



Orphan Synergy Europe – Pharma

Société Anonyme à conseil d'administration au capital de 1.996.189,40 euros

Siège social : Pépinière Paris Santé Cochin

29 bis, rue du Faubourg Saint Jacques – 75014 Paris

479 457 715 RCS Paris

DOCUMENT DE REFERENCE



En application de son règlement général, notamment de l'article 212-13, l'Autorité des Marchés Financiers a enregistré le présent document de Référence le 12 juin 2015 sous le numéro R.15-051. Ce document ne peut être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'Autorité des Marchés Financiers. Il a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

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

En application de l'article 28 du règlement de la Commission Européenne (CE) n° 809/2004, les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent Document de Référence :

- Le document de Base enregistré par l'AMF le 17 septembre 2014 sous le numéro I. 14-056 ;
- Le Rapport Financier Annuel publié sur le site de OSE Pharma le 24 avril 2015.

Des exemplaires du présent Document de Référence sont disponibles sans frais auprès de la société Orphan Synergy Europe – Pharma, Pépinière Paris Santé Cochin 29 bis, rue du Faubourg Saint Jacques – 75014 Paris, et sur son site Internet (www.osepharma.com), ainsi que sur le site Internet de l'Autorité des marchés financiers (www.amf-france.org).

AVERTISSEMENT

Le présent Document de Référence contient des indications sur les objectifs ainsi que les axes de développement de la Société. 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 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.

Ces objectifs et axes de développement 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 présent Document de Référence pourraient se révéler erronées, sans que la Société se trouve soumise de quelque manière que ce soit à une obligation de mise à jour, sous réserve de la réglementation applicable et notamment du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers.

Les investisseurs sont invités à prendre attentivement en considération les facteurs de risques décrits au chapitre 4 « Facteurs de risques » du présent document de référence avant de prendre toute 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 de la Société ou ses objectifs. Par ailleurs, d'autres risques, non encore actuellement identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, pourraient avoir le même effet négatif et les investisseurs pourraient perdre tout ou partie de leur investissement. Le présent Document de Référence contient en outre des informations relatives à l'activité de la Société ainsi qu'au marché et à l'industrie dans lesquels elle opère. Ces informations proviennent notamment d'études réalisées par des sources internes et externes (rapports d'analystes, études spécialisées, publications du secteur, toutes autres informations publiées par des sociétés d'études de marché, de sociétés et d'organismes publics). La Société estime que ces informations donnent une image fidèle du marché et de l'industrie dans lesquels elle opère et reflètent fidèlement sa position concurrentielle ; cependant bien que ces informations soient considérées comme fiables, ces dernières n'ont pas été vérifiées de manière indépendante par la Société et la Société ne peut pas garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur les marchés obtiendrait les mêmes résultats. La Société, les actionnaires directs ou indirects de la Société et les prestataires de services d'investissement ne prennent aucun engagement ni ne donnent aucune garantie quant à l'exactitude de ces informations.

* * *

Table des matières

1	PERSONNES RESPONSABLES.....	7
1.1	PERSONNES RESPONSABLES DU DOCUMENT DE REFERENCE	7
1.2	ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE	7
1.3	RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE	7
1.4	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES.....	8
2	CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	9
2.1	COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES.....	9
2.2	COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS	9
2.3	INFORMATION SUR LES CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE, AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUVELES	10
3	INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES.....	11
3.1	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES.....	11
3.2	COMPTES ANNUELS	11
3.2.1	<i>Bilan annuel consolidé au 31 décembre 2014 et combiné au 31 décembre 2013</i>	<i>11</i>
3.2.2	<i>Compte de résultat consolidé au 31 décembre 2014 et combiné au 31 décembre 2013</i>	<i>12</i>
3.2.3	<i>Flux de trésorerie consolidé au 31 décembre 2014 et combiné au 31 décembre 2013</i>	<i>12</i>
4	FACTEURS DE RISQUES	13
4.1	RISQUES STRATEGIQUES	13
4.1.1	<i>Risque de liquidité.....</i>	<i>13</i>
4.1.2	<i>Risque de dépendance vis-à-vis des programmes en développement</i>	<i>14</i>
4.1.3	<i>Risques liés au retard et à l'arrêt du développement d'un ou de plusieurs des produits, à la non maîtrise de la planification et de son suivi.....</i>	<i>15</i>
4.1.4	<i>Risques liés aux approches thérapeutiques retenues par la Société.....</i>	<i>15</i>
4.1.5	<i>Risques liés à la recherche et à la dépendance vis-à-vis de partenariats actuels et futurs</i>	<i>16</i>
4.1.6	<i>Risques liés au besoin de financement de l'activité.....</i>	<i>16</i>
4.1.7	<i>Risque lié aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles.....</i>	<i>17</i>
4.1.8	<i>Risques liés à la finalisation de la Phase 3 du produit phare</i>	<i>18</i>
4.1.9	<i>Risques liés à l'environnement concurrentiel.....</i>	<i>19</i>
4.1.10	<i>Risques liés à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle</i>	<i>20</i>
4.1.11	<i>Risques liés à des brevets et des droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers.....</i>	<i>20</i>
4.1.12	<i>Risques liés à l'absence de réussite commerciale des produits.</i>	<i>21</i>
4.2	RISQUES OPERATIONNELS	21
4.2.1	<i>Risques de défaut de sous-traitance (et notamment ceux liés à l'externalisation des études cliniques et de la fabrication des produits).....</i>	<i>21</i>
4.2.2	<i>Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité en particulier en matière de responsabilité du fait des produits.</i>	<i>22</i>
4.2.3	<i>Risques de pénurie de matières premières et des matières clés nécessaires à ses activités</i>	<i>22</i>
4.3	RISQUES REGLEMENTAIRES	23
4.3.1	<i>Risques liés à l'environnement réglementaire.....</i>	<i>23</i>
4.3.2	<i>Risques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)</i>	<i>24</i>
4.3.3	<i>Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments</i>	<i>24</i>
4.4	RISQUES LIES AUX RESSOURCES HUMAINES	24
4.4.1	<i>Risques liés à la nécessité de conserver, d'attirer et de retenir le personnel clé et les conseillers scientifiques....</i>	<i>24</i>
4.5	RISQUES FINANCIERS	25
4.5.1	<i>Risque de taux.....</i>	<i>25</i>
4.5.2	<i>Engagements hors bilan.....</i>	<i>25</i>
4.5.3	<i>Risque de change.....</i>	<i>25</i>
4.5.4	<i>Risque pays.....</i>	<i>26</i>
4.5.5	<i>Risque sur actions.....</i>	<i>26</i>
4.5.6	<i>Risque de dilution</i>	<i>26</i>
4.5.7	<i>Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche.....</i>	<i>27</i>
4.5.8	<i>Risques liés aux engagements hors bilan générés par l'acquisition des droits auprès de Takeda</i>	<i>27</i>
4.6	ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES	27
5	INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR	29
5.1	HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE	29
5.1.1	<i>Raison sociale.....</i>	<i>29</i>

5.1.2	Lieu et numéro d'enregistrement	29
5.1.3	Date de constitution et durée	29
5.1.4	Siège social, forme juridique et législation	29
5.1.5	Historique de la Société	29
5.2	INVESTISSEMENTS	30
5.2.1	Principaux investissements réalisés par la Société en 2014 et 2013	30
5.2.2	Principaux investissements réalisés par la Société au cours du 1 ^{er} semestre 2015	30
5.2.3	Principaux investissements à venir	30
6	APERÇU DES ACTIVITES	31
6.1	INTRODUCTION	31
6.1.1	Mission et stratégie de la Société	31
6.1.2	Un besoin de solutions pour les cancers métastatiques non satisfait : des perspectives commerciales significatives	31
6.2	PRESENTATION GENERALE	32
6.2.1	Profil et positionnement d'OSE Pharma	32
6.2.2	Technologie T cytotoxique spécifique en clinique OSE-2101	36
6.2.3	Origine des épitopes et des résultats précliniques et cliniques de la technologie OSE- 2101	37
6.2.4	Potentiel des produits d'OSE Pharma et modèle économique	39
6.2.5	OSE-2101 Un portefeuille innovant et propriétaire	41
6.2.6	Une première application clinique : une priorité OSE-2101 dans le cancer du poumon	42
6.2.7	Deuxième application clinique : OSE-2101 en phase 2 dans un cancer à fort besoin thérapeutique	54
6.2.8	Les équipes de management et les expertises internationales opérationnelles rassemblées	57
6.3	LE MARCHÉ DE L'IMMUNOTHERAPIE DU CANCER	60
6.3.1	Système immunitaire et immunothérapies	60
6.3.2	Évaluation du marché de l'immunothérapie dans le cancer et évaluation du marché d'OSE-2101 dans le cancer du poumon	65
7	ORGANIGRAMME	67
7.1	PRESENTATION GENERALE DE LA SOCIETE	67
7.2	FILIALES ET PARTICIPATIONS	67
8	PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS	69
8.1	PROPRIETES IMMOBILIERES	69
8.2	QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES	69
9	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET RESULTAT	70
9.1	SITUATION FINANCIERE	70
9.2	RESULTAT D'EXPLOITATION	70
9.2.1	PRINCIPAUX FACTEURS AYANT UNE INCIDENCE SUR LES RESULTATS	70
9.2.2	ÉTATS FINANCIERS ANNUELS COMPARÉS	71
9.2.2.1	Chiffres comparés des comptes d'exploitation consolidés au 31 décembre 2014 et combinés au 31 décembre 2013	71
9.2.2.2	Chiffres comparés du bilan consolidé au 31 décembre 2014 et du bilan combiné au 31 décembre 2013	73
9.2.3	Liquidités et sources de financement	75
10	TRESORERIE ET CAPITAUX	77
10.1	INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX DE L'ÉMETTEUR	77
10.2	FLUX DE TRESORERIE	78
10.3	CONDITIONS D'EMPRUNTS	78
10.3.1	Dettes financières non courantes	78
10.3.2	Dettes en crédit-bail	79
10.3.3	Dettes obligataires	79
10.4	RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX AYANT INFLUÉ SENSIBLEMENT OU POUVANT INFLUER SENSIBLEMENT, DE MANIÈRE DIRECTE OU INDIRECTE, SUR LES OPÉRATIONS DE L'ÉMETTEUR	79
10.5	SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES	80
11	RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	81
11.1	PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE	81
11.1.1	Demandes de brevets déposées par la Société	81
11.1.2	Contrats de licence et accords	82
11.2	MARQUES	82

11.3	NOMS DE DOMAINE	84
12	INFORMATION SUR LES TENDANCES.....	85
12.1	PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE	85
12.2	EXISTENCE DE TOUTE TENDANCE CONNUE, INCERTITUDE OU DEMANDE OU TOUT ENGAGEMENT OU EVENEMENT RAISONNABLEMENT SUSCEPTIBLE D'INFLUER SENSIBLEMENT SUR LES PERSPECTIVES DE LA SOCIETE	85
13	PREVISION OU ESTIMATION DU BENEFICE	86
14	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE	87
14.1	DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS	87
14.1.1	<i>Composition du Conseil d'Administration</i>	<i>87</i>
	<i>Renseignements personnels relatifs aux membres du Conseil d'Administration</i>	<i>88</i>
	<i>Liste des mandats et fonctions exercés par les membres du Conseil d'Administration dans toutes sociétés au cours des 5 dernières années</i>	<i>90</i>
14.1.2	AUTRES MANDATS SOCIAUX.....	91
	<i>Composition de la Direction Générale</i>	<i>91</i>
	<i>Renseignements personnels relatifs aux membres de la Direction Générale</i>	<i>91</i>
	<i>Liste des mandats et fonctions exercés par les membres de la Direction Générale dans toutes sociétés au cours des cinq dernières années</i>	<i>91</i>
14.1.3	DECLARATIONS RELATIVES AUX MEMBRES DE LA DIRECTION ET AUX ADMINISTRATEURS	91
14.2	CONFLITS D'INTERETS POTENTIELS AU NIVEAU DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE.....	91
14.2.1	<i>Restriction acceptée par les membres du Conseil d'Administration ou de la Direction Générale concernant la cession, dans un certain laps de temps, de leur participation dans le capital social de l'émetteur</i>	<i>92</i>
15	REMUNERATION ET AVANTAGES	93
15.1	REMUNERATION BRUTE GLOBALE DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE	93
15.2	SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR AILLEURS PAR LA SOCIETE AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES	97
16	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....	98
16.1	FONCTIONNEMENT ET MANDATS DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE.....	98
16.1.1	<i>Le Conseil d'Administration (articles 18 à 21 des statuts).....</i>	<i>98</i>
16.1.2	<i>La Direction Générale (articles 22 à 25 des statuts).....</i>	<i>101</i>
16.2	INFORMATIONS SUR LES CONTRATS DE SERVICES LIANT LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE A LA SOCIETE OU L'UNE DE SES FILIALES.....	102
16.2.1	<i>Conventions entre la Société, un administrateur, le Directeur Général ou un Directeur Général délégué... ..</i>	<i>102</i>
16.3	COMITES.....	102
16.3.1	<i>Comité d'audit.....</i>	<i>103</i>
16.3.2	<i>Comité des nominations et rémunérations.....</i>	<i>104</i>
16.3.3	<i>Conseil scientifique consultatif.....</i>	<i>105</i>
16.4	DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	105
16.5	CONTROLE INTERNE	106
16.6	RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT DU CONTROLE INTERNE.....	108
16.7	ADMINISTRATEURS INDEPENDANTS.....	110
16.8	PACTE D'ACTIONNAIRES	110
17	SALARIES	111
17.1	RESSOURCES HUMAINES	111
17.1.1	<i>Organigramme fonctionnel.....</i>	<i>111</i>
17.1.2	<i>Nombre de salariés</i>	<i>112</i>
17.2	BONS ET PARTICIPATION	113
17.2.1	<i>Bons de souscription d'actions (BSA)</i>	<i>113</i>
17.2.2	<i>Contrats d'intéressement et de participation.....</i>	<i>114</i>
17.2.3	<i>Récapitulatifs des instruments dilutifs existants</i>	<i>114</i>
18	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	115
18.1	EVOLUTION DE L'ACTIONNARIAT SUR 3 ANS	115
18.1.1	<i>Evolution de l'actionnariat sur 3 ans.....</i>	<i>115</i>
18.1.2	<i>Répartition du capital à la date d'enregistrement du présent Document de Référence</i>	<i>115</i>
18.2	DROITS DE VOTE DOUBLE	115
18.3	CONTROLE DE L'EMETTEUR	115

18.4	ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE.....	116
19	OPERATIONS AVEC DES APPARENTES	117
19.1	CONVENTIONS SIGNIFICATIVES CONCLUES AVEC DES APPARENTES.....	117
19.1.1	<i>Convention entre les filiales de la Société et des actionnaires</i>	<i>117</i>
19.1.2	<i>Transactions entre parties liées</i>	<i>118</i>
20	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE.....	122
20.1	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES.....	122
20.1.1	<i>Rapport sur les comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2014.....</i>	<i>122</i>
20.1.2	<i>Comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2014 et comptes combinés pour l'exercice clos le 31 décembre 2013.....</i>	<i>124</i>
20.2	POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES.....	148
20.2.1	<i>Dividendes versés au cours des trois derniers exercices.....</i>	<i>148</i>
20.2.2	<i>Politique de distribution de dividendes</i>	<i>148</i>
20.3	PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	148
20.4	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE.....	148
21	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.....	149
21.1	CAPITAL SOCIAL	149
21.1.1	<i>Montant du capital social</i>	<i>149</i>
21.2	CAPITAL POTENTIEL.....	149
21.3	ACTIONS NON-REPRESENTATIVES DU CAPITAL.....	150
21.4	AUTOCONTROLE	150
21.5	CAPITAL AUTORISE NON EMIS.....	151
21.6	INFORMATIONS SUR LE CAPITAL DE TOUT MEMBRE DU GROUPE FAISANT L'OBJET D'UNE OPTION D'UN ACCORD CONDITIONNEL OU INCONDITIONNEL PREVOYANT DE LE PLACER SOUS OPTION.....	152
21.7	NANTISSEMENT	152
21.8	TABEAU D'EVOLUTION DU CAPITAL DE LA SOCIETE.....	153
21.9	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS A LA DATE DU PRESENT DOCUMENT DE REFERENCE	153
21.9.1	<i>Objet social (article 2)</i>	<i>153</i>
21.9.2	<i>Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société concernant les membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale (Articles 18 à 25).....</i>	<i>153</i>
21.9.3	<i>Droits attachés aux actions (articles 11 à 17)</i>	<i>153</i>
21.9.4	<i>Assemblées générales d'actionnaires (articles 28 à 34).....</i>	<i>155</i>
21.9.5	<i>Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société qui pourraient avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.....</i>	<i>157</i>
21.9.6	<i>Modification du capital (article 10).....</i>	<i>157</i>
22	CONTRATS IMPORTANTS	158
23	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS	159
24	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	160
25	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	161
26	GLOSSAIRE.....	162

1 Personnes Responsables

1.1 Personnes responsables du Document de Référence

Madame Dominique Costantini
Directeur Général
Pépinière Paris Santé Cochin
29 bis, rue du Faubourg Saint Jacques
75014 Paris
Téléphone : + 33 (0) 1 43 29 78 57
Email : dominique.costantini@osepharma.com

1.2 Attestation du Responsable du Document de Référence

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

J'ai obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes donnés dans le présent Document de Référence ainsi qu'à la lecture d'ensemble du Document de Référence. »

Au titre de l'exercice 2014, les contrôleurs légaux ont inclus dans leur rapport d'audit sur les comptes établis selon les normes IFRS l'observation suivante : « *Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur les paragraphes et notes suivants :*

- *Le paragraphe 2.1 de la note « Principes et méthodes comptables » de l'annexe qui précise que les comptes comparables sont des comptes combinés,*
- *Le paragraphe 2.1 de la note « Principes et méthodes comptables » de l'annexe qui expose les éléments sous-tendant à l'application du principe de continuité d'exploitation.*
- *Le paragraphe 15.1 de la note 15 « Evénements postérieurs à la clôture » de l'annexe qui fait mention de l'admission aux négociations sur le marché réglementé Euronext des actions de la société ».*

Le rapport des commissaires aux comptes relatif aux comptes combinés pour les exercices clos les 31 décembre 2012 et 2013, comporte l'observation suivante :

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur les paragraphes et notes suivants :

- Le paragraphe 3.1 « Référentiel comptable » de l'annexe qui expose les éléments sous-tendant l'application du principe de continuité d'exploitation.
- Le paragraphe 2 « Base de préparation des états financiers combinés d'OSE/OPI » de l'annexe qui expose que les modalités de combinaison des comptes des entreprises placées sous contrôle commun.

