYCAPS au-delà de l'oncologie afin de saisir les opportunités de développement de ses activités en partenariat avec des sociétés actives dans les domaines des maladies métaboliques et des thérapies de remplacement d'enzymes;

- la Société a présenté les résultats complets de la Phase IIb dans le cancer du Pancréas;
- la Société a également annoncé la détermination de la dose recommandée pour une étude pivot de Phase III à partir de la Phase I aux États-Unis avec eryaspase dans le traitement en 1^{er} ligne chez les adultes atteints de la LAL.

5.2.2.4 Informations relatives aux parties liées

Les relations avec les parties liées au cours du premier semestre 2017 sont présentées en Note de l'information financière semestrielle établie selon la norme IAS 34.

5.2.2.5 Risques et incertitudes

Les risques et incertitudes susceptibles d'avoir une incidence significative sur la situation financière et les résultats de la Société font l'objet d'une description dans le chapitre 2 «Facteurs de Risque», du Document de référence 2016 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 31 mars 2017 sous le numéro D.17-0283.

La Société n'anticipe pas d'évolution sur le semestre de ces facteurs de risques, ni dans leur nature, ni dans leur niveau et n'a pas identifié, à la date d'établissement du présent document, d'autres risques et incertitudes pour les six premiers mois de l'exercice qui ne serait pas déjà mentionné dans ce chapitre.

5.2.3

ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS SEMESTRIELS RÉSUMÉS AU 30 JUIN 2017

ÉTAT DU RÉSULTAT NET CONSOLIDÉ ET ÉTAT DES AUTRES ÉLÉMENTS DU RÉSULTAT GLOBAL

(en K€)	Notes	30/06/2017 (6 mois)	30/06/2016 (6 mois)
Chiffre d'affaires			
Autres produits de l'activité	4.1	1 788	2 403
Produits des activités courantes		1 788	2 403
Frais de recherche et développement	4.2 à 4.4	(12 082)	(8 800)
Frais de structure et généraux		(3 895)	(4 222)
Résultat opérationnel courant		(14 189)	(10 618)
Produits financiers	4.5	160	292
Charges financières	4.5	(47)	(32)
Résultat financier		114	260
Résultat avant impôt		(14 075)	(10 358)
Impôt sur le résultat		(5)	9
RESULTAT NET		(14 081)	(10 349)
Éléments recyclables ultérieurement en résultat			
Activités à l'étranger - réserve de conversion		(30)	5
Éléments non recyclables ultérieurement en résultat			
Réévaluation du passif au titre des régimes à prestations définies		54	25
Effet d'impôt		(19)	(9)
Autres éléments du résultat global		6	21
RESULTAT GLOBAL		(14 075)	(10 328)
Résultat de base par action (en €)		(1,42)	(1,31)
Résultat dilué par action (en €)		(1,42)	(1,31)

ÉTAT DE LA SITUATION FINANCIÈRE CONSOLIDÉE

ACTIF (en K€)	Notes	30/06/2017	31/12/2016
ACTIFS NON COURANTS		2 903	2 434
Immobilisations incorporelles	5.1	43	57
Immobilisations corporelles	5.1	2 730	2 245
Actifs financiers non courants	5.1	130	132
Autres actifs non courants			
Impôt différé actif			
ACTIFS COURANTS		96 405	42 533
Stocks		170	145
Clients et comptes rattachés	5.2	336	218
Autres actifs courants	5.3	7 348	4 524
Trésorerie et équivalents de trésorerie	5.4	88 551	37 646
TOTAL ACTIF		99 307	44 967

PASSIF ET CAPITAUX PROPRES (en K€)	Notes	30/06/2017	31/12/2016
CAPITAUX PROPRES		87 672	35 638
Capital	5.5	1 174	873
Primes	5.5	170 159	105 090
Réserves		(69 581)	(48 412)
Résultat net		(14 081)	(21 913)
PASSIFS NON COURANTS		2 596	2 982
Provisions - Part à plus d'un an	5.6	167	163
Passifs financiers - Part à plus d'un an	5.7	2 426	2 816
Impôt différé passif		3	3
PASSIFS COURANTS		9 040	6 347
Passifs financiers - Part à moins d'un an	5.7	817	50
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		6 164	4 832
Autres passifs courants	5.8	2 059	1 465
TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES		99 307	44 967

ÉTAT DES VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS

TABLEAUX DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES (en K€)	Capital	Prime d'émission	Réserves	Réserves de conversion	Résultat	Capitaux propres
31/12/2015	792	95 931	(34 578)	-	(15 013)	47 132
Résultat de la période					(10 349)	(10 349)
Autres éléments du résultat global			16	5		21
Résultat global			16	5	(10 349)	(10 328)
Affectation du Résultat N-1			(15 013)		15 013	
Emission d'actions ordinaires	1	95				96
Titres auto-détenus						
Paiements fondés sur des actions			703			703
30/06/2016	793	96 026	(48 875)	5	(10 349)	37 601
31/12/2016	873	105 090	(48 247)	(165)	(21 913)	35 638
Résultat de la période					(14 081)	(14 081)
Autres éléments du résultat global			36	(30)		6
Résultat global			36	(195)	(14 081)	(14 075)
Affectation du Résultat N-1			(21 913)		21 913	
Emission d'actions ordinaires	301					301
Augmentation prime d'émission		65 069				65 069
Titres auto-détenus						
Paiements fondés sur des actions			738			738
30/06/2017	1 174	170 159	(69 386)	(195)	(14 081)	87 672

TABLEAU DES FLUX DE TRÉSORERIE CONSOLIDÉ

(en K€)	30/06/2017	30/06/2016
Résultat net	(14 081)	(10 349)
Charges (produits) sans incidence sur la trésorerie		
- Dotations (reprises) aux amortissements	252	188
- Dotations (reprises) aux provisions - Part à plus d'un an	57	158
- Charges (produits) au titre des paiements en actions	738	703
Charges d'intérêt	7	12
Charge d'impôt (exigible et différé)	(19)	(9)
Flux net de trésorerie généré par l'activité avant variation du BFR	(13 047)	(9 298)
Variation des stocks	(25)	(35)
Variation des clients et comptes rattachés	(118)	20
Variation des autres actifs courants	(2 824)	25
Variation des dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 331	848
Variation des autres passifs courants	594	128
Variation des provisions (part à moins d'un an)	-	(81)
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	(1 041)	770
Flux net de trésorerie généré par l'activité	(14 088)	(8 527)
Flux de trésorerie liés aux opérations d'investissement		
- Acquisitions d'immobilisations incorporelles	(1)	(19)
- Acquisitions d'immobilisations corporelles	(722)	(664)
- Acquisitions d'immobilisations financières	-	(0)
- Cessions d'immobilisations financières	2	-
Encaissement des subventions		
Flux net de trésorerie généré par les opérations d'investissement	(720)	(683)
Flux de trésorerie liés aux opérations de financement		
Augmentation de capital en numéraire	70 629	96
Frais d'augmentation de capital en numéraire	(5 259)	
Emission d'emprunts	420	
Remboursement d'emprunts	(47)	(49)
Titres auto détenus	-	-
Flux net de trésorerie généré par les opérations de financement	65 743	47
Effet de la variation des taux de change sur la trésorerie détenue	(30)	-
Variation de trésorerie	50 905	(9 163)
Trésorerie en début d'exercice	37 646	45 634
Trésorerie en fin d'exercice	88 551	36 471
	-	-
Variation de trésorerie nette	50 905	(9 163)

5.2.4

NOTES ANNEXES AUX ÉTATS FINANCIERS CONSOLIDÉS

La présente annexe fait partie intégrante des comptes consolidés semestriels au 30 juin 2017. Les comptes ont été arrêtés par le conseil d'administration en date du 7 septembre 2017.

Le Groupe est composé de la maison mère, ERYTECH Pharma S.A., ainsi que d'une filiale détenue à 100% et localisée aux États-Unis, ERYTECH Pharma Inc.

5.2.4.1

Description de l'activité de la Société

L'activité principale de la Société est la recherche et le développement dans les domaines du traitement des leucémies aiguës, du cancer du pancréas et d'autres maladies orphelines

Depuis sa création, la Société a concentré ses efforts:

- Sur le développement d'une technologie brevetée basé sur l'encapsulation de molécules dans les globules rouges, offrant une approche novatrice du traitement des leucémies aiguës et d'autres tumeurs solides. Le développement du principal produit, Graspas[®], initié dès la création de la Société a conduit à la délivrance de 13 familles de brevets détenues en nom propre. La Société a également mis en place un procédé industriel breveté capable de produire des lots cliniques de Graspas[®], et capable de répondre à la demande lors de la commercialisation du produit.
 - La mise en œuvre de programmes d'études cliniques visant dans un premier temps à valider Graspas[®] sur le plan de la sécurité d'emploi et de la toxicologie grâce à une étude clinique de phase I dans la leucémie aigue lymphoblastique (LAL) chez les patients adultes et enfants en rechute dans la LAL. Fort des résultats obtenus, la Société 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. La Société a terminé une étude clinique de phase III à l'issue de laquelle ERYTECH Pharma S.A. a déposé en septembre 2015 une demande d'autorisation de mise sur le marché européenne pour Graspas[®] dans la LAL. Après avoir annoncé le retrait de cette demande en novembre 2016, la Société anticipe la re-soumission de ce dossier au mois d'octobre 2017.
- La Société a également entamé une étude de phase II dans la leucémie aigue myéloïde (LAM) et terminé une étude de phase II dans le cancer du pancréas.

Le modèle d'affaires de la Société est de développer ses produits jusqu'à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché en Europe puis aux États-Unis. Des partenariats commerciaux noués par ERYTECH Pharma S.A. permettront d'assurer la distribution de Graspas[®] dans un premier temps en Europe puis aux États-Unis et dans le reste du monde. Dans la LAL, ERYTECH Pharma S.A. a les capacités d'assurer les deux premières années

de vente de Graspas[®] en Europe grâce à son unité de production de Lyon.

5.2.4.2

Faits marquants de la période

La Société a annoncé des résultats positifs dans son étude clinique de Phase 2b évaluant son produit candidat eryaspase (GRASPA[®]) en combinaison avec la chimiothérapie pour le traitement en seconde ligne du cancer du pancréas métastatique.

Une étude clinique de phase II, initiée par des chercheurs pour évaluer eryaspase (GRASPA[®]) chez des patients souffrant d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) a été lancée dans sept pays nordiques. L'étude sera menée en collaboration avec la Société Nordique de Pédiatrie en Hématologie et en Oncologie (NOPHO). Cette étude est co-financée par ERYTECH Pharma S.A. et ORPHAN Europe.

Une augmentation de capital a été réalisée par émission de 3 000 000 d'actions nouvelles ordinaires le 19 avril 2017; la souscription a été réalisée auprès d'investisseurs qualifiés aux États-Unis et en Europe. Le montant total brut de la souscription s'est élevé à 70,5 millions d'euros, représentant environ 34,44% du capital social de la Société, avant déduction des frais et dépenses. Le prix d'émission des actions nouvelles représente une décote de 5,62% par rapport au cours de clôture du 12 avril 2017 et 6,37% par rapport à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société des vingt dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, le 12 avril 2017. La souscription à l'augmentation de capital, autorisée par le Conseil d'administration en date du 12 avril 2017, était réservée à une catégorie d'investisseurs conformément aux dispositions de l'article L. 225-138 du Code de commerce, telle que définie dans la 23^e résolution de l'assemblée générale des actionnaires en date du 24 juin 2016.

La Société a continué le dialogue avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) suite au retrait de son dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché du produit GRASPA en novembre 2016.

Le 8 janvier 2017, le Conseil d'Administration et le Président Directeur Général ont attribué, au titre du plan d'actionnariat 2016, les instruments suivants :

- 15 000 actions gratuites à Alexander Scheer au titre du plan d'actionnariat salarié;
- 15 000 BSA à Allene M. Diaz Administrateur de la Société;
- 3 000 stock options à une salariée d'ERYTECH Pharma Inc.

Le Conseil d'administration et le Président Directeur Général, sur subdélégation du Conseil d'administration, ont attribué le 27 juin 2017 au titre du plan d'actionnariat 2017 :

- 55 000 BSA2017 aux membres indépendants du Conseil d'administration ;
- 74 475 AGA2017 aux salariés d'Erytech ; et
- 22 200 SO2017 aux salariés d'Erytech.

Le Président Directeur Général sur délégation du Conseil d'administration du 27 juin 2017 a attribué le 27 juin 2017 au titre du plan d'actionnariat 2016 :

- 8 652 AGA2016 aux salariés d'Erytech ; et
- 18 000 SO2016 aux salariés d'Erytech.

5.2.4.3

Principes et méthodes comptables

En application du règlement européen 1606/2002 du 19 juillet 2002, les états financiers consolidés résumés de la Société 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 au 30 juin 2017.

Ce référentiel est disponible sur le site de la Commission européenne à l'adresse suivante (http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias/index_fr.html).

Les états financiers semestriels, présentés de manière résumée, ont été préparés conformément à la norme internationale d'information financière IAS 34 (« Information financière intermédiaire »).

Les états financiers semestriels ne comportent pas toutes les informations et annexes telles que présentées dans les états financiers annuels. De ce fait, il convient d'en effectuer la lecture en parallèle avec les états financiers de la Société au 31 décembre 2016.

Les états financiers semestriels sont présentés en euro qui est la monnaie fonctionnelle de la Société. Tous les montants mentionnés dans la présente annexe aux états financiers sont libellés en euros, sauf indication contraire.

À l'exception des normes entrées en application au 1^{er} janvier 2016 décrites ci-dessous, les méthodes et principes comptables appliqués pour l'établissement des états financiers intermédiaires sont identiques à ceux utilisés pour l'établissement des états financiers au 31 décembre 2016.

Normes, amendements et interprétations en vigueur au sein de l'Union Européenne à partir de l'exercice ouvert au 1^{er} janvier 2017

Les normes et amendements suivants ont été adoptés par l'Union Européenne au 30 juin 2017 mais avec une date effective ultérieure d'application, et n'ont pas été appliqués par anticipation :

- IFRS 9 - Instruments financiers: classifications et évaluations des actifs et passifs financiers: applicable au 1^{er} janvier 2018;
- IFRS 15 - Produits des activités ordinaires tirés de

contrats conclus avec les clients: applicable au 1^{er} janvier 2018.

Ces nouveaux textes n'auront pas d'incidence significative sur les résultats et la situation financière du Groupe.

Textes non adoptés par l'Union Européenne au 30 juin 2017

Sous réserve de leur adoption définitive par l'Union européenne, les normes, amendements de normes et interprétations, publiées par l'IASB et présentées ci-dessous sont applicables selon l'IASB aux dates suivantes :

- Amendements à IAS 7 - Initiatives concernant les informations à fournir: applicable au 1^{er} janvier 2017;
- Amendements à IAS 12 - Comptabilisation d'impôts différés actifs au titre de pertes non réalisées: applicable au 1^{er} janvier 2017;
- IFRS 16 - Contrats de location: applicable au 1^{er} janvier 2019;
- Améliorations annuelles des normes IFRS (2014-2016)

Le Groupe n'a appliqué aucun de ces nouveaux amendements par anticipation, qui n'auront pas d'incidence significative sur les résultats et la situation financière.

Présentation

Le compte de résultat présente le classement des charges et des produits par fonction.

L'information comparative est présentée selon une classification identique.

Le tableau de flux de trésorerie a été établi selon la méthode indirecte.

Les comptes sont établis selon les principes de la continuité d'exploitation et de permanence des méthodes comptables.

Recours à des estimations

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. Les principales estimations effectuées sont décrites dans les états financiers annuels.

Information sectorielle

Conformément à IFRS 8 "Secteurs opérationnels", l'information par secteur opérationnel est dérivée de l'organisation interne des activités de la Société; elle reflète la vue du management et est établie sur la base du reporting interne utilisé par le Principal Décideur Opérationnel (le Président - Directeur général) pour mettre en œuvre l'allocation des ressources et évaluer la performance.

Le reporting actuel de la Société a permis de définir un seul secteur opérationnel.

Le secteur opérationnel fait l'objet d'un suivi individuel en termes de reporting interne, selon des indicateurs de performance.

5.2.4.4

Notes relatives à l'état du résultat net consolidé

5.2.4.4.1 Autres produits de l'activité

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

(en K€)	30/06/2017	31/12/2016
Crédit d'impôt Recherche	1 736	1 787
Subventions	-	463
Autres produits	52	154
Autres produits de l'activité	1 788	2 403

Les produits de l'activité sont principalement générés par le crédit impôt recherche et les subventions liées aux programmes de recherche pré-clinique.

Europe des coûts internes supportés pour l'étude AML en 2017 ainsi que la facturation de leur participation à l'étude NOPHO.

Les autres produits représentent 52 K€ et 154 K€ respectivement pour les périodes s'achevant au 30 juin 2017 et 2016. Pour la période du 1^{er} janvier au 30 juin 2017, les autres produits représentent la refacturation à Orphan

La baisse des subventions au 30 juin 2017 par rapport au 30 juin 2016 est due principalement à la non atteinte de l'étape-clé n° 5 du projet TEDAC.

5.2.4.4.2 Détail des charges par nature

30/06/2017 en K€	Frais de recherche et développement	dont Autres Frais de Recherche et développement	dont Études cliniques	dont Propriété intellectuelle	Frais de structure et généraux	Total général
Consommables	821	463	358	-	31	852
Locations et maintenance	388	92	296	-	281	669
Prestations, sous-traitance et honoraires	7 056	1 286	5 627	143	1 243	8 298
Charges de personnel	3 669	951	2 686	32	1 922	5 591
Autres	29	2	28	-	278	307
Dotations nettes amortissements et provisions	119	13	106	-	140	259
Total général	12 082	2 806	9 101	176	3 895	15 977

30/06/2016 en K€	Frais de recherche et développement	dont Autres Frais de Recherche et développement	dont Études cliniques	dont Propriété intellectuelle	Frais de structure et généraux	Total général
Consommables	707	142	564	-	31	738
Locations et maintenance	284	106	179	-	195	479
Prestations, sous-traitance et honoraires	4 398	1 497	2 726	174	1 716	6 114
Charges de personnel	3 002	641	2 339	23	1 487	4 489
Autres	280	41	239	-	649	929
Dotations nettes amortissements et provisions	129	9	120	-	144	273
Total général	8 800	2 435	6 168	197	4 222	13 022

5.2.4.4.3 Frais de personnel

Les frais de personnel se ventilent comme suit :

30/06/2017 en K€	Frais de recherche et développement	dont Autres Frais de Recherche et développement	dont Études cliniques	dont Propriété intellectuelle	Frais de structure et généraux	Total général
Salaires et traitements	2 354	537	1 801	16	1 034	3 388
JV de plan de rémunération basé sur des actions (IFRS 2)	376	106	262	8	362	738
Charges sociales	939	308	622	8	526	1 465
Total Frais de personnel	3 669	951	2 686	32	1 922	5 591

30/06/2016 en K€	Frais de recherche et développement	dont Autres Frais de Recherche et développement	dont Études cliniques	dont Propriété intellectuelle	Frais de structure et généraux	Total général
Salaires et traitements	1 980	411	1 537	32	827	2 807
JV de plan de rémunération basé sur des actions (IFRS 2)	441	85	344	13	262	703
Charges sociales	615	144	458	12	364	979
Total Frais de personnel	3 036	641	2 339	57	1 453	4 489

L'augmentation des frais de personnel correspond principalement à l'augmentation du nombre de salariés passant de 76 au 30 juin 2016 à 85 au 31 décembre 2016 puis à 94 au 30 juin 2017.