La note 10 « Paiements fondés sur des actions » de l'annexe qui expose notamment les modalités d'évaluation retenues pour estimer la juste valeur des titres de la société au mois de novembre 2013.

Il est incorporé par référence au présent document de référence et figure au paragraphe 20.1.1 du document de base enregistré le 17 septembre 2014 sous le numéro I. 14-056.

A Paris, le 12 juin 2015
Madame Dominique Costantini
Directeur Général

1.3 Responsable de l'information financière

Alexis Peyroles
Directeur Financier
Téléphone : + 33 (0) 1 43 29 78 57

1.4 Informations financières historiques

Conformément à l'article 28 du règlement (CE) n° 809/2004 du 29 avril 2004, le présent document de référence incorpore par référence les informations suivantes auxquelles le lecteur est invité à se reporter : les informations financières historiques relatives aux exercices clos les 31 décembre 2012 et 2013 et le rapport établi par les contrôleurs légaux figurent dans le document de base enregistré le 17 septembre 2014 sous le numéro I.14-056 en page 118 et suivantes.

2 Contrôleurs légaux des comptes

2.1 Commissaires aux comptes titulaires

Co-Commissaire aux comptes titulaire

Ernst & Young et Autres

Représenté par Monsieur Franck Sebag

Tour First - 1-2 place des Saisons

92037 Paris La Défense Cedex

Date de début du premier mandat : nomination lors des décisions de l'associé unique du 27 avril 2012

Durée du mandat en cours : 6 exercices à compter du jour de sa nomination (décisions de l'associé unique du 27 avril 2012)]

Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

Co - Commissaire aux comptes titulaire

SA RBB business advisors

Représenté par Monsieur Jean-Baptiste Bonnefoux

133 bis rue de l'Université, 75007 Paris

Date de début du premier mandat : nomination lors de l'assemblée générale des actionnaires du 17 septembre 2014

Durée du mandat en cours : 6 exercices à compter du jour de sa nomination (assemblée générale du 17 septembre 2014)

Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

Honoraires des Commissaires aux comptes pris en charge par la Société

En milliers d'euros	ERNST & YOUNG et Autres				RBB business advisors	
	Exercice 2014		Exercice 2013		Exercice 2014	
	Montant (HT)	%	Montant (HT)	%	Montant (HT)	%
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes annuels	86	42%	6	100%	24	56%
Autres diligences directement liées à la mission du CAC*	121	58%	0	0%	19	44%
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement	0	0%	0	0%		
TOTAL	207	100%	6	100%	43	100%

* honoraires liés à l'introduction en bourse de la Société

2.2 Commissaires aux Comptes suppléants

Co - Commissaire aux comptes suppléant

Auditex

Tour First - 1-2 place des Saisons Paris Défense 1 Courbevoie- 92400

92037 Paris La Défense Cedex

Date de début du premier mandat : nomination lors des décisions de l'associé unique du 27 avril 2012

Durée du mandat en cours : 6 exercices à compter du jour de sa nomination (décisions de l'associé unique du 27 avril 2012)]

Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2017.

Co - Commissaire aux comptes suppléant

Groupe RBB

Représentée par Monsieur Philippe Rouer

133 bis rue de l'Université, 75007 Paris

Date de début du premier mandat : nomination lors de l'assemblée générale des actionnaires du 17 septembre 2014

Durée du mandat en cours : 6 exercices à compter du jour de sa nomination (assemblée générale du 17 septembre 2014)

Date d'expiration du mandat en cours : à l'issue de l'assemblée générale des actionnaires statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019.

2.3 Information sur les contrôleurs légaux ayant démissionné, ayant été écartés ou n'ayant pas été renouvelés

Néant.

3 Informations financières sélectionnées

3.1 Informations financières historiques

Les informations financières sélectionnées présentées dans le présent chapitre 3 sont issues des comptes annuels combinés de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2013 et des comptes annuels consolidés de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2014. Ces informations financières figurent respectivement aux paragraphes 20.1.1 et 20.1.2 du présent Document de Référence. Elles sont établies en normes IFRS.

Ces informations financières doivent être lues en parallèle avec (i) l'examen du résultat et de la situation financière de la Société présenté au chapitre 9 du présent Document de Référence et (ii) l'examen de la trésorerie et des capitaux de la Société présenté au chapitre 10 du présent Document de Référence.

3.2 Comptes annuels

3.2.1 Bilan annuel consolidé au 31 décembre 2014 et combiné au 31 décembre 2013

Actif (en milliers d'euros)	31/12/2014	31/12/2013
Actifs non courants		
Immobilisations corporelles	25	-
Actifs financiers	28	28
Actif d'impôt différé	-	-
Total actifs non courants	53	28
Actifs courants		
Créances clients et comptes rattachés	-	-
Actif d'impôt exigible	-	-
Autres actifs courants	816	29
Trésorerie et équivalent de trésorerie	1 111	280
Total actifs courants	1 927	308
Total actif	1 980	336
Passif (en milliers d'euros)	31/12/2014	31/12/2013
Capitaux propres		
Capital social	1 605	527
Primes d'émission	1 700	1
Réserves et report à nouveau	(1 273)	(1 141)
Résultat consolidé	(2 835)	(250)
Total capitaux propres	(803)	(864)
Passifs non courants		
Dettes financières – part non courante	894	1 147
Impôt différé passif	-	-
Total passifs non courants	894	1 147
Passifs courants		
Dettes financières – part courante	284	0
Fournisseurs et comptes rattachés	1 518	50
Dettes fiscales et sociales	87	3
Autres dettes	-	-
Total passifs courants	1 889	53
Total passif	1 980	336

3.2.2 Compte de résultat consolidé au 31 décembre 2014 et combiné au 31 décembre 2013

Compte de résultat consolidé (en milliers d'euros)	2014	2013
Chiffre d'affaires	-	-
Autres produits de l'activité	-	-
Total des produits de l'activité	-	-
Frais de recherche et développement	(2 015)	(154)
Frais généraux	(665)	(90)
Charges liées aux paiements en actions	(135)	(6)
Résultat opérationnel	(2 815)	(250)
Produits financiers	8	-
Charges financières	(26)	-
Résultat financier	(18)	-
Résultat avant impôt sur le résultat	(2 833)	(250)
Impôt sur le résultat	(2)	-
RESULTAT NET CONSOLIDE	(2 835)	(250)
Dont résultat consolidé attribuable aux actionnaires des entités consolidées	(2 835)	(250)
Résultat consolidé par action revenant aux actionnaires des entités consolidées		
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	7 809 693	7 632 500
Résultat de base et dilué par action (€/action)	(0,36)	(0,03)
Autres éléments du résultat global consolidé sur la période	(17)	13
RESULTAT GLOBAL CONSOLIDE	(2 852)	(237)

3.2.3 Flux de trésorerie consolidé au 31 décembre 2014 et combiné au 31 décembre 2013

Tableau des flux nets de trésorerie et d'endettement (en milliers d'euros)	2014	2013
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt	(2 698)	(244)
Impôt versé	(2)	-
Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité	763	9
Flux net de trésorerie lié à l'activité	(1 937)	(236)
Flux net de trésorerie lié aux opérations d'investissement	(25)	-
Flux net de trésorerie lié aux opérations de financement	2 778	331
Incidence des variations des cours de devises	-	-
Trésorerie nette à l'ouverture	280	185
Variation de la trésorerie nette	816	95
Trésorerie nette à la clôture	1 096	280

4 FACTEURS DE RISQUES

Les investisseurs sont invités à prendre en considération l'ensemble des informations figurant dans le présent Document de Référence, y compris les facteurs décrits dans le présent chapitre, avant de décider d'acquérir ou de souscrire des actions de la Société. Dans le cadre de la préparation du présent Document de Référence, la Société a procédé à une revue des risques qu'elle estime, à la date du présent document de Référence, comme étant susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière, ses perspectives, ses résultats ou son développement.

L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que la liste des risques présentée au présent Chapitre 4 n'est pas exhaustive et que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date du présent document de Référence, comme susceptible d'avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats ou son développement, peuvent exister ou pourraient survenir.

Dans la mesure où la Société vient tout juste d'ouvrir les travaux de sa Phase 3 et n'a donc pas encore débuté sa phase de commercialisation ni signé aucun contrat commercial, celle-ci attire particulièrement l'attention des lecteurs sur les risques liés aux pertes ainsi que ceux liés à la finalisation de la Phase 3 du produit phare.

Historique d'OSE-2101 : une technologie multi-épitopes d'immunothérapie spécifique du cancer appelée Memopi® avec plusieurs applications cliniques différentes, en phase 3 dans sur le cancer du poumon Tedopi®, en phase 2 dans d'autres types de cancer. La Société dispose par ailleurs d'une molécule indépendante à développer dans la mucoviscidose en phase 2 = OSE-1101

4.1 Risques stratégiques

Les principaux risques stratégiques sont les suivants :

4.1.1 Risque de liquidité

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et, compte tenu de l'introduction de bourse de la Société ayant permis de lever 21,1 millions d'euros en mars 2015, OSE Pharma considère que sa trésorerie disponible à la date d'enregistrement du présent Document de Référence lui permet de financer ses dépenses d'exploitation courante pour les 30 prochains mois, période nécessaire à la réalisation de la phase 3 sur le cancer du poumon Tedopi® (obtention finale des lots industriels, puis essai estimé à environ deux ans si le recrutement, la survie observée et la tolérance du produit répondent aux critères habituels de ce type d'essai).

La trésorerie disponible au 31 mai 2015 est de 18 300 K€ (non audité). La Société estime que celle-ci devrait lui permettre de financer l'intégralité des essais visés ci-dessus.

La Société entend par ailleurs bénéficier des aides publiques existantes, du type crédit d'impôt recherche.

L'acquisition des droits mondiaux sur le médicament d'immunothérapie T-spécifique contre le cancer OSE2101 s'est faite sans recours à des financements externes.

Les capitaux propres constituent la quasi-totalité des ressources de la Société, le recours à l'endettement bancaire étant limité par la situation structurellement déficitaire de la Société.

La Société n'a à ce jour pas eu recours à l'emprunt bancaire de façon substantielle et entend se financer pour l'essentiel par émission d'actions nouvelles jusqu'à ce que les conditions de rentabilité permettent le financement par la dette.

Dans ces conditions, la Société n'est pas exposée à des risques de liquidité résultant de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires.

Par ailleurs, le remboursement des trois emprunts obligataires de 1 000 K€ (1.024.657,53 euros avec intérêts), 100 K€ (101.561,64 euros avec intérêts) et 50 K€ (50.780,82 euros avec intérêts) a été effectué en totalité par compensation de créances en actions de la Société au moment de l'introduction en bourse.

Afin de couvrir les besoins de financement et en particulier l'inclusion des patients en phase 3, l'Assemblée générale mixte du 17 septembre 2014 a délégué au Conseil d'administration les pouvoirs pour initier une introduction en bourse des actions de la Société sur le marché Euronext compartiment C avec une levée de fonds concomitante.

L'opération d'introduction en bourse réalisée le 30 mars 2015 a donné lieu à la création de 1 955 000 titres, dont le prix d'admission et d'émission a été fixé à 10,80€ soit le haut de la fourchette de prix indicative.

Ces nouveaux capitaux devraient permettre à la Société de poursuivre ses activités, et ainsi de préserver sa situation de trésorerie pour une durée de 12 mois à compter de la date d'enregistrement du Document de Référence.

4.1.2 Risque de dépendance vis-à-vis des programmes en développement

Le développement d'un médicament exige des investissements considérables en temps et en ressources financières ainsi que l'implication d'un personnel très qualifié. Le futur succès de la Société et sa capacité à générer des revenus à long terme dépendront de la réussite du développement ainsi que du succès commercial de ses produits d'immunothérapie T-spécifique contre le cancer et notamment de la survenance de nombreux facteurs, tels que :

- la réussite de la Phase 3 pour le programme de développement sur le cancer du poumon et, dans une moindre mesure, la réussite de la Phase 2 pour le programme de développement sur les autres produits développés par la Société (immunothérapie spécifique sur d'autres types de cancer ou mucoviscidose) ;
- la mise en place de partenariats et/ou d'accords de licence ;
- l'autorisation de mise sur le marché (« AMM ») accordée par les autorités réglementaires ;
- la production à l'échelle industrielle et en quantités suffisantes de lots pharmaceutiques de qualité constante et reproductible ;
- l'acceptation des produits de la Société par la communauté médicale, les prescripteurs de soins et les tiers payants (tels que les systèmes de sécurité sociale) ; et
- leur succès commercial.

OSE Pharma est une société biopharmaceutique qui conçoit et développe des produits d'immunothérapie contre le cancer grâce à une technologie appelée Memopi® qui augmente la réponse spécifique T cytotoxique. Le produit le plus avancé d'OSE Pharma est développé dans le cancer du poumon, OSE-2101 (Tedopi®) apprend au système immunitaire à éliminer les cellules cancéreuses.

Pour Tedopi®, la Société prévoit une étude pivot de Phase 3 aux Etats-Unis et en Europe, dans le cancer du poumon dit « non à petites cellules » (NSCLC). Par ailleurs, la technologie Memopi® peut également être développée en Phase 2 dans d'autres indications en oncologie (cancers de l'ovaire, du colon, du sein, de la prostate) ; il est également envisagé en combinaison avec d'autres produits d'immunothérapie.

Memopi® vise cinq antigènes tumoraux (TAA). Ils ont été sélectionnés car leur présence est liée à un mauvais pronostic et à la gravité de plusieurs cancers. Memopi® contient dix épitopes optimisés (fragment d'antigène tumoral pertinent), dérivés de ces cinq antigènes tumoraux, qui génèrent de fortes réponses spécifiques de cellules T cytotoxiques, conduisant le système immunitaire à éliminer les cellules tumorales qui expriment l'un de ces antigènes tumoraux.

Cette immunothérapie s'adresse à des patients répondeurs dits HLA-A2 positifs (HLA-A2 est un récepteur clé de la réponse T spécifique) et cette thérapie est de ce fait une médecine personnalisée (voir Chapitre 6 du présent document de Référence). Si les développements de ce programme échouaient, ou qu'ils n'étaient pas in fine commercialisés ou si la Société n'arrivait pas, en parallèle, à diminuer sa dépendance vis-à-vis de ce programme, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient être significativement affectés.