Le Conseil d'Administration réuni le 27 juin 2017 et le Président Directeur Général le 27 juin 2017, ont attribué au titre du plan d'actionnariat 2017, aux administrateurs, dirigeants et salariés :

- 55 000 BSA₂₀₁₇ aux membres indépendants du Conseil ;
- 74 475 actions gratuites de performance 2017 aux salariés d'ERYTECH ;
- 22 200 SOP₂₀₁₇ aux salariés d'ERYTECH Inc.

Conformément à IFRS2, la Société a effectué une valorisation de ces 55 000 BSA avec le modèle d'évaluation de Cox-Ross-Rubinstein.

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des BSA₂₀₁₇ attribués aux salariés sont :

- Prix d'exercice : 26,47 €
- Marge de repo : 5% ;
- Dividendes attendus : zéro ;
- Volatilité : 48% basée sur les volatilités historiques observées sur l'action ERYTECH ;
- Maturité attendue : 1 à 3 ans en fonction des tranches d'attribution.

Ainsi la juste valeur du plan d'un montant de 394 K€ a été comptabilisée graduellement sur une période de 3 ans en conformité avec IFRS2. Une charge a été comptabilisée à ce titre au 30 juin 2017 pour un montant de 3 K€.

Conformément à IFRS2, la Société a effectué une valorisation des 74 475 AGA₂₀₁₇ avec le modèle d'évaluation de Monte-Carlo.

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des AGAP₂₀₁₇ attribués aux salariés sont :

- Prix d'exercice : 26,47 €
- Marge de repo : 5% ;
- Dividendes attendus : zéro ;
- Volatilité : 48% basée sur les volatilités historiques observées sur l'action ERYTECH ;
- Maturité attendue : 2 à 3 ans en fonction des tranches d'attribution.

Ainsi la juste valeur du plan d'un montant de 1081 K€ a été comptabilisée graduellement sur une période de 3 ans en conformité avec IFRS2. Une charge a été comptabilisée à ce titre au 30 juin 2017 pour un montant de 6 K€ et réparties en coûts de personnel R & D pour 3 K€ et en coûts de personnel frais de structure et généraux pour 3 K€.

Conformément à IFRS2, la Société a effectué une valorisation des 22 200 SO₂₀₁₇ avec le modèle d'évaluation de Black & Scholes.

Les principales hypothèses utilisées pour déterminer la juste valeur des SO₂₀₁₇ attribués aux salariés sont :

- Prix d'exercice : 26,47 €
- Dividendes attendus : zéro ;
- Volatilité : 48% basée sur les volatilités historiques observées sur l'action ERYTECH ;
- Maturité attendue : 6 à 6,5 ans en fonction des tranches d'attribution.

Ainsi la juste valeur du plan d'un montant de 308 K€ a été comptabilisée graduellement sur une période de 3 ans en conformité avec IFRS2. Une charge a été comptabilisée à ce titre au 30 juin 2017 pour un montant de 1 K€ en coûts de personnel R & D.

5.2.4.4.4 Dotation nette aux amortissements et provisions

(en K€)	30/06/2017	31/12/2016
Frais de recherche et développement	13	9
Etudes Cliniques	106	120
Coûts de propriété intellectuelle	-	-
Frais de structure et généraux	140	144
Total dotation nette aux amortissements et aux provisions	259	273

5.2.4.4.5 Résultat financier

(en K€)	30/06/2017	31/12/2016
Interêts sur crédits-bails	(5)	(2)
Interêts sur emprunts	(3)	(12)
Autres Charges Financières	(39)	(18)
Total charges financières	(47)	(32)
Intérêts courus sur CAT	111	284
Autres produits financiers	49	8
Total produits financiers	160	292
Total Produits (Charges)	114	260

Les revenus des valeurs mobilières de placement correspondent aux intérêts courus sur les comptes à

terme au 30 juin 2017. Les autres produits financiers sont les gains de change constatés au 30 juin 2017.

5.2.4.5

Notes relatives à la situation financière consolidée

5.2.4.5.1 Actifs courants

Immobilisations incorporelles

Au 30 juin 2017, les investissements relatifs aux immobilisations incorporelles correspondent à l'acquisition de logiciels. Les immobilisations incorporelles correspondaient au 31 décembre 2016 à l'acquisition de logiciels également.

Immobilisations corporelles

La variation de la valeur brute des immobilisations corporelles est principalement liée au projet de développement d'un nouvel appareil de production démarré en 2016.

en K€	31/12/2016	Acquisitions Dotations aux amortissements	Cessions / Transferts	30/06/2017
Biens financés par crédit bail				
Matériel de laboratoire				
Brut	974			974
Amortissement et Dépréciation	(882)	(24)		(906)
Valeur nette comptable	92	(24)		68
Matériel de bureau et informatique				
Brut	118			118
Amortissement et Dépréciation	(7)	(20)		(27)
Valeur nette comptable	111	(20)		91
Biens non financés par crédit bail				
Installations techniques, matériel et outillage				
Brut	850	57		907
Amortissement et Dépréciation	(523)	(52)		(575)
Valeur nette comptable	327	5		332
Installations générales et aménagements divers				
Brut	1 466	72		1 538
Amortissement et Dépréciation	(909)	(99)		(1 008)
Valeur nette comptable	558	(27)		578
Matériel de bureau et informatique				
Brut	413	22		436
Amortissement et Dépréciation	(118)	(42)		(160)
Valeur nette comptable	295	(20)		292
Immobilisations en cours	862	602	(31)	1 433
TOTAL GÉNÉRAL				
Brut	4 684	753	(31)	5 406
Amortissement et Dépréciation	(2 439)	(237)	-	(2 676)
Valeur nette comptable	2 245	516	(31)	2 730

en K€	31/12/2015	Acquisitions Dotation aux amortissements	Cessions / Transferts	31/12/2016
Biens financés par crédit bail				
Matériel de laboratoire				
Brut	974			974
Amortissement et Dépréciation	(831)	(51)		(882)
Valeur nette comptable	143			92
Matériel de bureau et informatique				
Brut	-	118		118
Amortissement et Dépréciation	-	(7)		(7)
Valeur nette comptable	-			111
Biens non financés par crédit bail				
Installations techniques, matériel et outillage				
Brut	727	123		850
Amortissement et Dépréciation	(426)	(98)		(523)
Valeur nette comptable	301			327
Installations générales et aménagements divers				
Brut	1 079	387		1 466
Amortissement et Dépréciation	(733)	(175)		(909)
Valeur nette comptable	345			558
Matériel de bureau et informatique				
Brut	134	279		413
Amortissement et Dépréciation	(51)	(67)		(118)
Valeur nette comptable	83			295
Immobilisations en cours	44	862	(44)	862
TOTAL GÉNÉRAL				
Brut	2 958	1 770	(44)	4 684
Amortissement et Dépréciation	(2 041)	(398)	-	(2 439)
Valeur nette comptable	918	1 372	(44)	2 245

Immobilisations financières

Les immobilisations financières correspondent aux cautions versées dans le cadre de la location des bureaux à Boston.

Il n'y a pas eu de nouveau crédit-bail conclu sur la période.

5.2.4.5.2 Créances et comptes rattachés

(en K€)	30/06/2017	31/12/2016
Créances	336	218
Créances et comptes rattachés	336	218

La Société ne vendant pas encore ses produits en développement, les créances concernent uniquement la refacturation des frais de recherche et développement

supportés dans le cadre des essais cliniques de l'étude AML et de l'étude NOPHO, à Orphan Europe.

5.2.4.5.3 Autres actifs courants

(en K€)	30/06/2017	31/12/2016
Crédit d'impôt recherche	5 057	3 321
Créances fiscales (TVA...) et autres créances	954	863
Actionnaires - Apports en numéraire	4	-
Charges constatées d'avance	1 333	339
Autres actifs courants	7 348	4 524

La créance correspondant au Crédit Impôt Recherche dans les comptes de bilan au 30 juin 2017 inclut le CIR de l'exercice 2016 ainsi que du premier semestre 2017.

Le CIR 2017 a été comptabilisé au 30 juin 2017 sur la base des coûts éligibles déjà engagés par la Société.

5.2.4.5.4 Trésorerie

(en K€)	30/06/2017	31/12/2016
Trésorerie et équivalents de trésorerie	88 551	37 646
Découverts bancaires	-	-
Trésorerie nette	88 551	37 646

La trésorerie est composée des éléments suivants :

Au 30/06/2017 :

- 60 598 K€ de comptes courants et 953 K€ d'intérêts courus à recevoir
- 27 000 K€ de comptes à termes, d'échéances de 5 mois à 18 mois, mais disponibles sans pénalités sous respect d'un préavis de 32 jours et sans risque significatif de variation de valeur du montant reçu en rémunération ;

Au 31/12/2016 :

- 9 804 K€ de comptes courants et 842 K€ d'intérêts courus à recevoir
- 27 000 K€ de comptes à termes, d'échéances de 1 mois à 3 ans, mais disponibles sans pénalités sous respect d'un préavis de 32 jours et sans risque significatif de variation de valeur du montant reçu en rémunération.

5.2.4.5.5 Capitaux propres

Au 31 décembre 2016, le capital se décomposait de 8 732 648 actions, entièrement libérées, d'un montant nominal de 0,1 euro.

Au cours du premier semestre 2017 et suite à l'exercice de Bons de Souscription d'Actions, 11 800 actions nouvelles ont été intégralement souscrites et libérées pour un montant total de 129 152,80 €, soit 1 180 € correspondant à la valeur nominale de l'action et 127 972,80 € correspondant au montant de la prime d'émission.

Suite à une nouvelle levée de fonds sur le marché Euronext en avril 2017 ainsi que suite à l'exercice de bons de souscriptions, le capital a été porté à 11 744 448 actions d'un nominal de 0,1 euro.

Cette augmentation de capital a été constatée par le Président Directeur Général le 19 avril 2017.

Au 30 juin 2017, la Société détient 2 500 actions propres au prix moyen de 28,4 € soit 71 K€ (idem au 31 décembre 2016).

5.2.4.5.6 Provisions

Les provisions se décomposent de la manière suivante :

(en K€)	30/06/2017	31/12/2016
Provisions IDR	167	163
Provisions pour litiges	-	-
Provisions	167	163

5.2.4.5.7 Passifs financiers

Endettement par nature

Endettement par maturité

en K€	30/03/2017	31/12/2016
Dettes financières liées aux crédits bails	161	204
Avances conditionnées	1 182	1 182
Emprunts	1 900	1 480
Dettes financières	3 242	2 865

en K€	30/06/2017		
	Montants dus		TOTAL
	À moins d'un an	À plus d'un an	
Emprunts	733	1 167	1 900
Avances conditionnées	-	1 182	1 182
Dettes financières liées aux crédits bails	84	77	161
Obligations convertibles			-
Découverts bancaires			
Total emprunts	817	2 426	3 242

en K€	31/12/2016		
	Montants dus		TOTAL
	À moins d'un an	À plus d'un an	
Emprunts		1 480	1 480
Avances conditionnées	-	1 182	1 182
Dettes financières liées aux crédits bails	50	154	204
Obligations convertibles			-
Découverts bancaires			
Total emprunts	50	2 816	2 865

La Société a souscrit un emprunt auprès de la Société Générale au taux d'intérêt de 0,4% par an remboursable

sur 36 mois avec une période de différé de 6 mois afin de financer ses investissements.

5.2.4.5.8 Autres passifs courants

en K€	30/06/2017	31.12/2016
Autres passifs courants		
Dettes fiscales et sociales	1 923	1 465
Produits constatés d'avance	136	-
Autres dettes	-	-
Autres passifs courants	2 059	1 465

5.2.4.5.9 Parties liées

Gil Beyen est Président Directeur Général de la Société; Jérôme Bailly est Directeur Général Délégué et Pharmacien responsable, Directeur des Opérations pharmaceutiques. Les autres parties liées sont les membres du Conseil d'Administration.

Il n'y a pas eu de changement significatif dans les transactions réalisées avec les parties liées depuis le 31 décembre 2016.

La Société ne recense pas d'autres parties liées.

5.2.4.5.10 Instruments financiers inscrits au bilan et effet sur le résultat

Au 30/06/2017 en K€	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti	Juste valeur
Actifs financiers non courants ⁽¹⁾	130		130		130
Clients et comptes rattachés ⁽¹⁾	336		336		336
Autres actifs courants ⁽¹⁾	7 348		7 348		7 348
Trésorerie et équivalents de trésorerie ⁽²⁾	88 551	88 551			88 551
Total actifs financiers	96 365	88 551	7 814	-	96 365
Passifs financiers, part à plus d'un an ⁽¹⁾	2 426			2 426	2 426
Passifs financiers, part à moins d'un an ⁽¹⁾	817			817	817
Dettes fournisseurs & comptes rattachés ⁽¹⁾	6 164			6 164	6 164
Total passifs financiers	9 406	-	-	9 406	9 406

Au 31/12/2016 en K€	Valeur au bilan	Juste valeur par résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti	Juste valeur
Actifs financiers non courants ⁽¹⁾	132		132		132
Clients et comptes rattachés ⁽¹⁾	218		218		218
Autres actifs courants ⁽¹⁾	4 524		4 524		4 524
Trésorerie et équivalents de trésorerie ⁽²⁾	37 646	37 646			37 646
Total actifs financiers	42 520	37 646	4 874	-	42 520
Passifs financiers, part à plus d'un an ⁽¹⁾	2 816			2 816	2 816
Passifs financiers, part à moins d'un an ⁽¹⁾	50			50	50
Dettes fournisseurs & comptes rattachés ⁽¹⁾	4 832			4 832	4 832
Total passifs financiers	7 697	-	-	7 697	7 697

⁽¹⁾ La valeur comptable de ces actifs et passifs est une approximation raisonnable de leur juste valeur

⁽²⁾ Juste valeur de niveau 2

Les actifs financiers ne font pas l'objet de réévaluation. De la même façon, les passifs financiers ne sont pas concernés par la réévaluation des actifs et des passifs.

Les dettes fournisseurs s'élèvent à 6 164 K€ au 30 juin 2017 dont 4 194 K€ de factures non parvenues et reflètent la hausse des activités sur le premier semestre de la Société, concernant notamment les études cliniques et les frais de recherche et développement.

5.2.4.5.11 Engagements hors bilan

Il n'y a pas eu d'engagements significatifs hors bilan pris ou reçus par rapport au 31 décembre 2016.

5.2.4.5.12 Événements postérieurs à la clôture

Il n'y a pas eu d'évènement post-clôture.

5.2.5

RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

ERYTECH Pharma S.A.
Siège social : 60 Avenue Rockefeller - Bâtiment Adénine
69008 LYON
Capital social : € 1 174 444,80

RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR L'INFORMATION FINANCIÈRE SEMESTRIELLE 2017

Période du 1^{er} janvier 2017 au 30 juin 2017

Aux actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale et en application de l'article L.451-1-2 III du Code monétaire et financier, nous avons procédé à :

- l'examen limité des comptes semestriels consolidés de la société Erytech Pharma S.A., relatifs à la période du 1^{er} janvier au 30 juin 2017, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité.

Ces comptes semestriels consolidés ont été établis sous la responsabilité du conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre examen limité, d'exprimer notre conclusion sur ces comptes.

I - Conclusion sur les comptes

Nous avons effectué notre examen limité selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Un examen limité consiste essentiellement à s'entretenir avec les membres de la direction en charge des aspects comptables et financiers et à mettre en œuvre des procédures analytiques. Ces travaux sont moins étendus que ceux requis pour un audit effectué selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. En conséquence, l'assurance que les comptes, pris dans leur ensemble, ne comportent pas d'anomalies significatives obtenue dans le cadre d'un examen limité est une assurance modérée, moins élevée que celle obtenue dans le cadre d'un audit.

Sur la base de notre examen limité, nous n'avons pas relevé d'anomalies significatives de nature à remettre en cause la conformité des comptes semestriels consolidés résumés avec la norme IAS 34, norme du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne relative à l'information financière intermédiaire.

II - Vérification spécifique

Nous avons également procédé à la vérification des informations données dans le rapport semestriel d'activité commentant les comptes semestriels consolidés résumés sur lesquels a porté notre examen limité. Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes semestriels consolidés résumés.

Lyon, le 11 septembre 2017

Les commissaires aux comptes

KPMG Audit
Département de KPMG S.A.

Sara Righenzi de Villers
Associée

RSM Rhône-Alpes

Gaël Dhalluin
Associé

5.2.6

DÉCLARATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE DU RAPPORT FINANCIER SEMESTRIEL

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes financiers pour le semestre écoulé sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la Société, et que le rapport semestriel d'activité ci-joint présente un tableau fidèle des événements importants survenus pendant les six premiers mois de l'exercice, de leur incidence sur les comptes, des principales transactions entre parties liées ainsi qu'une description des principaux risques et des principales incertitudes mentionnés au paragraphe II. E pour les six mois restants de l'exercice.

Lyon, le 11 septembre 2017

Gil BEYEN

Président Directeur Général

6

AUTRES INFORMATIONS SUR LA SOCIÉTÉ

ACTUALISATION



6.1

STATUTS

Actualisation de la section 6.2.2 du Document de Référence 2016 : « Administration et direction générale (article 17 à 24 des statuts) »

CONSEIL D'ADMINISTRATION

À la section 6.2.2 du Document de Référence 2016, est ajouté à la fin de la sous-section intitulée «Pouvoirs du Conseil d'Administration», le paragraphe suivant :

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

6.2

CAPITAL

6.2.1

Actualisation de la section 6.3.1 du Document de Référence 2016 : « Montant du capital souscrit »

La section 6.3.1 du Document de Référence 2016 est actualisée comme suit :

Au 30 juin 2017, le capital social, entièrement libéré, s'élève à 1 174 444,80 euros, divisé en 11 744 448 actions ordinaires de 0,10 euro de valeur nominale chacune, toutes de même catégorie.

6.2.2

Actualisation de la section 6.3.3 du Document de Référence 2016 : « Acquisition par la Société de ses propres actions »

La section 6.3.3 du Document de Référence 2016 est actualisée comme suit :

L'Assemblée Générale Mixte des actionnaires de la Société réunie le 27 juin 2017 a modifié comme suit

l'autorisation donnée au Conseil d'administration par l'Assemblée Générale Mixte du 24 juin 2016 de mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société conformément aux dispositions de l'article L.225-209 du Code de commerce et au Règlement Général de l'AMF.

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

Objectifs des rachats d'actions:

- attribuer des actions aux salariés ou aux mandataires
- assurer la liquidité du marché de l'action par l'intermédiaire d'un ou plusieurs prestataires de services d'investissement agissant de manière indépendante, dans le cadre d'un contrat de liquidité, conforme à une charte de déontologie admise par l'AMF, étant précisé que le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10% susvisée correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de la présente autorisation;
- réduire le capital de la Société en application de la vingt-quatrième résolution de la présente Assemblée Générale, sous réserve de son adoption;

- affecter à la couverture de titres de créance échangeables en titres de la Société et plus généralement de valeurs mobilières donnant droit à des titres de la Société notamment par conversion, présentation d'un bon, remboursement ou échange ; et
- plus généralement, réaliser toute opération qui viendrait à être autorisée par la loi ou toute pratique de marché qui viendrait à être admise par les autorités de marché, étant précisé que, dans une telle hypothèse, la Société informerait ses actionnaires par voie de communiqué.