Ce programme pourrait, si cela s'avérait nécessaire, faire l'objet de partenariats avec des sociétés pharmaceutiques plus expérimentées, à un stade plus ou moins avancé du développement du produit.

La technologie du médicament OSE2101 a obtenu des résultats positifs de Phase 2 chez les patients atteints de cancers du poumon, à un stade avancé invasif ou métastatique et lourdement pré-traités (en deuxième ligne thérapeutique et plus). Une survie globale médiane de 17 mois a été observée et elle est significativement corrélée à la réponse T cytotoxique, démontrant que la combinaison multi-épitopes joue un rôle thérapeutique grâce à la stimulation de la réponse immunitaire T spécifique. Par comparaison, les produits enregistrés en 2^e ligne thérapeutique dans le cancer du poumon ne dépassent pas 5 à 8 mois en médiane de survie (cf. section 6.2.4.1).

OSE2101 combinant plusieurs épitopes et visant plusieurs antigènes tumoraux, la combinaison permet d'envisager des réponses immunitaires et cliniques sur d'autres types de cancer (ovaire, colon, prostate, sein). A ce jour, l'objectif de la Société est de lancer et gérer la Phase 3 de son produit phare sur le cancer du poumon afin de confirmer les résultats obtenus en Phase 2 et obtenir l'AMM ; et de lancer, seule ou avec des partenaires, d'autres études de Phase 2 sur les autres types de cancers.

La Société a également en portefeuille un projet clinique indépendant dans la mucoviscidose, une maladie orpheline d'origine génétique caractérisée par une altération progressive de la fonction respiratoire grâce à une molécule présentant des

propriétés anti-inflammatoires nouvelles. Cette molécule bénéficie d'une sécurité déjà largement établie en clinique ce qui permet de préparer immédiatement un essai clinique de Phase 2, visant à obtenir une réponse sur la dose efficace. Pour les développements en phase 2 sur ce produit OSE1101, les risques sont inhérents aux essais cliniques sur l'Homme, à savoir l'absence d'efficacité ou une tolérance insuffisante.

Le portefeuille propriétaire de la Société comprend ainsi d'autres applications pour son médicament. Si la Société ne parvenait pas à développer ce médicament sur une ou plusieurs applications cliniques, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient être significativement affectés.

4.1.3 Risques liés au retard et à l'arrêt du développement d'un ou de plusieurs des produits, à la non maîtrise de la planification et de son suivi

OSE Pharma est une société biopharmaceutique spécialisée en immunologie T spécifique. A ce jour, elle développe des produits innovants d'immunothérapie dans le cancer du poumon dit « non à petites cellules » (voir Chapitre 6). Le procédé permet également de développer des réponses immunitaires sur d'autres types de cancer, ce que la Société étudie à des phases cliniques différentes de développement.

La technologie et le savoir-faire acquis sur la plateforme des épitopes bénéficient en effet de deux phases 1/2 l'une dans le cancer pulmonaire et l'autre dans le cancer du côlon à des stades non invasifs qui ont permis de définir la tolérance, le niveau de réponse immune (>90%) et le schéma d'administration du produit (injecté en sous cutané toutes les 3 semaines pour les 6 premières injections puis tous les 3 mois). Elle bénéficie également de résultats de phase 2 dans le cancer pulmonaire dit « non à petites cellules » à un stade invasif avec des résultats cliniques d'efficacité et de tolérance permettant de définir la suite du développement clinique en phase 3.

Le développement d'un médicament est un processus en plusieurs phases, long, coûteux et incertain, dont l'objectif est de démontrer le bénéfice thérapeutique apporté par ce médicament dans une ou plusieurs indications. Si la Société a franchi avec succès le stade des études précliniques ou cliniques, il se peut qu'elle prenne du retard dans le développement des phases ultérieures (Phase 2 ou Phase 3 selon les classes ou indications, etc.), ce qui pourrait retarder le développement, la production et la commercialisation du produit voire entraîner l'arrêt de son développement. Si la Société était dans l'incapacité de démontrer un bénéfice thérapeutique pour l'ensemble des produits d'une classe en développement, elle pourrait être amenée à stopper tout développement pour cette classe.

Si les produits de la Société se révélaient inefficaces ou s'ils entraînaient des effets secondaires inacceptables, il serait impossible de les commercialiser, ce qui pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité ou les perspectives de la Société, sa situation financière, ses résultats et son développement.

Le risque lié à l'échec du développement de ses produits est hautement lié au stade de maturité du médicament et est nécessairement inhérent à l'activité de la Société. Pour le développement du médicament en Phase 3 sur le cancer du poumon, la Société estime qu'il existe un risque plus réduit (par rapport aux projets en phase 2) de ne pas atteindre le stade de l'AMM.

4.1.4 Risques liés aux approches thérapeutiques retenues par la Société

La Société développe des produits d'immunothérapie destinés à lutter contre les cancers. A la date du présent document de Référence, il existe encore peu de produits d'immunothérapie du cancer enregistrés sur le marché. Les seuls produits d'immunothérapie du cancer enregistrés concernent le mélanome depuis 2011 et le cancer du poumon en 2015. Le premier produit entré sur le marché dans ce domaine est un produit de thérapie cellulaire contre le cancer de la prostate autorisé aux Etats-Unis en 2010 (le Provenge® ou sipuleucel-T, développé par la société américaine Dendreon achetée depuis par la société pharmaceutique Valeant),

Une classe nouvelle de produits dits « checkpoint inhibiteurs » (levant de façon non spécifique les freins qui bloquent les cellules T cytotoxiques) est également entrée sur le marché. Le premier entrant est un anticorps monoclonal (levant le frein immunosuppresseur appelé CTLA4) il est enregistré mondialement dans le mélanome métastatique depuis 2011 (le Yervoy®, ou ipilimumab, de la société américaine Bristol-Myers Squibb et la société ONO).

Un anticorps monoclonal / checkpoint inhibiteur agissant sur le frein PD-1, est autorisé depuis juillet 2014 (le Nivolumab, ou Opdivo® société BMS et la société ONO) dans l'indication du mélanome métastatique et depuis septembre 2014, un second anticorps monoclonal visant le même frein PD-1 et la même indication est aussi autorisé (pembrolizumab Keytruda® de la société Merck & Co).

L'Opdivo® (nivolumab de la société BMS) est également enregistré aux Etats-Unis depuis mars 2015 dans un cancer du poumon (avec une histologie particulière de nature épidermoïde avec des cellules squameuses) chez des patients en progression pendant ou après une première ligne thérapeutique de chimiothérapie. Ces cancers épidermoïdes représentent environ un quart de tous les cancers du poumon non à petites cellules

D'autres checkpoint inhibiteurs sont en développement dans le cancer du poumon.

Les produits développés par la Société sont des technologies médicales pour lesquelles les données précliniques et cliniques sur leur sécurité et leur efficacité sont encore limitées. De ce fait, de nombreuses incertitudes pèsent encore sur les perspectives de développement et de rentabilité de produits issus de ces technologies tant que leur innocuité, leur efficacité et leur acceptation par les patients, les médecins et les organismes payeurs de la santé n'auront pas été établies.

Si la Société a réalisé avec succès sa phase 2 pour le traitement du cancer du poumon (résultats positifs obtenus sur un nombre limité de patients), ils peuvent ne pas être confirmés par les phases ultérieures sur un plus grand nombre de patients (la Phase 3 requiert un effectif de 500 patients HLA A2 positifs).

Pour les autres types de cancer, (ovaire, côlon, prostate, sein) ou pour les possibles combinaisons en cancérologie, aucune certitude n'existe quant à l'obtention de résultats pour ces Phases 2 et, partant, au succès de la Société dans ces autres voies de développement. Les mêmes risques s'appliquent pour la molécule développée en phase 2 dans la mucoviscidose (OSE1101).

Dans de tels cas, le développement des produits ne pourrait pas être poursuivi et ceci aurait un impact significatif sur l'activité, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

4.1.5 Risques liés à la recherche et à la dépendance vis-à-vis de partenariats actuels et futurs

Afin de développer et de commercialiser des produits, la Société cherchera à conclure des accords de collaboration et de licence avec des sociétés pharmaceutiques pouvant l'assister dans le développement des médicaments et son financement. Au jour du présent document de Référence, la Société n'a aucun accord avec des laboratoires pharmaceutiques ni protocole d'aucune sorte et, a fortiori, son éventuel futur enregistrement et commercialisation.

La Société pourrait ne pas trouver de partenaires ou ne pas trouver les bons partenaires pour développer ses produits. Si elle trouve ces partenaires, ils pourraient décider de se retirer des accords. La Société pourrait également ne pas réussir à conclure de nouveaux accords sur ses autres médicaments. De plus, ses accords de collaboration et de licence existants et futurs pourraient ne pas porter leurs fruits.

Si la Société était dans l'incapacité de maintenir en vigueur ses accords de collaboration et de licence existants ou de conclure de nouveaux accords, elle pourrait être amenée à étudier des conditions de développement alternatives, y compris abandonner ou céder intégralement certains programmes, ce qui pourrait freiner voire limiter sa croissance.

La Société ne peut contrôler ni l'importance ni le calendrier des ressources que ses partenaires existants ou futurs consacreront au développement, à la fabrication et à la commercialisation de ses produits. Ces partenaires pourraient ne pas remplir leurs obligations comme la Société l'anticipe. C'est pourquoi elle pourrait être confrontée à des retards significatifs ou ne pas réussir à introduire ses produits sur certains marchés.

Par ailleurs, bien qu'elle cherche à inclure des clauses de non-concurrence dans ses accords de collaboration et de licence, ces restrictions pourraient ne pas offrir à la Société une protection suffisante. Ses partenaires pourraient poursuivre des technologies alternatives et concurrentielles, seuls ou en collaboration avec d'autres.

Pour mener à bien certaines tâches dans le cadre du développement de ses produits, la Société se repose sur un réseau d'experts scientifiques intervenant comme consultants externes, y compris des chercheurs rattachés à des institutions académiques. Pour construire et maintenir un tel réseau à des conditions acceptables, elle est confrontée à une concurrence intense. Ces collaborateurs extérieurs peuvent mettre fin, à tout moment, à leurs engagements. La Société n'exerce qu'un contrôle limité sur leurs activités. Cependant, la plupart de ces conseillers scientifiques sont également actionnaires de la Société, ou bénéficient d'un intéressement au capital sous forme de BSA, de BCE ou de contrats de consultant, renforçant ainsi leur intérêt au succès de la Société. D'autre part, la Société considère que le stade avancé de son médicament dans le secteur de l'immunothérapie du cancer, et l'expérience et le réseau professionnels des dirigeants constituent des moyens d'attirer et de retenir des partenaires scientifiques de qualité.

La réalisation de l'un ou de plusieurs de ces risques pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société. Afin de limiter les risques liés à ses partenariats actuels et futurs, les stratégies de partenariat, de croissance et d'acquisition de nouveaux candidats sont maintenues.

4.1.6 Risques liés au besoin de financement de l'activité

Historique de la technologie : Emile Loria en tant que dirigeant de la société Epimmune Inc de 2001 à 2006 (San Diego - société cotée au Nasdaq) a développé les épitopes optimisés, la technologie d'immunothérapie T spécifique et les applications

cliniques aux Etats-Unis. Cette société (fusionnée avec la société IDM Pharma en 2005) a été finalement acquise par Takeda en juin 2009.

La Société Epimmune a financé jusqu'en 2005 des recherches sur différents types de technologie d'épitopes et a mis au point des milliers d'épitopes pour des applications dans l'immunothérapie du cancer et de l'infection pour un montant de 164 millions de dollars (120 millions d'euros). Après la fusion d'Epimmune et d'IDM Pharma en août 2005, la recherche clinique sur les épitopes s'est poursuivie, ce qui a permis de concrétiser la phase d'essais précliniques et cliniques sur le produit aujourd'hui connu sous l'appellation OSE2101 et d'obtenir le succès de la Phase 2 sur ce médicament.

La Société a acquis en 2014 les actifs et droits mondiaux sur la technologie OSE-2101, sans recours à des financements. Ses dépenses opérationnelles se sont élevées à 1 436 k€ en 2012 et 250 k€ en 2013 et ce, en l'absence de revenus récurrents. La Société considère que sa trésorerie disponible à la date d'enregistrement du présent Document de Référence devrait lui permettre de financer l'intégralité des essais de la phase 3 Tedopi®. Au-delà des fonds levés dans le cadre de l'introduction en bourse de mars 2015, et compte-tenu de son activité, la Société considère qu'elle pourra, dans le futur, avoir besoin d'obtenir de nouvelles sources de financement pour financer ses essais cliniques et sa croissance à long terme, en particulier par le biais d'accords possibles comprenant des paiements d'étape en relation avec ses programmes en développement qui pourront être licenciés à des partenaires, la signature de partenariats industriels et commerciaux et, le cas échéant, de nouvelles augmentations de capital.

Les besoins futurs en capitaux dépendront de nombreux facteurs, tels que :

- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés pour ses programmes de développement, que ce soit en Phase 3 ou en Phase 2 ;
- des coûts plus élevés et des délais plus longs que ceux escomptés pour l'obtention des autorisations réglementaires, y compris le temps de préparation des dossiers de demande auprès des instances réglementaires ;
- des coûts de préparation, de dépôt, de défense et de maintenance de ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- des coûts pour répondre aux développements technologiques et du marché, pour conclure, dans les délais envisagés et maintenir en vigueur des accords de collaboration et pour assurer la fabrication et la commercialisation efficaces de ses produits ;
- des coûts supplémentaires pour la commercialisation en propre de son produit OSE2101 si la Société décidait d'assurer elle-même cette commercialisation ; et
- des opportunités nouvelles de développement de nouveaux produits prometteurs ou d'acquisition de technologies, de produits ou de sociétés.

Il se peut que dans la période couverte par la trésorerie de la Société, ces coûts soient tels qu'ils ne permettent pas de continuer l'exploitation ou que la Société ne parvienne pas à lever des fonds suffisants à des conditions acceptables, voire à ne pas lever de fonds du tout. Si les fonds nécessaires ne sont pas disponibles, la Société pourrait devoir :

- retarder, réduire, voire supprimer des programmes de développement ;
- obtenir des fonds par le biais d'accords de partenariat qui pourraient la forcer à renoncer à des droits sur certaines de ses technologies ou de ses produits, droits auxquels elle n'aurait pas renoncé dans un contexte différent ;
- acquérir des licences ou conclure de nouveaux accords de collaboration qui pourraient être moins attrayants pour elle que ceux qu'il aurait été possible d'obtenir dans un contexte différent ; ou
- envisager des cessions d'actifs, voire un rapprochement avec une autre société.

De plus, dans la mesure où la Société pourrait lever des capitaux par émission d'actions nouvelles, la participation des actionnaires pourrait être diluée. Le financement par endettement, dans la mesure où il serait disponible, pourrait également comprendre des conditions restrictives.

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

La Société intègre le risque de financement dans ses problématiques de gestion. La signature de partenariats comprenant des paiements à la signature ainsi que tout au long du développement du produit, mais aussi des redevances sur les ventes, vise à diminuer, avec le temps, le risque de financement et son besoin de recourir au financement par le capital. Néanmoins, la Société considère que son exposition à l'environnement économique et boursier reste substantielle.

4.1.7 Risque lié aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles

Depuis le début de ses activités en 2012, la Société a enregistré des pertes opérationnelles. Au 31 décembre 2013, les pertes nettes cumulées s'élevaient à 1 391 k€ (en normes IFRS) y compris une perte nette de 250 k€ au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2013. Ces pertes résultent principalement des investissements importants dans les programmes de recherche et développement et l'absence de revenus significatifs.

La Société prévoit le maintien de pertes opérationnelles au cours des prochaines années, en relation avec ses activités de développement, et en particulier du fait de la poursuite de ses investissements dans le développement de ses médicaments (fabrication des lots pour la Phase 3 et les Phases 2 cliniques).

A la date du présent document de Référence, aucun des produits de la Société n'a été mis sur le marché et n'a donc généré de chiffre d'affaires. La capacité de la Société à générer du profit viendra de sa capacité à finaliser sa Phase 3 et obtenir rapidement des AMM au plan international, afin de commercialiser avec succès ses produits, seule ou en partenariat. La Société prévoit que ses seules sources de revenus pour les quatre prochaines années seront :

- les versements effectués par des futurs partenaires au titre de certains contrats ; et
- les subventions publiques et remboursements de crédits d'impôt.