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

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

Depuis la date du Document de Référence 2016, aucun programme de rachat d'actions n'a été mis en œuvre et la délégation n'a pas été utilisée par le Conseil d'administration (étant précisé qu'aucun contrat de liquidité n'est en cours). La Société dispose, dans son portefeuille de

titres au 30 juin 2017, de 2 500 actions en auto-détention (0,02% du capital social).

6.2.3

Actualisation de la section 6.3.4 du Document de Référence 2016 : « Autres titres donnant accès au capital »

La section 6.3.4 du Document de Référence 2016 est actualisée comme suit :

L'ensemble des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en circulation à la date du 30 juin 2017, est décrit dans le tableau n° 4 de la section 4.2.2 de l'actualisation du Document de Référence 2016.

6.2.4

Actualisation de la section 6.3.5 du Document de Référence 2016 : « Capital autorisé non émis »

La section 6.3.5 du Document de Référence 2016 est actualisée comme suit :

L'Assemblée Générale des actionnaires en date du 27 juin 2017 a délégué au Conseil d'administration de la Société, la compétence à l'effet d'émettre des titres dans les proportions et pour les montants résumés dans le tableau page suivante.

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

(Suite du tableau page suivante)

Date de l'Assemblée Générale	Nature de l'autorisation	Montant maximum nominal de l'augmentation de capital ou de l'émission de valeurs	Plafond cumulé	Durée	Utilisation	Montant maximal nominal restant
27/06/2017	Emission d'actions ordinaires et de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre par la Société, en cas d'offre publique d'échange initiée par la Société, avec suppression du droit préférentiel de souscription (résolution n°31)	1 000 000 € (s'imputant au plafond fixé par la 26 ^e résolution) 100 000 000 € (titres de créances)		26 mois 27/08/2019	Néant	1 300 000 € 100 000 000 € (titres de créances)
27/06/2017	Emission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre, en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la société et constitués de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital (résolution n°32)	79 373,31 € (10 % du capital s'imputant au plafond fixé par la 26 ^e résolution) 100 000 000 € (titres de créances)		26 mois 27/08/2019	Néant	79 373,31 € 100 000 000 € (titres de créances)
27/06/2017	Augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes (résolution n°33)	1 300 000 €		26 mois 27/08/2019	Néant	1 300 000 €
27/06/2017	Autorisation à l'effet de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription, en faveur de mandataires sociaux ou de salariés de la Société ou du groupe Erytech Pharma (résolution n°35)	30 000 € 42 000 € avec les options et les bons (300 000 actions gratuites, 420 000 actions au total)	420 000 actions	38 mois 27/08/2020	27/06/2017 7 447,5 € (74 475 actions)	22 552,5 € 26 832,5 € avec les options et les bons (225 525 actions, 268 325 actions au total)
27/06/2017	Autorisation à l'effet de consentir des options de souscription et/ou d'achat d'actions, aux mandataires sociaux et salariés de la Société ou du groupe Erytech Pharma (résolution n°36)	30 000 € 42 000 € avec les actions et les bons (300 000 actions, 420 000 actions au total)		38 mois 27/08/2020	27/06/2017 2 220 € (22 200 actions)	26 832,5 € 26 832,5 € au total (277 000 actions, 268 325 actions au total)
27/06/2017	Autorisation à l'effet d'émettre des bons de souscription d'actions autonomes avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit des mandataires sociaux et salariés de la Société ou du groupe Erytech Pharma (résolution n°37)	10 000 € 42 000 € avec les options et les bons (100 000 actions)		18 mois 27/12/2018	27/06/2017 5 500 € (55 000 actions)	4 500 € 26 832,5 € au total (45 000 actions, 268 325 actions au total)

(Suite du tableau page suivante)

Les délégations suivantes consenties par l'Assemblée Générale des actionnaires en date du 24 juin 2016 au Conseil d'administration de la Société, demeurent en vigueur dans les proportions et pour les montants résumés dans le tableau ci-dessous.

Date de l'Assemblée Générale	Nature de l'autorisation	Montant maximum nominal de l'augmentation de capital ou de l'émission de valeurs	Plafond cumulé	Durée	Utilisation	Montant maximal nominal restant
24/06/2016	Autorisation au Conseil d'administration à l'effet de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, en faveur de mandataires sociaux ou de salariés de la Société ou de sociétés liées (résolution n°28)	25 000 € 35 000 € avec les actions gratuites et les bons (250 000 actions 350 000 actions au total)	350 000 actions	38 mois 24/08/2019	13 491,3 € (134 913 actions) 03/10/2016 : 11 126,1 € 08/01/2017 : 1 500 € 27/06/2017 865,20 €	8 958,8 € 8 958,8 € au total (115 087 actions, 89 588 actions au total)
24/06/2016	Autorisation au Conseil d'administration à l'effet de consentir des options de souscription et/ou d'achat d'actions de la Société, aux mandataires sociaux et salariés de la Société ou de sociétés du groupe Erytech Pharma, emportant renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions émises du fait de la levée d'options de souscription (résolution n°29)	25 000 € 35 000 € avec les actions gratuites et les bons (250 000 actions 350 000 actions au total)		38 mois 24/08/2019	6 549,9 € (65 499 actions) 03/10/2016 4 449,9 € 08/01/2017 300 € 27/06/2017 1 800€	8 958,8 € 8 958,8 € au total (184 501 actions, 89 588 actions au total)

Utilisation de ces délégations :

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

Le Document de Référence 2016 décrit les délégations utilisées jusqu'au 31 décembre 2016. Depuis cette date, le Conseil d'administration a fait usage de la délégation conférée par la 23^e résolution de l'Assemblée Générale du 24 juin 2016 relative à l'augmentation de capital au profit d'une catégorie de bénéficiaires et des délégations conférées par les 28^e et 30^e résolutions relatives à l'autorisation d'émettre respectivement des actions gratuites, des bons de souscription d'actions et des stock options.

Plan d'actionnariat 2016 du 3 octobre 2016

En vertu des délégations de compétence consenties par l'Assemblée Générale du 24 juin 2016 dans ses 28^e à 30^e résolutions, le Conseil d'administration du 3 octobre 2016 a attribué :

- 111261 actions gratuites de performance aux salariés d'ERYTECH;
- 44499 stocks options aux salariés d'ERYTECH Inc; et
- 45000 BSA aux membres indépendants du Conseil.

Le Conseil d'administration du 8 janvier 2017 a par la suite attribué :

- 15000 actions gratuites de performance aux salariés d'Erytech;
- 15000 BSA à un membre indépendant.

Le Président Directeur Général a ensuite attribué :

- 3 000 options à un salarié du Groupe le 8 janvier 2017;
- 18 000 options à des salariés du Groupe le 27 juin 2017;
- 8 652 actions gratuites aux salariés de la Société le 27 juin 2017.

Augmentation de capital résultant du placement privé du 7 décembre 2016

L'Assemblée Générale Mixte du 24 juin 2016 a, dans sa 20^e résolution, délégué au Conseil d'administration sa compétence à l'effet de procéder, en une ou plusieurs fois, à l'émission d'actions ordinaires de la Société dans le cadre d'offres dites de placement privé au profit d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs, visés au II de l'article L.411-2 du Code monétaire et financier et dont la souscription pourra être opérée soit en espèces, soit par compensation de créances pour un montant nominal représentant au maximum 20% du capital social existant au moment de l'émission de la Société.

L'Assemblée Générale du 24 juin 2016 a, dans sa 21^e résolution, délégué au Conseil d'administration, sa compétence à l'effet de fixer le prix d'émission d'actions ordinaires ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires à émettre, selon les modalités fixées par cette Assemblée Générale, dans la limite de 10% du capital par an. Le Conseil d'administration a fait usage de ces délégations de compétence lors de sa réunion du 6 décembre 2016 en décidant le principe d'une augmentation de

capital sur le fondement de la 20^e et, le cas échéant, de la 21^e résolution de l'Assemblée Générale, avec suppression du droit préférentiel de souscription et par voie de placement privé par émission d'un nombre d'action selon certaines conditions et a décidé de procéder à une augmentation de capital en numéraire avec suppression du droit préférentiel de souscription pour un montant nominal de 79 387,70 euros par émission de 793 877 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euro de valeur nominale à un prix fixé à 12,50 euros par action (soit 0,10 euro de valeur nominale et 12,40 euros de prime d'émission) soit une augmentation de capital de 79 387,70 euros et, prime d'émission incluse, de 9 923 462,50 euros.

Le Conseil d'Administration a constaté la réalisation définitive de cette augmentation en date du 7 décembre 2016 et a par conséquent modifié les statuts de la Société.

Le Conseil d'administration a constaté l'utilisation de ces délégations par le Président Directeur Général le 8 janvier 2017 et a par conséquent modifié les statuts de la Société.

Augmentation de capital à catégorie de personnes du 19 avril 2017

L'Assemblée Générale du 24 juin 2016 a, dans sa 21^e résolution, délégué au Conseil d'administration sa compétence pour décider de l'émission d'actions nouvelles par voie d'augmentation de capital réservée à une catégorie de bénéficiaires. Le Conseil d'administration a fait usage de cette délégation de compétence lors de ses réunions du 12 avril 2017, en décidant de procéder à une augmentation de capital réalisée sur le fondement de la résolution de l'Assemblée précitée, avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de la catégorie de bénéficiaires fixée à la 23^e résolution de l'Assemblée générale, par l'émission de 300 000 actions nouvelles d'une valeur nominale de 0,10 euros au prix de 23,50 euros par action, correspondant à une décote de 6,375% par rapport à la moyenne pondérée des cours de l'action des vingt dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission. Le montant brut de l'augmentation de capital s'est élevé à 70,5 millions d'euros.

Le Président Directeur Général, agissant sur délégation du Conseil d'administration, a constaté la réalisation définitive de cette augmentation de capital et modifié les statuts de la Société.