La Société ne peut garantir qu'elle générera dans un avenir proche des revenus provenant de la vente de produits permettant d'atteindre la rentabilité. L'interruption de l'une de ces sources de revenus pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement. Ceci aurait un impact significatif sur l'activité, les résultats, la situation financière et le développement de la Société.

Afin d'y faire face, la Société pourrait alors signer des accords de partenariat plus en amont en fonction du développement, des résultats et des perspectives de ses différents projets, principalement sur les études en cours de Phase 2. Ces partenariats permettraient alors de générer des revenus complémentaires pour finaliser sa Phase 3 sur le cancer du poumon, ou entraîneraient une redéfinition de l'allocation des besoins de financement de la Société en fonction de la potentialité des produits en Phase 2.

4.1.8 Risques liés à la finalisation de la Phase 3 du produit phare

La capacité de la Société à effectuer des choix stratégiques et scientifiques judicieux tels que le choix d'une indication pour un médicament donné, le choix d'un partenaire ou bien encore le choix d'un médicament aux passages des bornes de développement est primordiale pour assurer la poursuite des activités de la Société. L'organisation des différents organes de direction, ainsi que l'appel à des expertises externes visent à limiter le risque et donc à optimiser la prise de décision.

L'objectif de la Phase 3 est la réalisation d'essais cliniques au cours desquels la Société devra assurer la qualité pharmaceutique de son produit OSE2101 et démontrer sa sécurité d'emploi et son efficacité dans les indications visées. Chaque essai clinique chez l'homme fait l'objet d'une autorisation préalable et/ou d'un contrôle a posteriori et l'ensemble des données de développement est évalué par les autorités réglementaires compétentes. La FDA et l'EMA ont validé les critères d'évaluation proposés dans le même protocole de phase 3 du produit OSE2101, ce qui facilite le développement international.

Pour autant, ces autorités réglementaires pourraient empêcher la Société d'entreprendre des essais cliniques ou de poursuivre des développements cliniques s'il est avéré que les données présentées n'ont pas été produites en conformité avec la réglementation applicable ou si elles considèrent que le rapport entre les bénéfices escomptés du produit et ses risques éventuels n'est pas suffisant pour justifier l'essai. De plus, la Société pourrait choisir, ou les autorités réglementaires pourraient demander à la Société, de suspendre ou de mettre fin à des essais cliniques si les patients étaient exposés à des risques imprévus et graves. Des décès et d'autres événements indésirables, liés ou non au traitement faisant l'objet de l'essai, pourraient se produire et imposer à la Société de retarder ou d'interrompre cet essai et ainsi l'empêcher de poursuivre le développement de son produit dans l'indication ciblée voire dans d'autres indications.

Par ailleurs, la réalisation des essais cliniques et sa capacité à recruter des patients pour effectuer ces essais dépendent de nombreux facteurs comme :

- la nature de l'indication ciblée ;
- le nombre de patients affectés et éligibles au traitement ;
- l'évolution de la pathologie des patients inclus dans les essais ;
- l'existence d'autres essais cliniques visant la même population ;
- sa capacité à convaincre des investigateurs cliniques à recruter des patients pour ses essais ;
- la possibilité de recruter et de traiter des patients sur un centre d'investigation clinique donné ; et
- la disponibilité de quantités suffisantes de produit.

Pour ce qui concerne le recrutement des patients à inclure dans les essais, les essais des produits en développement de la Société sont conduits chez des personnes atteintes de la pathologie (en phase 3 : cancer du poumon dit « non à petites cellules » chez les patients HLA A2 positifs) ; le nombre de patients pouvant et souhaitant participer à un essai clinique est limité et le recrutement peut se révéler difficile et lent, entraînant des délais de réalisation des essais excessifs. Afin de pallier cette difficulté, la Société peut être amenée à multiplier les centres cliniques ou les prestataires, ce qui est un facteur de complexité du suivi et de renchérissement du coût de l'essai. Cependant, les résultats obtenus en matière d'efficacité et de tolérance sur le cancer du poumon pourraient inciter les patients comme le corps médical à participer à un essai clinique.

Pour les essais dont tout ou partie de la réalisation est confiée à des prestataires, la Société dépend de la capacité de ceux-ci à effectuer leurs prestations dans les conditions et les délais convenus. L'éloignement ou la distribution géographique des centres d'investigation cliniques peuvent soulever des difficultés opérationnelles et logistiques, ce qui pourrait entraîner des coûts et délais.

Les essais cliniques sont coûteux. Si les résultats de ces essais ne sont pas satisfaisants ou concluants, la Société pourrait être amenée à devoir choisir entre l'abandon du programme, entraînant la perte de l'investissement financier et en temps correspondant, ou sa poursuite, sans garantie que les dépenses supplémentaires ainsi engagées permettent d'aboutir. De nombreuses sociétés pharmaceutiques ont subi d'importants revers lors d'essais cliniques y compris à un stade avancé ou lors de la procédure d'autorisation réglementaire, même après des résultats prometteurs.

L'incapacité de la Société à réaliser et à achever des essais cliniques avec succès pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement. Bien qu'il s'agisse de risques communs à tous les acteurs de l'industrie pharmaceutique, ils sont d'autant plus significatifs pour la Société que ses capacités financières et humaines sont limitées.

Par ailleurs, la communication de résultats intermédiaires ou finaux erronés d'études cliniques pourrait avoir des conséquences importantes sur la réputation de la Société vis-à-vis de publics clefs tels que le monde scientifique et médical, les sociétés pharmaceutiques ou les marchés financiers. La définition et la mise en œuvre d'un plan de communication intégrant un processus de revue des données sortantes limitent ce risque.

4.1.9 Risques liés à l'environnement concurrentiel

Le marché pharmaceutique se caractérise par l'évolution rapide des technologies, la prédominance de produits protégés par des droits de propriété intellectuelle et une concurrence intense. De nombreuses structures, laboratoires pharmaceutiques, sociétés de biotechnologie, institutions académiques et autres organismes de recherche, sont activement engagés dans la découverte, la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments, dont des produits d'immunothérapie dans le cancer (voir paragraphe 6.3.2, évaluation du marché de l'immunothérapie dans le cancer et évaluation du marché d'OSE-2101 dans le cancer du poumon). Si la Société obtient l'AMM de l'un de ses produits, il pourrait entrer en concurrence avec un certain nombre de thérapies établies. Ce produit pourrait aussi concurrencer un certain nombre de thérapies innovantes en cours de développement ou récemment commercialisées, telles que les thérapies ciblées, les anticorps monoclonaux, la thérapie cellulaire, la thérapie génique, les checkpoint inhibiteurs.

Un grand nombre des concurrents de la Société développant des thérapies anti-cancer bénéficient de ressources et d'une expérience en matière de gestion, de recherche, d'accès aux patients dans les essais cliniques, de fabrication et de commercialisation beaucoup plus importantes que celles de la Société. En particulier, les grands laboratoires pharmaceutiques ont une bien plus grande expérience que la Société de la conduite des essais cliniques et de l'obtention des autorisations réglementaires. Des sociétés plus petites ou plus jeunes, surtout dans le domaine de l'immunothérapie, peuvent également se révéler être des concurrents non négligeables. Toutes ces sociétés sont également susceptibles de concurrencer la Société pour acquérir des droits sur des produits prometteurs, ainsi que sur d'autres technologies complémentaires.

Le médicament OSE-2101 vise cinq antigènes tumoraux, d'autres cancers exprimant les mêmes antigènes tumoraux peuvent bénéficier de ce produit d'immunothérapie T spécifique. Ainsi, OSE2101 ne s'opposera pas forcément aux autres techniques existantes ou en cours de développement par d'autres acteurs de l'industrie pharmaceutique (comme les Check point inhibiteurs), mais dans certains cas, pourrait entrer dans des combinaisons thérapeutiques pertinentes dans ce domaine innovant de l'immunothérapie.

Enfin, la Société ne peut garantir que ses produits :

- obtiennent les autorisations réglementaires ou soient mis sur le marché plus rapidement que ceux de ses concurrents ;
- restent concurrentiels face à d'autres produits développés par ses concurrents et qui s'avèreraient plus sûrs, plus efficaces ou moins coûteux ;
- restent concurrentiels face aux produits de concurrents, plus efficaces dans leur production et leur commercialisation ;
- soient un succès commercial ; ou
- ne soient pas rendus obsolètes ou non rentables par les progrès technologiques ou d'autres thérapies développées par des concurrents.

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

Par ailleurs, la stratégie de la Société passe par la conclusion de partenariats avec d'autres organismes, notamment des laboratoires pharmaceutiques pour le développement, l'enregistrement et la commercialisation de son médicament dans certaines zones géographiques. Il existe également une pression concurrentielle pour la conclusion de tels partenariats. Pour autant, la Société n'exclut pas de procéder elle-même à la commercialisation de ses produits sur certaines zones géographiques, ce qui atténuerait ce risque.

La Société estime que le risque concurrentiel est relativement élevé pour son activité, en particulier compte tenu de la taille de certains de ses concurrents potentiels. La problématique concurrentielle est intégrée dans les choix de développement de la Société. Pour autant, elle surveille avec attention le développement des médicaments concurrents. Le fait que les traitements oncologiques peuvent se combiner les uns aux autres, (checkpoint inhibiteurs / chimiothérapie / thérapies ciblées) permet également de limiter le risque de concurrence, car le développement d'un médicament ne rend pas pour autant un autre médicament sans intérêt.

4.1.10 Risques liés à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle

OSE Pharma détient directement et indirectement au travers de sa filiale à 100%, la société OSE Pharma International, les droits mondiaux sur sa technologie d'immunothérapie T-spécifique contre le cancer. La Société a obtenu le statut de médicament orphelin aux Etats-Unis en 2013 dans le cancer pulmonaire dit « non à petites cellules » chez les patients exprimant positivement le marqueur HLA-A2. Cette technologie dirigée contre cinq antigènes tumoraux bénéficie d'une protection étendue dans le cadre de ce statut orphelin américain conférant 7 ans de protection additionnelle après l'AMM. Les antigènes tumoraux qu'elle couvre étant présents notamment dans les cancers du poumon, de l'ovaire, du colon, du sein et de la prostate, les applications cliniques de la technologie de la Société permettent donc des développements dans ces différents types de cancer ou selon différentes combinaisons avec d'autres produits.

Pour autant, il est important pour la réussite de l'activité de la Société, que celle-ci et ses concédants et concessionnaires de licences, soient en mesure d'obtenir, de maintenir et de faire respecter ses brevets et ses droits de propriété intellectuelle en Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays. Il ne peut être exclu que :

- les brevets accordés ou licenciés à ses partenaires ou à elle-même soient contestés, réputés non valables, ou que la Société ne puisse pas les faire respecter ;
- l'étendue de la protection conférée par un brevet soit insuffisante pour protéger la Société de ses concurrents ; ou
- des tiers revendiquent des droits sur des brevets ou d'autres droits de propriété intellectuelle que la Société détient en propre.

La délivrance d'un brevet ne garantit pas sa validité ou son applicabilité et des tiers peuvent mettre en doute ces deux aspects. La délivrance et l'applicabilité d'un brevet dans le domaine des biotechnologies sont hautement incertaines et soulèvent des questions juridiques et scientifiques complexes. Jusqu'ici, aucune politique uniforme n'a émergé au niveau mondial en termes de contenu des brevets octroyés dans le domaine des biotechnologies et d'étendue des revendications autorisées. Une action en justice pourrait s'avérer nécessaire pour faire respecter les droits de propriété intellectuelle de la Société, protéger ses secrets commerciaux ou déterminer la validité et l'étendue de ses droits de propriété intellectuelle. Tout litige pourrait entraîner des dépenses considérables, réduire ses bénéfices et ne pas lui apporter la protection recherchée. Les concurrents pourraient contester avec succès les brevets de la Société, qu'ils aient été délivrés ou licenciés, devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures, ce qui pourrait avoir pour conséquence de réduire l'étendue de ses brevets. De plus, ces brevets pourraient être contrefaits ou contournés avec succès grâce à des innovations.

La survenance de l'un de ces éléments concernant l'un de ses brevets ou droits de propriété intellectuelle pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société. Ces risques sont d'autant plus élevés pour la Société compte tenu de ses capacités financières et humaines limitées. Afin de limiter ce risque, le processus de gestion des brevets et des droits de la Société a été structuré et organisé.

4.1.11 Risques liés à des brevets et des droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers

L'essor de l'industrie des biotechnologies et la multiplication du nombre de brevets délivrés augmentent le risque que des tiers considèrent que les produits de la Société enfreignent leurs droits de propriété intellectuelle. En général, les demandes de brevet ne sont publiées que 18 mois après la date des demandes de priorité. Aux États-Unis, certaines demandes de brevet ne sont pas publiées avant la délivrance du brevet lui-même. Par ailleurs, toujours aux États-Unis, les brevets peuvent être accordés sur la base de leur date d'invention, ce qui n'entraîne pas toujours la délivrance d'un brevet à la partie qui a été la première à déposer la demande. Les découvertes ne font parfois l'objet d'une publication ou d'une demande de brevet que des mois, voire souvent des années plus tard. C'est pourquoi, la Société ne peut être certaine que des tiers n'ont pas été les premiers à inventer des produits ou à déposer des demandes de brevet relatives à des inventions également couvertes par ses propres demandes de brevet ou celles de ses partenaires. Dans un tel cas, la Société pourrait avoir besoin d'obtenir des licences sur les brevets de ces tiers (licences qui pourraient ne pas être obtenues à des conditions raisonnables, voire pas du

tout), cesser la production et la commercialisation de certaines lignes de produits ou développer des technologies alternatives.

Tout litige ou revendication intenté contre la Société, quel qu'en soit l'issue, pourrait entraîner des coûts substantiels et compromettre sa réputation. Certains de ses concurrents disposant de ressources plus importantes que les siennes pourraient être capables de mieux supporter qu'elle les coûts d'une procédure complexe. Tout litige de ce type pourrait gravement affecter la faculté de la Société à poursuivre son activité. Plus spécifiquement, des litiges sur la propriété intellectuelle pourraient l'obliger à :

- cesser de vendre ou utiliser l'un quelconque de ses produits qui dépendrait de la propriété intellectuelle contestée, ce qui pourrait réduire ses revenus ;
- obtenir une licence de la part du détenteur des droits de propriété intellectuelle, licence qui pourrait ne pas être obtenue à des conditions raisonnables, voire pas du tout.

Les activités de veille active en matière de propriété intellectuelle concourent à limiter ce risque.

4.1.12 Risques liés à l'absence de réussite commerciale des produits.

Si la Société réussit à obtenir une AMM lui permettant de commercialiser ses produits, il pourrait lui falloir du temps pour gagner l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers payants. Le degré d'acceptation du marché dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- de la perception du bénéfice thérapeutique du produit par les prescripteurs ;
- des développements cliniques effectués après l'AMM ;
- de la survenance d'effets indésirables postérieurs à l'AMM ;
- de l'existence d'options thérapeutiques alternatives ;
- de la facilité d'utilisation du produit, liée notamment au mode d'administration ;
- du coût du traitement ;
- des politiques de remboursement des gouvernements et autres tiers ;
- de la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication scientifique ; et
- du soutien d'experts reconnus.

Une mauvaise pénétration du marché, résultant de l'un de ces facteurs, pourrait avoir un effet défavorable sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société.

Ce risque ne se présentera cependant que lorsque les produits de la Société seront enregistrés et commercialisés ou proches de la commercialisation.

4.2 Risques opérationnels

Outre les risques liés au retard et arrêt du développement de ses médicaments, décrits ci-dessus, les principaux risques opérationnels sont les suivants :

4.2.1 Risques de défaut de sous-traitance (et notamment ceux liés à l'externalisation des études cliniques et de la fabrication des produits)

La Société recourt à la sous-traitance dans le cadre de son activité, que ce soit pour le développement de la Phase 3 dans le cancer du poumon (fabrication des lots de médicaments et études cliniques chez ces patients) ou pour la Phase 2 dans les autres types de cancer et/ou dans la mucoviscidose (fabrication des lots de médicaments et études cliniques). Elle est donc amenée à confier à ses sous-traitants la fabrication et le développement de procédés complexes qui doivent être très surveillés, ainsi que les essais cliniques. La Société dépend donc de tiers pour la fabrication de ses produits.

La Société pourrait être incapable de conclure des accords de sous-traitance pour la production, le développement et la future commercialisation de ses produits, ou de le faire à des conditions qui seraient acceptables. Si elle est incapable de conclure des contrats de sous-traitance acceptables, elle ne sera pas capable de produire, développer et commercialiser ses produits avec succès.

De plus, la dépendance vis-à-vis de fabricants tiers pose des risques supplémentaires auxquels la Société ne serait pas confrontée si elle produisait elle-même ses produits, à savoir :

- la non-conformité de ces tiers avec les normes réglementaires et de contrôle qualité ;
- la violation des accords par ces tiers ; et
- la rupture ou le non-renouvellement de ces accords pour des raisons échappant à son contrôle.

Si des produits fabriqués par des fournisseurs tiers s'avéraient non conformes aux normes réglementaires, des sanctions pourraient être imposées à la Société. Ces sanctions pourraient inclure des amendes, des injonctions, des pénalités civiles, le refus des instances réglementaires d'accorder l'AMM de ses produits, des retards, la suspension ou le retrait des autorisations, des révocations de licence, la saisie ou le rappel de ses produits, des restrictions opérationnelles et des poursuites pénales, toutes ces mesures pouvant avoir un impact négatif et considérable sur l'activité de la Société.

De plus, les contrats conclus avec les sous-traitants contiennent habituellement des clauses limitatives de responsabilité en leur faveur, ce qui signifie que la Société pourrait ne pas obtenir de dédommagement complet des pertes éventuelles qu'elle pourrait subir en cas de violation de ces engagements par les sous-traitants concernés.

Dans la mesure où la Société changerait de fabricants pour ses produits, il lui serait demandé de procéder à la revalidation du procédé et des procédures de fabrication en conformité avec les normes de Bonnes Pratiques de Fabrication (« BPF ») en vigueur. Cette revalidation pourrait être coûteuse, consommatrice de temps et pourrait requérir l'attention du personnel le plus qualifié de la Société. Si la revalidation était refusée, la Société pourrait être forcée de chercher un autre fournisseur, ce qui pourrait retarder la production, le développement et la commercialisation de ses produits et accroître les coûts de fabrication de ses produits.

De tels événements pourraient avoir un effet défavorable significatif sur l'activité, les perspectives, la situation financière, les résultats et le développement de la Société. Afin de limiter ces risques, la Société accorde la plus grande importance à la relation ainsi qu'à la communication avec ses sous-traitants. Les sous-traitants sont évalués et soumis à des audits stricts par les agences réglementaires et la Société.

4.2.2 Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité en particulier en matière de responsabilité du fait des produits.

La Société est exposée à des risques de mise en jeu de sa responsabilité, en particulier la responsabilité du fait des produits, liée aux essais, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques chez l'homme. Sa responsabilité peut également être engagée au titre des essais cliniques dans le cadre de la préparation des produits thérapeutiques testés et des effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits. Des plaintes ou des poursuites pourraient être déposées ou engagées contre la Société par des patients, les agences réglementaires, des sociétés de biopharmaceutique et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ses produits. Ces actions peuvent inclure des plaintes résultant d'actes de ses partenaires, licenciés et sous-traitants, sur lesquels la Société n'exerce peu ou pas de contrôle. La Société ne peut garantir que sa couverture d'assurance actuelle soit suffisante pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre elle. Si sa responsabilité ou celle de ses partenaires, licenciés et sous-traitants était ainsi mise en cause, si elle-même ou si ses partenaires, licenciés et sous-traitants n'étaient pas en mesure d'obtenir et de maintenir une couverture d'assurance appropriée à un coût acceptable, ou de se prémunir d'une manière quelconque contre des actions en responsabilité du fait des produits, ceci aurait pour conséquence d'affecter gravement la commercialisation de ses produits et plus généralement nuire à ses activités, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement. La Société pourrait également faire l'objet de poursuites civiles ou pénales, l'image de la Société serait alors altérée. Afin de limiter ce risque, la Société a souscrit des polices d'assurances détaillées dans la présente section et prendra les assurances nécessaires lors de l'avancement de ses produits.

4.2.3 Risques de pénurie de matières premières et des matières clés nécessaires à ses activités

La Société est dépendante de tiers pour l'approvisionnement de certains produits biologiques (peptides/ adjuvants) qui sont nécessaires à la fabrication de ses médicaments.

Même si elle a pour politique de nouer des relations contractuelles à long terme avec ses fournisseurs stratégiques, et de se baser sur des fournisseurs de poids dans l'industrie pharmaceutique, son approvisionnement sur certains produits biologiques pourrait être limité, interrompu, ou restreint. De plus, si tel était le cas, la Société pourrait ne pas être capable de trouver d'autres fournisseurs de produits biologiques de qualité acceptable, dans des volumes appropriés et à un coût acceptable. Si ses principaux fournisseurs ou fabricants lui faisaient défaut ou si son approvisionnement en produits était réduit ou interrompu, la Société pourrait ne pas être capable de continuer de développer, de produire puis de commercialiser ses produits à temps et de manière concurrentielle.

Si la Société rencontrait des difficultés dans l'approvisionnement de ces produits biologiques, si elle n'est pas en mesure de maintenir ses accords de sous-traitance, de nouer de nouveaux accords, ou d'obtenir les produits biologiques nécessaires pour développer et fabriquer ses produits dans le futur, son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement pourraient en être significativement affectés.

4.3 Risques réglementaires

Les principaux risques réglementaires sont les suivants :

4.3.1 Risques liés à l'environnement réglementaire

Si la Société a complété la Phase 2 de son produit phare OSE2101 et entame sa Phase 3 par la fabrication des lots de médicaments, elle n'a, à ce jour, encore reçu aucune AMM pour ses produits de la part d'une agence réglementaire. La Société ne peut être assurée qu'elle recevra les autorisations nécessaires pour commercialiser l'un de ses produits. Ses produits sont soumis à de nombreuses législations très rigoureuses et les exigences réglementaires applicables sont complexes, parfois difficiles à appliquer et sujettes à modification. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (« ANSM ») en France, l'European Medicines Agency (« EMA ») en Europe et la Food and Drug Administration (« FDA ») aux Etats-Unis, ainsi que leurs homologues dans d'autres pays, réglementent, entre autres, la recherche et le développement, les essais cliniques, la fabrication, l'innocuité, l'efficacité, l'archivage, l'étiquetage, la commercialisation et la distribution des produits thérapeutiques. En particulier, sans l'autorisation de la FDA, il serait impossible d'accéder au marché américain qui est le plus grand marché pharmaceutique du monde en valeur.

Le processus réglementaire d'autorisation des nouveaux produits thérapeutiques impose de soumettre les caractéristiques détaillées du produit, celles du processus de fabrication et de contrôle, ainsi que des données pré-cliniques et cliniques et toute information permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité potentielle du produit pour chaque indication. Il peut aussi exiger de façon continue des études après l'AMM, ainsi que des contrôles sur la qualité de la fabrication.

Ces démarches réglementaires sont coûteuses, peuvent prendre de nombreuses années et leur résultat est imprévisible. De plus, les autorités peuvent procéder à des inspections afin de vérifier que le développement d'un médicament se déroule conformément à la réglementation en vigueur.

La FDA et l'EMA ont validé le même protocole de phase 3 du produit OSE2101, ce qui facilite le développement international. La Société dispose en interne des compétences de chercheurs et techniciens dédiés aux problématiques de respect de son environnement réglementaire. La veille réglementaire mise en place dans la Société vise à limiter le risque de ne pas respecter la réglementation et par conséquent limite le risque que les autorités, lors d'une inspection, identifient une non-conformité réglementaire. Cependant, même si la Société met tout en œuvre afin de respecter la réglementation en vigueur, il se pourrait que les autorités relèvent un écart réglementaire significatif, ce qui pourrait engendrer un retard ou l'arrêt d'un programme de développement voire, dans le pire des cas, entraîner la suspension des activités de la Société.

Les données provenant des développements précliniques et cliniques sont susceptibles de donner lieu à des interprétations divergentes, ce qui pourrait retarder l'obtention, restreindre l'étendue de l'autorisation réglementaire ou contraindre la Société à refaire des essais afin qu'ils répondent aux exigences des différents régulateurs. Les exigences et les processus réglementaires varient largement d'un pays à l'autre, de sorte que la Société ou ses partenaires stratégiques pourraient ne pas être en mesure d'obtenir à temps l'autorisation dans chaque pays concerné.

Les produits d'immunothérapie étant basés sur de nouvelles technologies en constante évolution, et n'ayant pas été testés de manière approfondie chez l'homme, les exigences réglementaires applicables sont encore complexes, parfois difficiles à appliquer et pourraient faire l'objet de modifications importantes. Des modifications de la réglementation pendant le développement du produit et son examen réglementaire peuvent entraîner des retards ou un refus d'autorisation.

En Europe, aux États-Unis et dans d'autres pays, la réglementation est susceptible :

- de retarder et/ou d'augmenter de manière significative le coût de développement, de test, de fabrication et de commercialisation des produits ;
- de limiter les indications pour lesquelles la Société serait autorisée à commercialiser ses produits ;
- d'imposer de nouvelles exigences plus strictes, de suspendre l'autorisation de ses produits, d'exiger l'arrêt des essais cliniques ou celui de la commercialisation si des résultats inattendus sont obtenus pendant des essais par d'autres chercheurs sur des produits similaires aux siens ;
- d'imposer des étiquetages contraignants.

Enfin, si la Société ne respectait pas la législation et la réglementation qui régissent ses activités, elle pourrait faire l'objet de sanctions, qui pourraient inclure un refus d'autoriser des demandes en cours, des rappels de produits, des restrictions de vente, la suspension temporaire ou permanente de ses opérations ainsi que des poursuites civiles ou pénales.

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

4.3.2 Risques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)

Pour obtenir une AMM pour l'un ou plusieurs de ses produits, la Société, ou ses partenaires, devront démontrer auprès des autorités réglementaires compétentes la qualité pharmaceutique de ses produits, leur sécurité d'emploi et leur efficacité dans les indications ciblées.

La capacité de la Société à obtenir une AMM pour ses produits dépendra de plusieurs facteurs, notamment :

- la possibilité de poursuivre le développement de ses produits (fabrication des lots et tests), et en premier lieu sur le médicament OSE-2101 qui entre actuellement dans la dernière phase d'étude clinique avant enregistrement;
- le fait que la Société ou ses partenaires parviennent à mener à bien les essais cliniques, et dans les délais impartis et avec les moyens humains, techniques et financiers prévus initialement ;
- le fait que ses produits soient approuvés ou non pour une autre indication ayant déjà fait l'objet d'une AMM ; et
- le fait que ses concurrents n'annoncent pas de résultats cliniques susceptibles de modifier les critères d'évaluation utilisés par les autorités réglementaires compétentes.

Si la Société n'obtient aucune AMM, elle ne pourra pas commercialiser ses produits. En outre, ses produits pourraient ne pas obtenir une AMM sur une zone géographique donnée, ce qui pourrait en restreindre significativement la commercialisation.

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

4.3.3 Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments

Une fois commercialisés, l'acceptation par le marché des produits de la Société dépendra, en partie, du taux auquel les caisses publiques d'assurance maladie et les assureurs privés les rembourseront. Les caisses primaires d'assurance maladie et autres tiers-payants chercheront à limiter le coût des soins en restreignant ou en refusant de couvrir des produits et des procédures thérapeutiques coûteux. Ce risque se trouve actuellement accru en Europe du fait de la crise budgétaire de certains Etats et, plus généralement, de la faible croissance économique. Il existe actuellement peu de produits d'immunothérapie contre le cancer sur le marché, de sorte que la Société ne dispose pour l'instant que d'un faible recul concernant la prise en charge potentielle de ces traitements par les assurances maladie publiques ou privées.

La capacité de la Société à commercialiser ses produits avec succès dépendra en partie de la fixation par les autorités publiques, les assureurs privés et d'autres organismes en Europe et aux États-Unis de taux de remboursement suffisants de ses médicaments et des traitements qui y sont associés. Les tiers-payants remettent en cause de plus en plus fréquemment les prix des produits thérapeutiques et des services médicaux. Les mesures de maîtrise des coûts que les prestataires de soins et les organismes de remboursement mettent en place et l'effet des éventuelles réformes des systèmes de santé pourraient affecter les résultats opérationnels de la Société de manière défavorable. Elle pourrait ainsi ne pas obtenir de remboursement satisfaisant pour ses produits, ce qui nuirait à leur acceptation par le marché, auquel cas la Société serait dans l'incapacité de réaliser un retour suffisant sur ses investissements.

Le médicament OSE-2101 ayant démontré, par les études précliniques et cliniques, un potentiel important en terme de survie des patients atteints d'un cancer à un stade avancé, le risque de pression sur les taux et/ou le prix de remboursement est réduit par rapport à des médicaments, agissant dans des pathologies moins sévères ou des médicaments de confort. De plus, les développements de la Société permettent de déterminer précisément les types de patients pour lesquels une efficacité pourrait être élevée si les résultats de la phase 2 étaient confirmés. Enfin, si le médicament permet un maintien du patient dans son cadre de vie, en réduisant les durées d'hospitalisation et le recours à des services de santé coûteux et en améliorant sa qualité de vie, ceci pourrait permettre de faciliter les négociations sur le prix de remboursement auprès des autorités de santé.

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

4.4 Risques liés aux ressources humaines

4.4.1 Risques liés à la nécessité de conserver, d'attirer et de retenir le personnel clé et les conseillers scientifiques

Le succès de la Société dépend largement du travail et de l'expertise des membres de son Conseil d'administration et de son personnel scientifique et médical clé. La perte de leurs compétences pourrait altérer sa capacité à atteindre ses objectifs.

La politique de la Société est de réduire l'amplitude de ce risque par sa gestion des ressources humaines, notamment en matière de rémunération et de distribution d'instruments donnant accès au capital (bons de souscription d'actions, bons de créateur d'entreprise).

D'un point de vue opérationnel, la Société a mis en place une organisation des ressources humaines sous forme de gestion de projet.

La Société dispose d'une technologie avec plusieurs applications cliniques ayant, à ce stade, démontré un fort potentiel, ce qui devrait faciliter le recrutement des talents et experts scientifiques compétents. Le fait que certains experts consultants soient intéressés au capital de la Société permet également de renforcer cette fidélisation. Enfin, les dirigeants sont reconnus dans la communauté scientifique et disposent d'une expérience et d'un réseau professionnels leur permettant de fédérer les équipes autour du projet.

La phase de recherche étant terminée et la Société entendant réaliser son développement principalement sur la base de sous-traitants, les effectifs de la Société sont limités et devraient augmenter marginalement, pour autant que la Société ne décide pas de commercialiser ses produits en propre.

Cependant, son incapacité à conserver, attirer et retenir ces personnes clés pourrait l'empêcher globalement d'atteindre ses objectifs et ainsi avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

4.5 Risques financiers

Les données comptables mentionnées dans le présent paragraphe sont issues des comptes annuels consolidés de la Société en normes IFRS au 31 décembre 2014.

Outre les risques liés aux pertes prévisionnelles et au financement de son activité décrits ci-dessus, les principaux risques financiers de la Société sont les suivants :

4.5.1 Risque de taux

Le tableau ci-dessous présente, à la date du présent Document de Référence, le taux employé pour chacune des dettes financières de la Société.

Nature Emprunts (en k€)	Avant couverture				Après couverture			
	Taux "zéro"	Taux fixe	Taux variable	Total	Taux "zéro"	Taux fixe	Taux variable	Total
Emprunt auprès de MS Medical Synergy	25			25	25			25
Emprunt chirographaire	809			809	809			809
Avance remboursable OSEO - OSE 2101	260			260	260			260
Avance remboursable OSEO - OSE 1101	70			70	70			70
Total	1 164	0	0	1 164	1 164	0	0	1 164

L'impact d'une variation de +/- 1 % des taux d'intérêt sur le résultat avant impôt et les capitaux propres avant impôts au 31 décembre 2014 est nul.

Enfin, le montant des disponibilités de la Société (1 096 k€) étaient placées au 31 décembre 2014 sur des comptes de dépôt non rémunérés pour 96 k€, et sur un compte de dépôt à terme rémunéré pour 1 000 k€. Il est précisé qu'un complément de disponibilité de 21,1M€ a eu lieu suite à l'introduction en bourse de la Société en mars 2015.

4.5.2 Engagements hors bilan

Pour son siège social, la Société a un contrat de location. Les baux immobiliers sont consentis pour une durée de 2 années entières et consécutives, renouvelées pour une période de 2 ans conformément au contrat où le bail doit expirer au 6 juin 2016 sans renouvellement possible.

4.5.3 Risque de change

A la date du présent Document de Référence, la Société n'a pas de revenu mais des charges libellées en dollars et en francs suisses.