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

Nouveau Plan d'actionnariat 2017 du 27 juin 2017

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

- 74 475 actions gratuites de performance aux salariés d'ERYTECH;
- 22 200 stocks options aux salariés du Groupe; et
- 55 000 BSA aux membres indépendants du Conseil.

6.2.5

Actualisation de la section 6.3.7 du Document de Référence 2016 : « Évolution du capital social »

À la suite du premier paragraphe de la section 6.3.7 du Document de Référence 2016, est ajouté le paragraphe suivant :

Par ailleurs, au cours de l'exercice 2017, la Société a procédé :

- Le 12 avril 2017 à une augmentation de capital issue de l'exercice des bons pour un montant de 800 euros par émission de 8 000 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euro de valeur nominale ;
- Le 19 avril 2017 à une augmentation de capital réservée à une catégorie de personnes, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de 300 000 euros par émission de 3 000 000 actions ordinaires nouvelles de 0,10 euro de valeur nominale.

Le tableau présentant les opérations survenues sur le capital est complété des deux lignes suivantes :

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) réglementées	Capital post opération
12/04/17	Augmentation de capital	BSPCE ₂₀₁₂ BSPCE ₂₀₁₄				7,262 € BSPCE ₂₀₁₂ 12,15 € BSPCE ₂₀₁₄ BSA ₂₀₁₄		7,362 € BSPCE ₂₀₁₂ 12,25 € BSPCE ₂₀₁₄ BSA ₂₀₁₄	
19/04/17	Augmentation de capital	BSA ₂₀₁₄ Emissions d'actions nouvelles	800 € 300 000 €	8 000 3 000 000	0,10 € 0,10 €	23,40 €	8 740 648 11 740 648	23,50 €	874 064,80 € 1 174 064,80 €

Depuis le 12 avril 2017, 380 bons ont été exercés, ces exercices n'ayant pas encore été constatés par le Conseil d'administration, portant le capital social à 1 174 444,8 euros.

6.2.6

Actualisation de la section 6.3.8 du Document de Référence 2016 : «Évolution du titre»

La section 6.3.8 du Document de Référence 2016 est actualisée comme suit :

Depuis la première cotation des actions de la Société sur la marché réglementé de NYSE Euronext à Paris le 7 mai 2013 et jusqu'au 30 juin 2017 un nombre de 43 425 043 titres a été échangé.

Le titre, qui cotait 11,60 euros lors de la première cotation des actions de la Société cotait 27,00 euros au 30 juin 2017.

Le cours le plus bas enregistré au cours de l'exercice semestriel clos au 30 juin 2017 s'est situé à 12,10 euros le 10 février 2017 et le cours le plus haut à 30,20 euros le 5 avril 2017.

La capitalisation boursière au 30 juin 2017 ressortait à 317 100 096 euros. Depuis le 30 juin 2017 et jusqu'au 31 août 2017 un nombre de 1469 637 titres ont été échangés.

Le titre cotait 26,37 euros au 31 août 2017.

La capitalisation boursière au 31 août 2017 ressortait à 309 701 093 euros.

6.3

ACTIONNARIAT

Actualisation de la section 6.4.1 du Document de Référence 2016 : «Répartition du capital et des droits de vote»

La section 6.4.1 du Document de Référence 2016 est actualisée comme suit :

Conformément aux dispositions de l'article L.233-13 du Code de commerce, nous vous indiquons ci-après l'identité des actionnaires dont le seuil dépasse 5% du capital et/ou 5% des droits de vote. L'évolution du capital social sur les trois derniers exercice est présentée tel que suit (page suivante).

ACTIONNAIRES	31/12/2014			31/12/2015			31/12/2016			30/06/2017		
	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	ACTIONS	% du capital	% des droits de vote total ¹
MANAGEMENT	599 230	8,71 %	13,94 %	225 670	2,85 %	3,80 %	3 130	0,04 %	0,04 %	3 060	0,03 %	0,03 %
Gil BEYEN	34 000	0,49 %	0,41 %	0	0 %	0,00 %	0	0,00 %	0,00 %	0	0,00 %	0,00 %
Pierre-Olivier GOINEAU	263 490	3,83 %	6,36 %	<i>Ne fait plus partie du management²</i>			<i>Ne fait plus partie du management²</i>			<i>Ne fait plus partie du management²</i>		
Yann GODFRIN	292 990	4,26 %	7,07 %	218 070	2,75 %	3,72 %	<i>Ne fait plus partie du management²</i>			<i>Ne fait plus partie du management²</i>		
Jérôme BAILLY	3 500	0,05 %	0,04 %	2 040	0,03 %	0,02 %	280	0,00 %	0,00 %	280	0,00 %	0,00 %
Autres management	5 250	0,08 %	0,06 %	5 560	0,07 %	0,06 %	2 850	0,03 %	0,04 %	2 780	0,02 %	0,03 %
INVESTISSEURS FINANCIERS/PE FUNDS	1 069 742	15,54 %	22,70 %	1 069 742	13,50 %	22,23 %	1 018 212	11,66 %	19,54 %	1 018 212	8,67 %	15,31 %
AMORCAGE RHONE ALPES	0	0,00 %	0,00 %	0	0,00 %	0,00 %	0	0,00 %	0,00 %	0	0,00 %	0,00 %
IDINVEST Partners	51 530	0,75 %	1,24 %	51 530	0,65 %	1,06 %	0	0,00 %	0,00 %	0	0,00 %	0,00 %
AURIGA Partners ⁴	1 018 212	14,79 %	21,46 %	1 018 212	12,85 %	20,98 %	1 018 212	11,66 %	19,54 %	1 018 212	8,67 %	15,31 %
RECORDATI ORPHAN DRUGS	431 034	6,26 %	5,20 %	431 034	5,44 %	8,88 %	431 034	4,94 %	8,27 %	431 034	3,37 %	6,48 %
MEMBRES DU CA	10 500	0,15 %	0,13 %	12 500	0,16 %	0,13 %	10 300	0,12 %	0,13 %	10 302	0,09 %	0,10 %
AUTRES ACTIONNAIRES	61 263	0,89 %	1,21 %	163 534	2,06 %	3,11 %	301 634	3,45 %	5,14 %	168 836	1,44 %	2,03 %
SOUS-TOTAL NOMINATIF	2 171 769	31,55 %	43,17 %	1 902 480	24,01 %	37,96 %	1 764 310	20,20 %	33,13 %	1 631 444	13,89 %	23,96 %
Actions auto-détenues	4 500	0,07 %	0,00 %	2 500	0,03 %	0,00 %	2 500	0,03 %	0,00 %	2 500	0,02 %	0,00 %
Baker Bros ³	674 027	9,79 %	8,13 %	674 027	8,51 %	6,94 %	842 795	9,65 %	8,09 %	1 808 268	15,40 %	13,60 %
JP Morgan ³	0	0,00 %	0,00 %	375 000	4,73 %	3,86 %	608 061	6,96 %	5,84 %	659 514	5,62 %	4,96 %
Flottant	4 032 465	58,59 %	48,70 %	5 345 604	62,72 %	51,24 %	5 514 982	63,15 %	52,95 %	7 642 722	65,08 %	57,49 %
SOUS-TOTAL PORTEUR	4 710 992	68,45 %	56,83 %	6 022 131	75,99 %	62,04 %	6 968 338	79,80 %	66,87 %	10 113 004	86,11 %	76,04 %
TOTAL	6 882 761	100,00 %	100,00 %	7 924 611	100,00 %	100,00 %	8 732 648	100,00 %	100,00 %	11 744 448	100,00 %	100,00 %

¹ cf. Section 6.4.3 du Document de Référence 2016 sur les droits de vote. ² Monsieur Pierre-Olivier GOINEAU et Monsieur Yann GODFRIN ayant quitté la Société respectivement le 11 janvier 2015 et le 17 janvier 2016, leurs participations ont été intégrées dans la ligne « Autres actionnaires ». ³ Sur la base des dernières déclarations de franchissement de seuils et des informations disponibles. ⁴ Sur la base des dernières déclarations de franchissement de seuils et des informations disponibles, AURIGA Partners détient en sus 129 310 actions au porteur, portant sa détention totale d'actions à 13,14 % et à 20,78 % de droits de vote.

L'actionnariat de la Société au 30 juin 2017 se présentait comme suit, sur la base des informations disponibles :

	Nom Prénom/ Dénomination Sociale	% de capital	% de droits de vote ¹	Nombre d'actions
NOMINATIF	FCPR AURIGA VENTURES III	8,67 %	15,31 %	1 018 212
	RECORDATI ORPHAN DRUGS	3,67 %	6,48 %	431 034
	Autres actionnaires au nominatif dont la détention du capital est inférieure à 5%	1,55 %	2,16 %	182 198
PORTEUR	Détention par la Société issu du programme de rachat ²	0,02 %	0,00 %	2 500
	Baker Bros	15,40 %	13,60 %	1 808 268
	JP Morgan	5,62 %	4,96 %	659 514
	Flottant	65,08 %	57,47 %	7 642 722
TOTAL		100,00 %	99,98 %³	11 744 448

¹ Les droits de vote prennent en compte les droits de vote double tel que décrits à la section 6.4.3.

² cf. Section 6.3.3 du Document de Référence 2016.

³ Le total ne prend pas en compte les droits de vote rattachés aux actions auto-détenues.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2016, la Société a reçu les déclarations de franchissements de seuil suivants :

- Le 12 février 2016, la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc. a franchi le seuil de 5% du capital à la hausse. À cette date, la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc. détenait 471320 actions représentant 5,95% du capital et 4,86% des droits de vote.
- Le 14 décembre 2016, la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc. a franchi le seuil de 5% des droits de vote à la hausse. À cette date, la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc. détenait 608061 actions représentant 6,96% du capital et 5,84% des droits de vote.