Charges de l'exercice 2013 (en k€)		Charges de l'exercice 2014 (en k€)	
USD	66	USD	1 132
CHF	17	CHF	39
Euros	167	Euros	1 644
Total	250	Total	2 815

A la date du présent Document de Référence, la Société estime que son risque de change est limité et ne se couvre pas contre les risques de fluctuation des devises.

Dans le futur, si les montants en devise venaient à augmenter significativement, la Société étudierait la possibilité de se couvrir contre le risque de change.

4.5.4 Risque pays

La Société est implantée en France et possède une unique filiale en Suisse. La Société estime donc que le risque pays est négligeable.

4.5.5 Risque sur actions

A la date du présent Document de Référence, la Société ne détient pas de participation dans des sociétés cotées et n'est, par conséquent, pas exposée à un risque sur actions.

4.5.6 Risque de dilution

La Société a attribué depuis sa création des bons de souscriptions d'actions. La Société pourrait procéder à l'avenir à l'attribution ou à l'émission de nouveaux instruments donnant accès au capital.

A la date du présent Document de Référence, la Société a :

- Emis 34 000 **BSA 2012-1** : Si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **170 000** actions nouvelles (par l'effet de la division du nominal par 5).
- Emis 6 000 **BSA 2012-2** : Si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **30 000** actions nouvelles (par l'effet de la division du nominal par 5).
- Autorisé l'émission de **500 000 BSA - 2014** parmi lesquels :
 - 151 982 **BSA 2014-1** et **2014-2** ont déjà été attribués lors des réunions du 1^{er} juillet 2014 et 29 juillet 2014 du Conseil – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **151 982** actions nouvelles ;
 - 120 000 **BSA 2014-3** ont été émis et attribués – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **120 000** actions nouvelles ;
 - 125 000 **BSA 2014-4** ont été émis et attribués – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **125 000** actions nouvelles ;
 - 25 000 **BSA 2014-5** ont été émis et attribués – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **25 000** actions nouvelles ;
 - 10 000 **BSA 2014-6** ont été émis et attribués – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **10 000** actions nouvelles.
- Si l'intégralité de ces BSA restant était exercée, ceux-ci donneraient droit à **500 000** actions nouvelles.
- D'autres instruments ont également été autorisés par l'Assemblée du 17 septembre 2014, pour un total de **300 000 instruments** (actions gratuites, BSA, BSPCE). A la date du présent Document de Référence, la Société a :
 - Emis et attribué 136 222 **BSA 2015** – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **136 222** actions nouvelles ;
 - Emis 65 000 **BSPCE**, dont :
 - 15 000 pourront être souscrits du 1^{er} avril 2017 au 1^{er} octobre 2017 – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **15 000** actions nouvelles ;
 - 25 000 pourront être souscrits du 1^{er} avril 2018 au 1^{er} octobre 2018 – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **25 000** actions nouvelles ;
 - 25 000 pourront être souscrits du 1^{er} avril 2019 au 1^{er} octobre 2019 – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **25 000** actions nouvelles.
- Si l'intégralité de ces instruments était exercée, ceux-ci donneraient droit à **300 000** actions nouvelles.

Le détail des plans de BSA 2012, de BSA 2014 et de BSA 2015 figure au paragraphe 17.2.1.1 du présent Document de Référence.

	Titres existants	En cas d'exercice uniquement des BSA 2012	En cas d'exercice uniquement des BSA 2014	En cas d'exercice uniquement des instruments dilutifs 2014	En cas d'exercice uniquement des BSA 2015	En cas d'exercice uniquement des BSPCE 2015	En cas d'exercice de l'intégralité des instruments dilutifs
Nbre d'actions créées	9 980 947	200 000	500 000*	300 000	136 222	65 000	1 000 000
Dilution		2,0 %	4,8 %	2,9 %	1,3 %	0,6 %	9,1 %

(*) L'Assemblée Générale du 2 juin 2014 a autorisé 800 000 BSA₂₀₁₄. Ce nombre a été ramené à 500 000 BSA₂₀₁₄ par l'Assemblée Générale du 17 septembre 2014. Celle-ci a, par ailleurs autorisé, 300 000 nouveaux instruments financiers (BSA, BSPCE et actions gratuites).

A la date du présent Document de Référence, en cas d'exercice de tous les instruments donnant accès au capital, la dilution serait de 10,7 %.

4.5.7 Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche

Depuis le début de ses activités, la Société a bénéficié de financements publics de dépenses de recherche, et notamment du soutien BPI-Oseo (330.000 €), pour financer ses activités. La Société demandera pour la première fois le bénéfice du crédit d'impôt recherche au titre de l'exercice 2014 pour un montant de 118 403 €, qui sera versé en 2015.

Le crédit d'impôt recherche est une des sources de financement. La Société ne peut pas être assurée qu'elle aura accès à ce financement, ou qu'il sera maintenu dans le futur. Cette source pourrait en effet être remise en cause par un changement de réglementation ou par une vérification des services fiscaux qui conduirait à une réduction des montants reçus ou à recevoir alors même que la Société se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses. Compte-tenu de l'état avancé des programmes de développement de la Société, et de la part restreinte que représentent et représenteront ces aides par rapport au budget global de la Société, le risque est limité.

4.5.8 Risques liés aux engagements hors bilan générés par l'acquisition des droits auprès de Takeda

Dans le cadre de l'opération initiale d'acquisition des actifs Memopi® auprès de la société pharmaceutique Takeda, la Société s'est engagée à verser un complément de prix lors de l'enregistrement de son produit, puis des royalties sur les ventes futures, limitées à un seul chiffre. (voir section 22)

4.6 Assurances et couverture des risques

Les procédures internes de la Société en matière de sauvegarde et de prévention des risques, ainsi que les assurances qu'elle a souscrites, constituent une réponse que la Société pense adaptée aux principaux risques pouvant faire l'objet d'une couverture d'assurance qu'elle a identifiés.

La Société a mis en place une politique de couverture des principaux risques assurables avec des montants de garantie qu'elle estime compatibles avec ses impératifs de consommation de trésorerie. Le total des primes versées au titre de l'ensemble des polices d'assurances s'élevait à 1.494 euros au cours de l'exercice 2014.

La Société a souscrit en juillet 2014 une police d'assurance responsabilité mandataires sociaux avec paiement d'une prime annuelle de 1600 euros.

Compte tenu de la spécificité de ses activités - à ce stade concentrées sur le développement - et sur le caractère innovant de son approche, la quantification de ses risques éventuels en l'absence d'une sinistralité directe ou d'indicateurs de sinistralité dans son secteur d'activité, rend difficile la détermination d'un montant de garantie, notamment en matière de responsabilité civile mais la Société estime que les polices d'assurance ci-dessous couvrent de manière adaptée les risques inhérents à ses activités et sa politique d'assurance est cohérente avec les pratiques dans son secteur d'activité. La Société n'envisage pas de difficultés particulières pour conserver, à l'avenir, des niveaux d'assurance adaptés dans la limite des conditions et des capacités du marché. Les polices d'assurances sont souscrites auprès de compagnies bénéficiant d'une bonne notation financière et choisies pour leur capacité à accompagner le développement de la Société. OSE Pharma estime que sa couverture d'assurance et les limitations de celle-ci sont raisonnables et prudentes compte tenu de ses activités et des risques liés.

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

- police « assurance des locaux » et une police d'assurance « Responsabilité civile Exploitation qui couvrent la responsabilité civile locative et la responsabilité d'exploitation souscrites auprès d'Inter Courtage;

- une police « responsabilité des dirigeants » souscrite avec AIG qui couvre la responsabilité civile de ses dirigeants sociaux de droit et de fait de la Société et de sa filiale, lorsque celle-ci est mise en cause dans l'exercice de leurs fonctions.

Ces contrats ne couvrent pas les éventuelles pertes opérationnelles. La Société estime que le rapport coût / bénéfice d'une couverture des pertes opérationnelles en cas de sinistre à son stade de développement, et compte tenu de l'absence de chiffre d'affaires sur ventes de ses produits, ne justifie pas la souscription d'une telle couverture. La responsabilité de la Société du fait des essais cliniques sera couverte par des contrats spécifiques, dont la tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné, comme c'est le cas par exemple pour la France où le Code de la santé publique prévoit une obligation d'assurance des promoteurs d'essais cliniques ainsi que les conditions de cette assurance. Le montant global des primes et des garanties souscrites pour les essais dépend donc du nombre d'essais, de leur localisation et du nombre prévisionnel de patients à inclure dans l'essai.

La Société a également souscrit une assurance pour couvrir la responsabilité civile de ses dirigeants mandataires sociaux, lorsque celle-ci est mise en cause dans l'exercice de leurs fonctions, avec un plafond annuel global garanti de 150.000 euros.

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

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

Compte tenu des perspectives de la Société, et dans la mesure où elle va être amenée à un plus grand nombre d'essais cliniques, la Société anticipe que le montant de ses primes d'assurances pourrait croître tout en restant peu significatif au regard du montant de ses dépenses de recherche et développement, de ses pertes annuelles et de la valeur de ses actifs.

5 Informations concernant l'émetteur

5.1 Histoire et évolution de la Société

5.1.1 Raison sociale

La dénomination sociale de la Société est « Orphan Synergy Europe – Pharma » et son nom commercial est « OSE Pharma ».

5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement

La Société est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris sous le numéro d'identification 479 457 715.

Le code activité de la Société est 7211Z. Il correspond à l'activité de recherche-développement en biotechnologie.

5.1.3 Date de constitution et durée

Initialement constituée sous forme de société à responsabilité limitée le 17 novembre 2004, la Société a été transformée en Société anonyme à Conseil d'Administration par décision de l'assemblée générale des actionnaires réunie le 27 avril 2012.

La Société a été constituée pour une durée de 99 années à compter de la date de son immatriculation au registre du commerce, sauf prorogation ou dissolution anticipée.

La date de clôture des comptes est fixée au 31 décembre de chaque année depuis sa constitution.

5.1.4 Siège social, forme juridique et législation

Le siège social de la Société est situé à la Pépinière Paris Santé Cochin - 29 bis, rue du Faubourg Saint Jacques – 75014 Paris.

La Société est une société anonyme de droit français à Conseil d'administration. Elle est régie par les dispositions législatives et réglementaires en vigueur et à venir, notamment par le Code de Commerce et ses textes modificatifs, ainsi que par ses statuts.

Téléphone : 01 43 29 78 57

5.1.5 Historique de la Société

2004 : constitution de la société JT Pharma, société de conseil dans le domaine pharmaceutique dirigée par Jean Théron, un expert des marchés de la biotechnologie et de l'industrie pharmaceutique.

2011-2012 : reprise par Emile Loria de la technologie des épitopes optimisés pour une immunothérapie T spécifique du cancer à Takeda tout d'abord via la société Biotech Synergy aux USA en 2011 puis en avril 2012 transfert de ces actifs à la société OSE Pharma International sa à Genève (OPI).

Mars et avril 2012 : Entrée d'Emile Loria et de Dominique Costantini comme actionnaires de la Société, transformation de la Société JT Pharma en société anonyme et augmentation de capital, changement de dénomination sociale de JT Pharma en Orphan Synergy Europe – Pharma. L'objet social est modifié pour assurer une activité de recherche et de développement pour des médicaments innovants et se consacrer en priorité à l'immunothérapie T spécifique des cancers.

Juillet 2012 : une licence pour le territoire européen est signée avec la société OPI sa à Genève pour développer le programme international d'immunothérapie OSE-2101 dans le cancer du poumon

Janvier 2013 : statut orphelin obtenu aux Etats-Unis pour OSE-2101 dans le cancer du poumon non à petites cellules chez les patients HLA-A2 positifs

25 mars 2014 : acquisition de l'intégralité des actions de la société de droit suisse OSE Pharma International SA détentrice des droits mondiaux sur les brevets sur ses médicaments et rémunérée par émission d'actions OSE Pharma dans le cadre d'une augmentation de capital réservée aux associés d'OPI et souscrite par compensation avec leur créance correspondant

au prix de cession. Par cette opération, la Société s'est dotée des actifs et brevets mondiaux sur sa technologie phare OSE-2101 et toutes ses applications cliniques.

Juin 2014: protocole d'essai pivot de phase 3 dans le cancer du poumon présenté et accepté à la fois par les deux agences réglementaires : la FDA aux Etats Unis et l'EMA en Europe

Juillet 2014 : augmentation de capital de la Société d'un montant de près de 3,2 millions d'euros.

Mars 2015 : introduction en bourse de la Société et augmentation de capital d'un montant de près de 21,1 millions d'euros.

Mai 2015 : premier accord de licence et de distribution conclu pour le territoire Israélien conclu avec Rafa Laboratories, société pharmaceutique spécialisée en oncologie et maladies rares pulmonaires, implantée depuis longtemps dans ce territoire et dans ce domaine. L'accord prévoit un paiement à la signature et des paiements d'étapes à l'enregistrement de Tedopi® avec un partage des profits liés aux ventes du produit en Israël.

5.2 Investissements

Les informations financières ci-dessous sont issues des états financiers consolidés de la société pour l'exercice clos le 31 décembre 2014 et des états financiers combinés de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2013 figurant au paragraphe 20.1 du présent Document de Référence.

5.2.1 Principaux investissements réalisés par la Société en 2014 et 2013

La Société n'a réalisé aucun investissement au cours de l'année 2013.

Au cours de l'exercice 2014, OSE Pharma SA a acquis, le 7 avril 2014 tous les actifs de la société OPI, basée à Genève, qui est devenue sa filiale. Grâce à cette opération qui lui confère les droits mondiaux d'une immunothérapie T-spécifique contre plusieurs cancers, OSE Pharma a remis la main sur le savoir-faire de l'entreprise américaine Epimmune, dont Emile Loria avait été le PDG et qui avait été vendue à Takeda en 2009.

5.2.2 Principaux investissements réalisés par la Société au cours du 1^{er} semestre 2015

La Société n'a réalisé aucun investissement au cours du 1^{er} semestre 2015.

5.2.3 Principaux investissements à venir

La mise en route de l'essai de phase 3 pivot est prévue aux USA et en Europe en fin d'année 2015. Un premier accord de distribution avec un partenaire industriel est envisagé cette année pour des régions hors Europe et Etats-Unis. OSE Pharma envisage également de développer Tedopi® dans une nouvelle Phase 2 exploratoire en partenariat, dans de nouvelles combinaisons thérapeutiques ou pour d'autres cancers (sein, colon, ovaires) en 2016. La société prévoit par ailleurs de renforcer ses équipes avec des collaborateurs expérimentés.

6 Aperçu des Activités

6.1 Introduction

6.1.1 Mission et stratégie de la Société

OSE Pharma a pour objectif de découvrir, mettre au point et commercialiser, par elle-même ou en partenariat, une immunothérapie T spécifique basée sur une technologie propriétaire MEMOPI® : ce sont des molécules peptidiques de synthèses (multi-épitopes) sélectionnées et optimisées à partir de plusieurs antigènes tumoraux pour réactiver une réaction immunitaire. Ceci doit permettre d'éviter un échappement des cellules tumorales qui seront reconnues par le système immunitaire. Memopi® est une immunothérapie T spécifique : ces médicaments n'agissent pas au travers d'anticorps, ils induisent via des épitopes (fragments d'antigènes tumoraux optimisés pour se fixer fortement à deux récepteurs clés de la réponse T) une réaction en chaîne cellulaire du système immunitaire de l'hôte. Ils éduquent des cellules immunitaires particulières appelées T cytotoxiques. Ces cellules T sont chargées de l'immunosurveillance des cancers. Les cellules T sont capables de détruire spécifiquement les cellules cancéreuses qui expriment l'un des antigènes tumoraux contre qui elles ont été préparées « armées ». La Société est spécialisée dans le développement d'épitopes capables d'activer les voies de régulation du système immunitaire T spécifique.

La première application clinique de ces traitements (TEDOPI® code OSE-2101) est destinée à traiter des patients à un stade invasif ou métastatique, en deuxième ligne dans le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC). Une deuxième ligne thérapeutique est proposée après échappement ou intolérance à une première ligne de chimiothérapie standard (à base de sels de platine). Le traitement sera indiqué uniquement chez des patients répondeurs HLA-A2 positifs (45% de la population). Cette identification de patients répondeurs entre dans le cadre d'une médecine personnalisée (Europe) ou de maladies orphelines (Etats-Unis).