Depuis le 31 décembre 2016, la Société a reçu les déclarations de franchissements de seuils suivants :

- Le 31 mars 2017, la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc. a franchi le seuil de 5% des droits de vote à la baisse. À cette date, la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc. détenait 497226 actions représentant 5,69% du capital et 4,78% des droits de vote.
- Le 4 avril 2017, la Société Baker Bros, Advisors L. P a franchi les seuils de 10% des droits de vote et de 15% du

capital à la hausse. À cette date, la société Baker Bros, Advisors L. P détenait 1313607 actions représentant 15,04% du capital et 12,64% des droits de vote.

- Le 19 avril 2017, la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc. a franchi le seuil de 5% des droits de vote à la hausse. À cette date, la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc. détenait 743226 actions représentant 8,51% du capital et 7,18% des droits de vote.
- Le 19 avril 2017, la société Auriga Partners a franchi le seuil de 20% des droits de vote et 10% du capital à la baisse. À cette date, la société Auriga Partners détenait 1147522 actions représentant 9,77% du capital et 16,28% des droits de vote.
- Le 1^{er} juin 2017, la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc. a franchi le seuil de 5% des droits de vote à la baisse. À cette date, la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc. détenait 659514 actions représentant 5,62% du capital et 4,94% des droits de vote.
- Le 23 août 2017, la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc., a franchi en baisse, le seuil de 5% du capital de la société. À cette date, la société JP Morgan Asset Management Holdings Inc. détenait 586077 actions représentant 4,99% du capital et 4,41% des droits de vote.

6.4

PERSONNES RESPONSABLES

6.4.1

Responsable de l'Actualisation du Document de Référence 2016

M. Gil Beyen
Président Directeur Général

6.4.2

Attestation de la personne responsable

«J'atteste, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans la présente Actualisation du Document de Référence 2016 sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omissions de nature à en altérer la portée.

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes consolidés pour le semestre écoulé sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et que le rapport semestriel d'activité annexé à la présente Actualisation du Document de Référence 2016 présente un tableau fidèle des événements importants survenus pendant les six premiers mois de l'exercice, de leur incidence sur les comptes, des principales transactions entre parties liées ainsi qu'une description des principaux risques et des principales incertitudes pour les six mois restants de l'exercice de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation et qu'il décrit les principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

J'ai obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes donnés dans la présente Actualisation du Document de Référence 2016, ainsi qu'à la lecture d'ensemble de la présente Actualisation du Document de Référence 2016.»

Le 6 octobre 2017

M. Gil Beyen
Président Directeur Général

6.4.3

Responsables de l'information financière

M. Gil Beyen Président Directeur Général et M. Eric Soyer
Directeur Financier et Directeur des Opérations
Tél.: +33 4 78 74 44 38
Fax: +33 4 78 75 56 29
e-mail: investors@erytech.com

6.5

DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Des exemplaires de l'Actualisation et du Document de Référence 2016 sont disponibles sans frais au siège social de la Société, 60 avenue Rockefeller, 69008 Lyon, France.

L'Actualisation et le Document de Référence 2016 peuvent également être consultés sur le site Internet de la Société (<http://www.erytech.com/>) et sur le site Internet de l'AMF (<http://www.amf-france.org/>). Les statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux de la Société, ainsi que les informations financières historiques et toute évaluation ou déclaration établie par un expert à la demande de la

Société devant être mis à la disposition des actionnaires, conformément à la législation applicable, peuvent être consultés, sans frais, au siège social de la Société.

Ces documents sont également disponibles sur support papier sur simple demande auprès de la Société.

De plus, conformément à l'article 221-3 du Règlement Général de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF), l'information réglementée de l'article 221-1 de ce même Règlement est disponible sur le site internet de la Société (<http://www.erytech.com/>).

TABLE DE CONCORDANCE

La table de concordance ci-dessous indique les rubriques du Document de Référence 2016 mises à jour dans la présente Actualisation, conformément à l'annexe 1 du Règlement européen 809/2004 du 29 avril 2004.

Informations prévues par le Règlement européen N° 809/2004/CE	Document de Référence 2016	Actualisation
1 PERSONNES RESPONSABLES	Section 6.5, page 335	Section 6.4, page 106
2 CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES	Section 6.6, page 336	N. A.
3 INFORMATIONS FINANCIÈRES SÉLECTIONNÉES	Section 5.1, page 219	Section 5.1, page 74
4 FACTEURS DE RISQUES	Chap. 2, page 97	Chap. 2, page 43
5 INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIÉTÉ		
5.1 Histoire et évolution de la Société		
5.1.1 Raison sociale et nom commercial de la Société	Section 6.1.1, page 309	N. A.
5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de la Société	Section 6.1.2, page 309	N. A.
5.1.3 Date de constitution et durée de vie de la Société	Section 6.1.3, page 309	N. A.
5.1.4 Siège social, forme juridique et législation, objet social et exercice social	Sections 6.1.4 et 6.1.5, page 309	N. A.
5.1.5 Événements importants dans le développement des activités de la Société	Section 1.1.2, page 13	Section 1.1.2, page 15
5.2 Investissements	Section 5.2.3, page 231	Section 5.2.4.5.1, page 87
6 APERÇU DES ACTIVITÉS		
6.1 Principales activités	Sections 1.2 et 1.3, page 18 et 1.5, page 44	Section 1.1.3 et Section 1.2, pages 17-18 et section 1.3 page 23
6.2 Principaux marchés	Section 1.4, page 30	Section 1.3, pages 24, 25, 26, 29 et 33
6.3 Événements exceptionnels	Section 2.3.2, page 117	N. A.
6.4 Dépendance à l'égard des brevets, licences, contrats, principaux clients et procédés de fabrication	Sections 1.7, page 80 et 2.2.9, page 114	Section 1.6.1, page 42 et section 2.2.4, page 50
6.5 Position concurrentielle	Section 1.2.2, page 20	Section 1.1.1, pages 14-15, Section 1.1.3, pages 17 Section 1.2.2.1, pages 20 Section 1.3, pages 23 Section 1.4, pages 37
7 ORGANIGRAMME		
7.1 Description du Groupe	Section 6.1.6, page 309	N. A.
7.2 Liste des filiales et relations avec les sociétés apparentées	N. A.	N. A.
8 PROPRIÉTÉS IMMOBILIÈRES, USINES ET ÉQUIPEMENTS		
8.1 Immobilisations corporelles importantes	Section 5.2, note :7.2, page 259	Section 5.2.4.5.1, page 87
8.2 Questions environnementales	Section 3.3, page 147	N. A.
9 EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT		
9.1 Situation financière	Section 5.2.1, page 220	Section 5.2.2.1, page 76
9.2 Résultat d'exploitation		
10 TRÉSORERIE ET CAPITAUX		
10.1 Informations sur les capitaux	Section 5.2.2.1, page 227	Section 5.2.4.5.5, page 89
10.2 Flux de trésorerie	Section 5.2.2.2, page 228	Section 5.2.3, page 78
10.3 Informations sur les conditions d'emprunt et la structure de financement	Section 5.2.2.1 page 227	Section 5.2.4.5.7, page 90

10.4	Restriction à l'utilisation des capitaux	Section 5.2.2.4 page 230	N. A.
10.5	Sources de financement attendues	Section 5.2.2.5 page 231	N. A.
11	RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	Section 1.7, page 80	Section 1.6, page 42
12	INFORMATIONS SUR LES TENDANCES	Section 5.7, page 306	Sections 5.2.2.2 et 5.2.2.3, page 77
13	PRÉVISIONS OU ESTIMATIONS DU BÉNÉFICE	N. A.	N. A.
14	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GÉNÉRALE		
14.1	Membres des organes d'administration, de direction et de surveillance	Section 4.1.1.1, page 155	Section 4.1.1.1, page 62
14.2	Absence de conflits d'intérêts potentiels	Section 4.1.1.2, page 157	N. A.
15	RÉMUNÉRATION ET AVANTAGES		
15.1	Rémunération des membres des organes d'administration, de direction et de surveillance	Sections 4.4.1 et 4.4.2, page 180	Section 4.2.1 et 4.2.2, page 64
15.2	Attributions de stock-options et d'actions de performance	Sections 3.2.3.2 page 145 et 4.4.2, page 183	Section 3.2, page 57, 3.3, page 59 et section 4.4.2, page 64
15.3	Régime de retraite supplémentaire à prestations définies, dite « de fidélité »	Sections 4.4.1 et 4.4.2, page 183	Section 4.4.2, page 64
15.4	Indemnités de départ	Section 4.4.2, page 183	Section 4.4.2, page 64
16	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION		
16.1	Dates d'expiration des mandats, durées des fonctions et fonctionnement des organes d'administration et de direction	Section 4.1.1.1, page 155	Section 4.1.1.1, page 62
16.2	Informations sur les contrats de service liant les membres des organes d'administration et de direction : absence de contrat de service	Section 4.1.2.2, page 161	N. A.
16.3	Informations sur le Comité d'audit et le Comité des mandataires sociaux et des rémunérations	Section 4.2, §§ A.10.1, page 170, et A.10.2, page 171	N. A.
16.4	Conformité de la Société au régime de gouvernement d'entreprise en vigueur dans son pays d'origine	Section 4.1.2.3, page 162	N. A.
17	SALARIÉS		
17.1	Nombre de salariés, répartition par site et par type d'activité	Sections 3.2.1, page 134, et 3.2.3.1, page 142	Section 3.1, page 56
17.2	Participations et stock-options	Section 3.2.3.3, page 143	Section 3.3, page 59
17.3	Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur	N. A.	N. A.
18	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES		
18.1	Répartition du capital et des droits de vote	Section 6.4.1, page 332	Section 6.3, page 103
18.2	Droits de vote différents	Section 6.4.3, page 333	N. A.
18.3	Absence de contrôle extérieur de la Société	Section 6.4.4, page 334	N. A.
18.4	Accord entraînant un changement de contrôle et pactes d'actionnaires	Section 6.4.4, page 334	N. A.
19	OPÉRATIONS AVEC DES APPARENTÉS	Section 4.5, page 193	N. A.
20	INFORMATION FINANCIÈRE CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIÈRE ET LES RÉSULTATS DE LA SOCIÉTÉ		
20.1	Informations financières historiques	Section 5.2.1.2, page 221	N. A.
20.2	Information financière pro forma	N. A.	N. A.
20.3	États financiers	Section 5.3, page 233	Section 5.2.3, page 78 (états financiers semestriels)
20.4	Vérification des informations financières historiques annuelles		
20.4.1	Déclarations des Contrôleurs légaux et honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux pris en charge par le Groupe	Sections 5.4, page 272, et 5.6, page 289 Section 5.3, note 10, p. 217 Section 6.6.3, page 336	N. A.
20.4.2	Périmètre des informations vérifiées	Section 5.4, page 272	N. A.
20.4.3	Informations financières non vérifiées	N. A.	N. A.
20.5	Date des dernières informations financières	Section 5.7.1, page 306	N. A.