OSE Pharma veut, en priorité, pour cela tirer parti des résultats de survie positifs obtenus lors d'une Phase 2 déjà réalisée en vue de l'autorisation de commercialisation de Tedopi® (OSE 2101). En juin 2014, l'ensemble des résultats obtenus et l'essai clinique pivot de Phase 3 prévu qui ont été présentés aux deux agences réglementaires d'enregistrement en Europe et aux Etats-Unis, l'EMA et la FDA, ont été acceptés par les deux agences dans les mêmes termes. L'objectif est de démarrer cet essai de Phase 3 au 2ème semestre 2015 pour une durée d'environ 3 ans.

Au-delà du cancer NSCLC, et compte tenu des résultats déjà obtenus en phase 1 / 2 et en phase 2 par Tedopi® (OSE 2101), notamment en termes de réponse T spécifique et de toxicité, la société souhaite explorer le champ d'application de sa technologie immuno-thérapeutique à d'autres cancers invasifs comme ceux du côlon, des ovaires, du sein... Tirant le bénéfice des travaux cliniques déjà réalisés, OSE Pharma prévoit de lancer des essais de Phase 2b en partenariat pour certains de ces cancers.

Par ailleurs, la société a développé un programme, OSE 1101, totalement et volontairement indépendant, visant à traiter la mucoviscidose à partir d'une molécule existante et commercialisée à ce jour pour une indication anti-allergique. La société envisage un essai clinique de Phase 2 pour un « re-profilage » de cette molécule qui bénéficie déjà d'un dossier de sécurité et de tolérance établi.

Les priorités cliniques et le calendrier de la Société sont tout d'abord de réaliser l'essai pivot de phase 3 dans le cancer du poumon prévu pour commencer au deuxième semestre 2015 et de se dérouler jusqu'en 2018. Un essai de phase 2 en oncologie ou un essai de phase 2 dans la mucoviscidose représentent la seconde priorité envisagée fin 2015. La Société définira et sélectionnera cette seconde priorité clinique en phase 2 en fonction des résultats et des besoins médicaux pour les différents essais de phase 2 envisagés.

La stratégie d'industrialisation de OSE Pharma est basée sur une extrême variabilisation de ses charges. En effet, la société sous-traitera auprès d'un CMO (*Contract Manufacturing Organization*) la conduite opérationnelle de la fabrication des lots industriels pour l'essai de Phase 3 relatif à Tedopi®(OSE 2101) et d'un CRO (*Contract Research Organization*) la conduite opérationnelle de l'essai clinique de cette Phase 3 dans le cadre d'un contrat de fourniture de services de recherche clinique. S'agissant de la commercialisation des produits, la société envisage de le faire en propre ou au travers de partenariats industriels.

6.1.2 Un besoin de solutions pour les cancers métastatiques non satisfait : des perspectives commerciales significatives

Sur la seule indication du cancer du poumon NSCLC, le marché potentiel d'OSE-2101 est estimé à environ 2 milliards Euro par la société, sur la base d'études indépendantes issues des études épidémiologiques internationales Globocan 2012. Elles sont réalisées dans 184 pays pour l'incidence la prévalence et la mortalité des cancers (organe de l'OMS « International Agency for Research on Cancer »). Les données épidémiologiques concernant les patients HLA-A2 (45% de la population - F. Gonzales Galarza 2011 Allele frequency) sont également renseignées au plan international ne particulier pour les greffes. Les estimations de la société portent sur la part de marché estimée au pic et sur les estimations de prix de traitements sur la base de produits existants en oncologie.. Les principales hypothèses sous-jacentes sont : un accroissement extrêmement fort de la part de l'immunothérapie du cancer à près de 60% des traitements (Citi Research Group) contre moins de 3% aujourd'hui ; le recours de plus en plus fréquent à la combinaison de divers traitements ; l'allongement de la durée de ces traitements ; une population atteinte de NSCLC/ HLA-A2+ représentant 45% des cancers NSCLC (85 à 88% des cancers du poumon) ; une estimation de part de marché au pic (à 4 ans du lancement) de 15% et enfin un prix de commercialisation d'environ 50 000€ au vu de la pratique actuelle en Europe et aux Etats-Unis pour des traitements comparables en cancérologie, des produits de médecine personnalisée ou à statut « orphelin ».

Dans le cadre de l'opération initiale d'acquisition des actifs Memopi®, la Société s'est engagée à verser auprès de la société pharmaceutique Takeda, un complément de prix lors de l'enregistrement de son produit, puis des royalties sur les ventes futures, limitées à un seul chiffre. (voir section 22)

6.2 Présentation générale

6.2.1 Profil et positionnement d'OSE Pharma

6.2.1.1 L'immunothérapie des cancers : des armes nouvelles contre le cancer

A ce jour, environ 50% à 60% des cancers vont guérir avec la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, les thérapies ciblées visant une mutation particulière. Mais la situation est très différente selon que le cancer est localisé ou métastatique. Les solutions thérapeutiques pour les cancers métastatiques manquent, le développement de l'immunothérapie du cancer constitue aujourd'hui une percée majeure dans le domaine du traitement du cancer.

« Les stratégies pour utiliser le système immunitaire contre la tumeur entrent dans le palmarès des grandes avancées scientifiques », explique la prestigieuse revue Science (Décembre 2013). « Il ne s'agit plus de viser uniquement la tumeur, mais d'armer le système immunitaire », souligne la revue Science.

En effet, plusieurs produits ont été enregistrés récemment dans ce domaine aux Etats unis et en Europe.

Le Yervoy® appartient la classe des « checkpoint inhibiteurs » (ipilimumab/ BMS), il est enregistré dans le mélanome avancé (aux Etats-Unis et en Europe en 2011 chez les patients antérieurement traités et en 2013 en première ligne de traitement). Il induit une activation non spécifique et une prolifération des lymphocytes T cytotoxiques (mécanisme appelé « checkpoint inhibiteurs » par blocage du signal inhibiteur du CTLA4- antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques). Les cellules T cytotoxiques ainsi générées sont capables de tuer les cellules tumorales.

Une survie globale supérieure de 4 mois par rapport au groupe contrôle a été observée dans le groupe de patients traités par Yervoy® dans l'essai pivot d'enregistrement.

Le Provenge® (Sipuleucel-T / Dendreon -Valeant) est une thérapie cellulaire (enregistrée aux Etats-Unis en 2010 et en Europe en 2013) c'est-à-dire une thérapie qui utilise des cellules de l'immunité autologue (venant du patient). Ce sont des cellules particulières dites de présentation d'un antigène (*antigen-presenting cells* APCs). Elles sont cultivées in vitro et manipulées avec un antigène tumoral recombinant. Cette préparation industrielle cellulaire se fera dans un site dédié (en dehors du patient) puis les cellules préparées seront réacheminées comme « thérapie cellulaire » pour être réinjectées à ce même patient, ce qui alourdit le coût et le maniement du traitement. Le patient ne les rejettera pas car ce sont ses propres cellules. Ces cellules modifiées vont alors induire une réponse immune T cytotoxique contre les cellules cancéreuses de la prostate qui présentent cet antigène tumoral, cette fois devenues « visibles » pour le système immunitaire rééduqué.

Provenge® dans l'essai pivot d'enregistrement, augmente la survie de 4 mois versus placebo chez des patients présentant un cancer métastatique de la prostate ayant échappé à la chimiothérapie.

Ces deux produits d'immunothérapie enregistrés ont des mécanismes différents : il s'agit une induction d'une **immunité cellulaire T non spécifique** pour le Yervoy® faisant sauter les barrières de l'immunité et d'une **immunité cellulaire T spécifique** pour le Provenge® car dirigée contre des cellules arborant un antigène tumoral. Les cellules modifiées et réinjectées présenteront l'antigène tumoral (la cellule T cytotoxique), le véritable acteur de la destruction tumorale lors de la réinjection de cette thérapie cellulaire.

En 2015 le cancer est toujours une pathologie à fort besoins thérapeutiques. Lors du dernier congrès américain de cancérologie (American Association for Cancer Research AACR 2015) avec la nouvelle classe de médicaments qu'est l'immunothérapie, un véritable espoir de rémission devient une réalité clinique pour certains patients.

Les 3 checkpoint – inhibiteurs: le pembrolizumab (Keytruda® Merck & co), l'ipilimumab (Yervoy® BMS) et le nivolumab (Opdivo® BMS) ont fait l'actualité dans le mélanome métastatique en deuxième ligne et depuis également en première ligne thérapeutique.

Ainsi, avec ces nouvelles molécules à action T cytotoxique non spécifique de type check-point inhibiteurs (anti PD-1/PD-L1), 20 à 40% des patients ont une diminution de la taille de leur cancer de plus de trente pour cent. 10 à 15% de ces patients ont des réponses prolongées.

En Juillet 2014, une première autorisation de mise sur le marché a été accordée au nivolumab (un checkpoint inhibiteur anti PD-1) par le Japon dans l'indication mélanome non opérable. Il est commercialisé par la firme japonaise Ono Pharmaceutical sous l'appellation Opdivo®. Hors Asie, la molécule est sous licence Bristol-Myers Squibb. En septembre 2014 le pembrolizumab (appelé également auparavant lambrolizumab ou MK-3475 est un autre checkpoint inhibiteur anti PD-1) a été approuvé aux USA dans l'indication mélanome après échec au Yervoy®, il est commercialisé par la société Merck sous le nom de Keytruda®.

La FDA en mars 2015 a étendu les indications de l'Opdivo® (nivolumab) pour traiter les patients avec un cancer métastatique (NSCLC) de nature épidermoïde (avec une histologie particulière représentant environ 25% des cancers NSCLC). L'indication porte sur des patients échappant à une première ligne thérapeutique de chimiothérapie à base de platine. L'essai pivot d'enregistrement a porté sur 272 patients, Opdivo® était comparé au docetaxel, une chimiothérapie de référence pour les cancers épidermoïdes à cellules squameuses, le taux de réponse tumorale était de 15%. En médiane de survie, les patients traités par Opdivo® ont vécu 3,2 mois de plus que ceux qui ont reçu la chimiothérapie (9,2 mois versus 6 mois dans le groupe recevant la chimiothérapie).

Ces nouvelles molécules sont à l'heure actuelle évaluées dans de nombreux cancers avec des succès importants. Restent à valider dans les essais cliniques si ces effets positifs dureront. Les effets secondaires de ces traitements peuvent être assez toxiques puisque leur rôle est de réactiver le système immunitaire de façon non spécifique. Ils peuvent alors déclencher des réactions auto- immunes qui sont à étudier en fonction du bénéfice apporté.

Combinaisons thérapeutiques

Les premiers succès en terme de réponse tumorale observée pour les différents checkpoints inhibiteurs libérant les lymphocytes T de façon non spécifique (avec des cibles comme PD-1 ; PD-L1 ; CTLA4 ou encore LAG-3 ou TIM3) poussent les firmes pharmaceutiques impliquées à rechercher les combinaisons thérapeutiques optimales.

Les combinaisons en développement sont multiples (checkpoint inhibiteurs combinés entre eux; combinaison avec de la chimiothérapie ; des thérapies ciblées ; des traitements anti-angiogéniques; des immunothérapies).

Ces combinaisons visent à augmenter le nombre de patients répondeurs (souvent ceux exprimant fortement le checkpoint visé). Elles visent également à modifier le microenvironnement tumoral en augmentant en parallèle les lymphocytes T activés par des thérapies stimulantes spécifiques ou bien en diminuant les lymphocytes régulateurs à visée immunosuppressive.

Des combinaisons thérapeutiques sont ainsi en cours d'essais cliniques avec des checkpoints inhibiteurs et des immunothérapies T spécifiques ou des vaccins thérapeutiques: à titre d'exemple des peptides impliqués dans plusieurs cancers (gp100 ; NY-ESO 1 dans le mélanome) sont combinés au nivolumab (BMS), des peptides (visant HPV-16 dans des cancers cervicaux ou des cancers de la tête et du cou), sont combinés au nivolumab et au Medi4736 (Astra Zeneca), des thérapies exprimant des peptides (PSA dans le cancer de la prostate, ou l'antigène tumoral p53) sont combinés au pembrolizumab (Merck).

Par ailleurs d'autres médicaments visant à diminuer les T régulateurs comme les IDO inhibiteurs (indoleamine 2,3-dioxygénase inhibiteurs), entrent aussi en développement clinique en combinaison thérapeutique (avec pembrolizumab ou Medi4736).

Ces combinaisons, visant à maximiser le taux de répondeurs et à augmenter la survie sans accroître les effets secondaires, font l'objet de multiples partenariats.

Ainsi aux côtés des thérapeutiques classiques existantes que constituent la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, les nouvelles combinaisons levant les freins de l'immunité se multiplient et constituent de plus en plus une voie importante de la recherche et développement.

Une des voies logiques de combinaison thérapeutique que la Société souhaite explorer est l'activation directe de l'immunité spécifique lymphocytaire T jouant sur l'accélérateur de la réponse T tout en libérant un frein. La combinaison de produits d'immunothérapie spécifique et d'une immunothérapie non spécifique, apparait logique à la plupart des experts pour accroître l'efficacité et la durée de l'effet long terme par l'induction de T mémoire (un apanage de l'immunité spécifique), sans pour autant déclencher d'effets secondaires supplémentaires.

Les combinaisons thérapeutiques sont depuis longtemps fréquentes en cancérologie, elles ont pour objet une maximisation des effets et une action à plusieurs niveaux pour éviter un échappement de la cellule tumorale.

La spécificité, l'adaptabilité et la réponse mémoire, 3 propriétés inhérentes de la réponse immune donnent l'opportunité de mesurer de multiples marqueurs en parallèle et de tester ainsi les combinaisons rationnelles utiles pour adapter la réponse immune à l'hétérogénéité tumorale et pour obtenir ainsi un bénéfice patient accru et durable allant vers la guérison (P Sharma et al, « the future of Immune checkpoint therapy »- Science April 2015)

Echappement tumoral

La croissance tumorale, l'invasion des tissus sains et la dissémination métastatique constituent les preuves objectives du phénomène d'échappement des tumeurs vis-à-vis de la réponse immunitaire anti-tumorale. Au niveau du site tumoral, trois phases successives peuvent être décrites d'un point de vue expérimental :

La phase d'élimination des cellules tumorales: les cellules immunocompétentes sont capables de détruire les cellules tumorales.

A la phase d'équilibre, le processus d'expansion tumorale est partiellement contrôlé par une réponse immunitaire encore efficace.

A la phase d'échappement, la réponse immunitaire anti-tumorale est dépassée. Du fait de l'instabilité génétique et de l'hétérogénéité des cellules tumorales, celles-ci vont devenir de plus en plus résistantes à l'action des cellules immunocompétentes.

Dans la phase d'échappement, la tumeur développe des stratégies de « camouflage » vis à vis de la détection immune avec une dérégulation du système majeur d'histocompatibilité (système HLA), les antigènes tumoraux seront présentés de manière inefficace, avec comme résultante la tolérance immune de ces tissus cancéreux et la croissance du cancer (Stewart and Abrams, 2008).

La société OSE pharma va se consacrer à l'**immunité T spécifique** à un stade d'échappement des tumeurs (cancers invasifs). C'est à dire au moment où les antigènes tumoraux sont en forte expression. Elle va s'appuyer sur une technologie de multi-épitopes optimisés capables d'armer les cellules T cytotoxiques contre plusieurs antigènes tumoraux à la fois rendus à nouveau « visibles » sur les cellules cancéreuses. Ces traitements seront conçus pour des patients répondeurs HLA- A2 positifs, pour une médecine personnalisée.

6.2.1.2 Le rôle du système HLA dans l'immunosurveillance spécifique du cancer et dans le pronostic de cancers invasifs

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est un système de gènes appelé chez l'homme le système HLA. C'est en immunologie, le système de reconnaissance du soi. Cette information génétique est exprimée à la surface des cellules via des molécules HLA. On distingue le système HLA de classe I et de classe II.

Les molécules HLA de classe I sont présentes sur toutes les cellules nucléées de l'organisme, elles présentent l'antigène aux lymphocytes T cytotoxiques (T CD8) capables de le reconnaître.

Les molécules HLA de classe II sont exprimées seulement sur certaines cellules dites présentatrices d'antigènes (parmi les plus connues, citons les cellules dendritiques et les macrophages). Ces molécules de classe II sont reconnues par les lymphocytes T CD4 (T auxiliaires ou T Helper).

Les lymphocytes T assurent la surveillance intracellulaire.