20.6	Informations financières intermédiaires et autres		
20.6.1	Informations financières trimestrielles et semestrielles	N. A.	Section 5.2.3, page 78 (états financiers semestriels) et Section 5.2.5, page 92 (déclaration des contrôleurs légaux)
20.6.2	Informations financières intermédiaires couvrant les six premiers mois de l'exercice suivant	N. A.	N. A.
20.7	Politique de distribution des dividendes	Section 5.7.6, page 307	N. A.
20.8	Procédures judiciaires et arbitrages	Section 2.3.3, page 117	N. A.
20.9	Changement significatif de la situation financière ou commerciale	Section 5.7.2, page 306	N. A.
21	INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES		
21.1	Capital social		
21.1.1	Capital souscrit, évolution du capital et action	Section 6.3.1, page 322 Section 6.3.8, page 332	Section 6.2.1, page 96
21.1.2	Actions non représentatives du capital	N. A.	N. A.
21.1.3	Actions détenues par la Société	Section 6.3.3, page 322	Section 6.2.2, page 96
21.1.4	Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription, options de souscription d'actions, options d'achat d'actions et droits à actions de performance	Section 6.3.4, page 323	Section 6.2.3, page 97
21.1.5	Conditions régissant tout droit d'acquisition et/ou toute obligation attachée au capital souscrit, mais non libéré, ou toute entreprise visant à augmenter le capital	Section 6.3.5, page 324	Section 6.2.4, page 97
21.1.6	Capital de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord	N. A.	N. A.
21.1.7	Historique du capital social	Section 6.3.7, page 329	Section 6.2.5, page 101
21.1.8	Autorisations financières proposées à l'Assemblée Générale	Section 6.3.5, page 324	Section 6.2.4, page 97
21.2	Acte constitutif et statuts		N. A.
21.2.1	Objet social	Section 6.2.1, page 310	N. A.
21.2.2	Dispositions concernant les membres des organes d'administration, de direction et de surveillance	Section 6.2.2, page 311	Section 6.1, page 96
21.2.3	Droits, privilèges et restrictions assorties aux différentes catégories d'actions	Section 6.2.3, page 316	N. A.
21.2.4	Modification des droits des actionnaires	Section 6.2.4, page 319	N. A.
21.2.5	Assemblées Générales	Section 6.2.5, page 319	N. A.
21.2.6	Dispositions relatives à un changement de contrôle de la Société	Section 6.2.6, page 322	N. A.
21.2.7	Dispositions relatives aux seuils de participation	Section 6.2.7, page 322	N. A.
21.2.8	Conditions régissant les modifications du capital	Section 6.2.8, page 322	N. A.
22	CONTRATS IMPORTANTS	Section 1.8, page 92	N. A.
23	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DÉCLARATIONS D'EXPERTS ET DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS		
23.1	Déclaration ou rapport d'expert	N. A.	N. A.
23.2	Informations provenant d'une tierce partie	N. A.	N. A.
24	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	Section 6.7, page 337	Section 6.5, page 107
25	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	Section 4.1.3, page 162	N. A.

GLOSSAIRE

AFSSAPS (devenue l'ANSM): l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (devenue l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), est un établissement public français dont la mission est d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments et de délivrer les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments. Elle est l'autorité unique en matière de régulation des recherches biomédicales.

American Red Cross (ARC): Organisme dont une des missions est la collection, le stockage, le traitement et la distribution du sang. Elle fournit près de 44% des dons de sang aux États-Unis. Elle distribue ses produits dans près de 3000 hôpitaux et centre de transfusion aux États-Unis.

AMM: l'Autorisation de Mise sur le Marché est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser.

ANR (L'Agence Nationale de la Recherche) est une agence de financement de projets de recherches publiques et privées, sous forme de contrat de recherche.

Asparaginase: Enzyme spécifique capable de supprimer l'asparagine circulante, privant ainsi les cellules cancéreuses d'un élément nutritif important pour elles, entraînant leur mort. Son introduction dans le traitement standard des LAL remonte aux années 1970, notamment grâce à une version purifiée de l'enzyme à partir de bactéries (*E. coli*). Progressivement l'asparaginase s'est établi comme un pilier de la chimiothérapie anti leucémique.

BPF ou GMP (Bonnes Pratiques de Fabrication ou *Good Manufacturing Practice*): Ensemble de normes obligatoires régissant la fabrication de médicaments industriels qui permettent d'assurer la qualité pharmaceutique des médicaments et la sécurité des patients.

CGR (Concentré de Globules Rouges): Suspension de globules rouges obtenue aseptiquement à partir d'une unité de sang total après soustraction de plasma.

Demie Vie: Durée nécessaire pour que la concentration d'une drogue présente dans un tissu (par exemple le sang) décroisse de la moitié de sa valeur initiale. En pratique, on considère qu'un médicament n'a plus d'effet pharmacologique après cinq à sept demi-vies.

DSMB (*Data Safety Monitoring Board*): comité d'experts indépendants en charge de surveiller le déroulement d'une étude clinique.

EMA (*European Medicine Agency* ou *Agence Européenne du Médicament*) est un organisme de l'Union Européenne basé à Londres qui coordonne l'évaluation et la supervision du développement des nouveaux médicaments dans l'Union Européenne.

Érythrocytes: globules rouges

FDA (*Food and Drug Administration*) est l'agence gouvernementale américaine responsable de la sécurité sanitaire des produits alimentaires ainsi que du contrôle et de la réglementation des médicaments. Elle est notamment chargée d'évaluer la sécurité et l'efficacité des médicaments avant de délivrer leur autorisation de mise sur le marché américain.

Eryaspase/GRASPA® ou Eryaspase ou GRASPA® consiste en

une L-asparaginase encapsulée dans un globule rouge. Ce médicament vise notamment à traiter les patients dans les leucémies aiguës. L'encapsulation permet à la L-asparaginase de détruire l'asparagine, facteur de croissance tumoral, à l'intérieur du globule rouge, tout en évitant les réactions allergiques et en réduisant les autres effets secondaires, apportant ainsi une efficacité thérapeutique prolongée par rapport aux autres formes et un profil de tolérance considérablement amélioré, permettant de traiter les patients fragiles. La marque GRASPA® a été licenciée à Orphan Europe (Groupe Recordati) pour la commercialisation du produit dans la LAL et la LAM en Europe et au Groupe Teva en Israël.

IND (*Investigational New Drug Application*) est une demande d'autorisation à la FDA d'administrer un médicament expérimental ou un produit biologique à l'être humain aux États-Unis.

Index Thérapeutique: Mesure de la sécurité relative d'un médicament, exprimée sous la forme du rapport de la dose toxique à la dose efficace au plan thérapeutique.

KOL (*Key Opinion Leader* ou *Leader d'Opinion*) un individu qui par sa notoriété, son expertise ou son activité sociale intensive est susceptible d'influencer les opinions ou actions d'un grand nombre d'individus.

Maladie Orpheline: les maladies orphelines désignent les maladies pour lesquelles on ne dispose d'aucun traitement efficace; les traitements proposés pour ces pathologies se limitent à en diminuer les symptômes. Les maladies orphelines sont souvent des maladies rares, à savoir des pathologies dont la prévalence est faible, même s'il existe des maladies à forte prévalence pour lesquelles il n'existe pas de traitement (comme la maladie d'Alzheimer, qui est orpheline sans être rare).

ODD (*Orphan Drug Designation*): Législation adoptée pour favoriser la recherche et la commercialisation de produits traitant les maladies rares. Les laboratoires éligibles à ce statut bénéficient d'une exclusivité commerciale pendant dix ans ainsi que des incitations d'ordre scientifique, financier et un appui administratif pour le développement de produits dans ces indications.

Phase I: Essais cliniques effectués chez le volontaire sain. Ils poursuivent 2 objectifs: s'assurer que la toxicité chez l'homme est comparable à celle testée chez l'animal lors de l'étape préclinique et analyser le devenir du médicament dans l'organisme (pharmacocinétique).

Phase II: Lors de cette phase, la dose optimale du médicament en termes d'efficacité est déterminée. Ces essais sont effectués sur un petit groupe homogène d'une centaine de malades.

Phase II/III: Etude combinant une Phase II et une Phase III, évaluant à la fois l'efficacité et le rapport global bénéfices-risques.

Phase III: Cette phase concerne un large groupe de malades et consiste à comparer le médicament en développement à un autre médicament ayant déjà fait ses preuves ou à un placebo (un médicament dénué d'activité thérapeutique). L'objectif est de montrer l'efficacité et d'évaluer le rapport efficacité/tolérance.

Processus de Pégylation: traitement chimique non toxique d'une molécule permettant d'augmenter sa demi-vie au sein de l'organisme.



erytech

Société anonyme au capital de
1 174 444,80 euros

Siège Social: Bâtiment Adénine
60 Avenue Rockefeller
69008 LYON

479560013 RCS LYON