L'association des deux classes HLA I et II permet de présenter le « code peptidique » d'un antigène considéré comme étranger à l'organisme. Cette présentation par le système HLA permet une reconnaissance cellulaire, les cellules T Helper sont impliquées dans la phase initiale et émettent des messagers de co-stimulation. Ces messagers (cytokines ou Lymphokines) attirent les cellules T. Cette réaction en chaîne cellulaire aboutit à des cellules activées T cytotoxiques capables de rejeter les cellules qui expriment un antigène étranger. C'est la clef de l'immunité cellulaire qui intervient dans l'immunosurveillance et dans la communication entre les cellules qui travaillent ensemble pour protéger l'organisme.

Le système HLA est donc à la base de la reconnaissance antigénique par les lymphocytes T. Cette reconnaissance appartient à l'immunité adaptative appelée également spécifique, car elle met en jeu des récepteurs spécifiques d'antigènes. Elle est douée de mémoire : lors d'une deuxième exposition à un antigène, la réponse immunitaire intervient beaucoup plus rapidement et avec une efficacité accrue.

Cette immunité T spécifique met en jeu deux types de récepteurs : le récepteur HLA-A2 et le récepteur TCR à la surface des lymphocytes T.

Les récepteurs TCR ne reconnaissent que des peptides antigéniques « apprêtés », c'est-à-dire dérivés de protéines antigéniques modifiées puis présentées au lymphocyte T par le système HLA. **Il y a une double reconnaissance : le TCR doit reconnaître spécifiquement à la fois le peptide et la molécule HLA.** Ce phénomène est appelé restriction allogénique ; il intervient dans le choix des petits peptides entrant dans la technologie d'OSE Pharma.

Les molécules d'histocompatibilité HLA sont des molécules qui ont été identifiées en particulier lors des greffes d'organes pour apprécier si les tissus seront compatibles ou non ; lorsque ces molécules HLA sont identiques, la greffe d'organe ou de

tissus sera possible. Le système HLA joue un rôle essentiel dans l'immunosurveillance des cancers et en particulier le sérotype HLA-A2 pour l'immunité T spécifique.

Ces molécules normalement présentes dans un tissu sain, peuvent être diminuées en quantité, défectueuses ou absentes dans les tissus cancéreux sous l'influence des oncogènes. Les molécules HLA-A2 jouent un rôle essentiel dans le déclenchement des réactions immunitaires T spécifique, car ce sont elles qui « présentent » les antigènes aux lymphocytes T. Ces derniers effectuent la reconnaissance entre soi et non-soi, première étape du déclenchement d'une réaction immune, par la reconnaissance conjointe de l'antigène et des molécules HLA. Le système immunitaire est donc « aveugle » devant des cellules cancéreuses qui n'expriment pas ou peu de molécules HLA lors de la progression du cancer.

Le marqueur HLA -A2 est surreprésenté chez les patients cancéreux à un stade avancé. Un pronostic clinique plus sévère a été observé pour cette population HLA-A2 positive dans des séries importantes de patients à un stade avancé en particulier dans le cancer du poumon dit non à petites cellules (Nagata 2009, Bulut 2009, Masucci 2010).

En parallèle, de façon habituelle, une dérégulation locale tumorale (« down regulation » ou un dysfonctionnement) des antigènes de classe I HLA A2 est observée au niveau de la surface de la cellule tumorale. Ce phénomène tumoral de dérégulation de l'immunosurveillance est reproduit lors de modèles expérimentaux : lorsqu'un oncogène est introduit dans une cellule tumorale, cet oncogène est capable à lui seul de modifier l'expression du récepteur HLA- A2 et de le rendre inopérant. Cette cellule devient « invisible » pour le système de surveillance immunitaire. Ce phénomène de dérégulation ou de dysfonctionnement local du système HLA A2 au niveau tumoral conduit à l'échappement tumoral (Rolland 2007, Baba 2007, Masucci 2010, Mimura 2012, Panzarini 2013).

Il est particulièrement intéressant de noter que les cellules T cytotoxiques peuvent restaurer les défauts de fonctionnement HLA-A2 via la sécrétion d'interféron gamma (Garrido 2012) (Brahmer JR & Pardoll DW, 2013). Si l'altération de l'expression des molécules HLA-A2 est réversible, une réponse T cytotoxique spécifique sera alors capable de réinstaurer le bon niveau d'expression ("upregulation") au niveau de la cellule tumorale et les lésions pourront régresser ; si ce taux reste bas, les lésions métastatiques progresseront dans le cadre d'un mécanisme d'échappement tumoral.

Ce facteur pronostique pour les cancers à un stade avancé observé cliniquement dans le cancer pulmonaire, lié à la présence du récepteur HLA-A2 (patients exprimant positivement HLA-A2 au niveau sanguin – dits HLA-A2 positifs) est également retrouvé pour d'autres cancers avancés :

- le cancer de l'ovaire à un stade avancé (Gamzatova 2006 –2007 - Masucci 2010) ;
- le cancer du sein avec en particulier une population spécifique dite triple négative de mauvais pronostic (Clifton 2009), les cancers colorectal d'histologie de grade 3 (Kiewe 2008) ;
- le cancer de la prostate, le mélanome malin, les cancers induits par certains virus (papilloma virus humain ou HPV- virus Epstein Barr ou EBV), le cancer de la tête et du cou à un stade avancé (Cabrera 2003) sont également de plus mauvais pronostic lorsque HLA -A2 est exprimé (Masucci 2010).

L'expression de HLA-A2 (Human Leukocyte Antigen de classe I) est donc un facteur pronostic indépendant dans de nombreux cancers avancés et représente pour la technologie OSE-2101 les patients répondeurs pour lesquels la technologie a été conçue.

6.2.1.3 Le rôle des lymphocytes T cytotoxiques dans le pronostic du cancer

La spécificité anti-tumorale des lymphocytes T cytotoxiques (marqueur CD8+) infiltrant la tumeur (Tumor Infiltrating Lymphocytes : TIL) a été prouvée. Plusieurs études cliniques ont établi un bénéfice associé à la présence de TIL (Zhang et al, 2003 ; Sato et al, 2005 ; Galon et al, 2006 ; Leffers et al, 2009). Les TIL peuvent retarder la progression tumorale. La nature des lymphocytes infiltrant la tumeur doit cependant être précisée car leurs fonctions sont différentes. Les cellules CD8+ sont les Lymphocytes T cytotoxiques (CTLs), ils sont directement capables de tuer les cellules tumorales s'ils sont « préparés ». Les cellules CD4+ (lymphocytes T auxiliaires ou helper) sont de plusieurs sortes : les Th1 ou les Th2. Les cellules Th1 ont un rôle crucial dans l'activation des lymphocytes T cytotoxiques (les Th2 activent l'immunité humorale et les éosinophiles et sont moins efficaces que les Th1 dans l'activation anti-tumorale). Les T régulateurs (cellules Treg reconnues par des marqueurs CD4+CD25+FoxP3+) ont des activités anti-tumorales suppressives : un effet péjoratif de leur présence dans la tumeur a été observé pour plusieurs cancers (colon, pancréas, sein, gliome).

Le grand prix international, « William B. Coley Award », a été attribué en 2010 à deux chercheurs français, Jérôme Galon et Wolf-Hervé Fridman, pour leurs travaux sur le rôle majeur de la réponse immunitaire, en particulier des lymphocytes T, dans la défense contre les cancers. Le Dr Jérôme Galon est directeur de Recherche à l'Inserm et directeur du laboratoire d'Immunologie et cancérologie intégratives du Centre de recherche des Cordeliers (UMR-S Inserm, Université Paris Descartes, Université Pierre-et-Marie-Curie) dirigé par le Pr Wolf-Hervé Fridman, professeur de l'Université Paris Descartes. Ces deux chercheurs ont démontré la corrélation entre une forte concentration de lymphocytes T cytotoxiques et mémoires sur le site de la tumeur et une moindre fréquence de récurrences du cancer colorectal, ainsi qu'une survie prolongée des malades. Ces

résultats, mis en évidence dans les cancers colorectaux, ont été en 2014 étendus à d'autres cancers comme le cancer du poumon.

Pour détruire des tumeurs établies, les lymphocytes T doivent se déplacer, coloniser l'environnement tumoral et être activés au sein de la tumeur pour déclencher leurs fonctions destructrices comme la lyse des cellules tumorales et la sécrétion de cytokines.

6.2.1.4 Les antigènes tumoraux et les épitopes

Des antigènes présents dans l'organisme sain peuvent être anormalement exprimés sur les cellules cancéreuses. Ainsi des antigènes embryonnaires, normalement absents des tissus sains adultes, sont-ils ré-exprimés dans certaines cellules cancéreuses. A titre d'exemple, l'antigène carcino-embryonnaire (ACE ou *CEA carcino embryogenic antigen*) habituellement présent sur les cellules du côlon fœtal est présent sur les tumeurs du côlon chez l'adulte. L'ACE circule aussi dans le sérum des malades ayant un cancer digestif, et une élévation de son taux révèle souvent une récurrence de la maladie. Il est associé à de nombreux cancers et de mauvais pronostic lorsqu'il est sur-exprimé.

Près de 70 protéines, ou macromolécules, ont été identifiées comme antigènes associés au cancer. Le tableau ci-dessous présente les antigènes tumoraux les plus fréquemment rencontrés et pour lesquels un mauvais pronostic clinique a été établi pour chacune d'entre elles.

La réponse immune vis-à-vis des grosses protéines que sont les antigènes tumoraux peut être humorale (anticorps) ou cellulaire, car elle présente plusieurs types de déterminants antigéniques :

Antigènes tumoraux exprimés dans le cancer du poumon				
d'après Korst & Crystal, 2003	Groupes	Description	Exemples	Fréquence
	1	Mutations spécifiques	p53 K-ras β-catenin	40%–50% NSC; 70% SC 17%–40% NSC; non SC surexprimé dans 17% NSC
	2	Gènes habituellement silencieux	Cancer-testis Antigènes MAGE BAGE GAGE NY-ESO-1	20%–60% NSC; 50%–70% SC
	3	Antigènes partagés avec les tissus normaux	EGFR Her-2/neu CEA MUC-1 WT-1	26%–73% NSC; non SC 22%–50% NSC 25%–100% NSC 75%–100% NSC; 80% SC 45% NSC & SC lines

^aAbréviations:
EGFR = epidermal growth factor reception;
Lung cancer
NSC = Non-Small-Cell Lung Cancer;
tumor gene-1.

SC = Small-Cell
WT-1 = Wilms

A l'inverse, un épitope appelé « déterminant antigénique » (un petit peptide issu de l'antigène tumoral) choisi pour son affinité au récepteur HLA- A2, donnera une réponse T cytotoxique car il est capable de réagir avec le récepteur lymphocytaire T qui lui est spécifique.

Cette complémentarité avec ces deux récepteurs HLA-A2 et TCR est plus ou moins forte. Selon l'intensité des interactions chimiques entre les différents acides aminés impliqués, l'affinité de l'interaction épitope / récepteurs sera plus ou moins grande.

La réponse immune sera d'autant plus forte que l'affinité aux récepteurs sera grande.

Ces éléments d'optimisation chimique des épitopes choisis vis-à-vis des deux récepteurs de la réponse cytotoxique sont les éléments clés pour les épitopes propriétaires entrant dans la technologie d'OSE Pharma.

6.2.2 Technologie T cytotoxique spécifique en clinique OSE-2101

Les tumeurs invasives ou agressives ont un taux très élevé d'expression d'antigènes tumoraux et présentent des mutations somatiques importantes. Des « néo épitopes » avec une liaison meilleure aux récepteurs de la réponse T, devraient être plus facilement présentés entraînant une réponse T plus forte (Champrat S. et al - Oncoimmunology 2014).

La technologie OSE-2101 développée s'inscrit dans l'immunothérapie T spécifique du cancer.

Une technologie propriétaire de multi-épitopes optimisés a été retenue pour obtenir une réponse T spécifique dirigée contre 5 antigènes tumoraux dont l'intérêt clinique est démontré.

La sélection de ces 5 antigènes tumoraux est basée sur leur mauvais pronostic clinique établi dans plusieurs cancers. La réponse T cytotoxique spécifique est dirigée contre 5 antigènes tumoraux à la fois.

Les 5 antigènes retenus sont HER-2/neu, p53, CEA, MAGE-2 and MAGE-3. Chacun de ces antigènes tumoraux est répertorié comme de mauvais pronostic clinique, le pronostic est aggravé lorsque plusieurs antigènes tumoraux sont exprimés. Ils sont présents dans plusieurs cancers. [(Wang, JCO 2005) (Andre F et al 2004) (Calikusu et al 2009) (Hanagiri et al., 2011) (Matsuoka et al., 2007) (Horinouchi et al., 2012) (Sienel et al., 2007)].

Le nombre d'épitopes dirigés contre chacun des antigènes tumoraux a été déterminé en fonction de la fréquence épidémiologique de ces antigènes tumoraux.

3 épitopes sont issus de l'antigène CEA, un des plus fréquents; 2 épitopes sont issus de p53; 2 épitopes sont issus de HER2/neu; 1 épitope est issu de MAGE-2; 1 épitope est issu de MAGE-3.

Cette technologie de multi-épitopes optimisés et les applications cliniques d'OSE Pharma s'inscrivent également dans le courant de la médecine personnalisée. Il s'agit en effet d'identifier à l'avance, par un marqueur, les patients répondeurs qui peuvent bénéficier d'une telle thérapie.

Pour OSE-2101, les épitopes (les déterminants antigéniques définis à partir d'antigènes tumoraux), ont tous été choisis et optimisés pour se lier fortement au récepteur HLA-A2, le récepteur de la réponse T spécifique assurant une immunosurveillance. Les patients HLA- A2 positifs sont ceux capables de répondre au produit OSE-2101.

Ces patients HLA-A2 positifs représentent 45% de la population générale et également 45% de la population de patients cancéreux (poumon non à petites cellules-NSCLC et autres cancers) pour lesquels les 5 antigènes tumoraux choisis peuvent être également exprimés.

Le facteur HLA- A2 est un facteur de mauvais pronostic associé à un risque invasif plus élevé dans plusieurs cancers (poumon, colon, ovaire, sein, etc.).

La population de patients HLA- A2 positifs constitue la base du dossier de demande de statut de médicament orphelin déposé et obtenu auprès des autorités de santé américaine par OSE Pharma. En effet, le cancer du poumon de type NSCLC exprimant HLA-A2 représente moins de 200 000 patients, le critère épidémiologique pour entrer dans ce statut particulier d'accélération du développement et de protection complémentaire pour des pathologies sévères. C'est aussi la base d'une médecine personnalisée en Europe s'adressant à des patients répondeurs exprimant positivement HLA-A2

L'immunothérapie spécifique apprend au système immunitaire à éliminer les cellules cancéreuses qu'il reconnaît.

OSE-2101 est une technologie de rupture, elle peut représenter une opportunité pour les patients à pronostic réservé ou en échec thérapeutique. Pour ces patients, le développement de traitements innovants est indispensable pour pouvoir leur offrir de nouvelles options thérapeutiques.

6.2.3 Origine des épitopes et des résultats précliniques et cliniques de la technologie OSE- 2101

La société Epimmune Inc (société de Biotechnologie de San Diego cotée au Nasdaq – la bourse des valeurs de croissance américaine) a développé des épitopes dans le domaine du cancer et de l'infection de 1999 à 2006. Elle a pour fondateur et président non exécutif Ted Green, un entrepreneur visionnaire, acteur majeur de la biotechnologie californienne. Il a été à l'origine des sociétés Hybritech, Amylin, Cytel, Epimmune, Pyxis, Neurex, Biosite Diagnostics...

De 2001 à 2006 : OSE-2101 est développé aux Etats-Unis (EP-2101) en recherche et développement puis en clinique, par Emile Loria, directeur général de la société Epimmune.

164M\$ ont été investis dans ces technologies innovantes d'épitopes, ils ont été sélectionnés, modifiés chimiquement pour optimisation puis combinés pour entrer en clinique (rapport annuel de la société Epimmune en 2005).

En 2004, les principaux inventeurs de la technologie OSE-2101 sont Alessandro D. Sette, Immunologiste et Docteur en sciences (actuellement à La Jolla Institute- San Diego, en charge des mises au point d'épitopes dans des domaines infectieux pour l'institut de la santé américain). Il est alors le vice-président et directeur scientifique d'Epimmune et John D. Fikes, Docteur en Sciences est le directeur de ce programme en cancérologie.

Tous deux sont aujourd'hui actionnaires de la société OSE Pharma.

Des milliers d'épitopes ont ainsi été étudiés en R&D et optimisés individuellement pour arrêter un choix rationnel d'antigènes tumoraux.

Dans une deuxième étape, ces épitopes optimisés de nature différente (affinité pour les récepteurs HLA-2 et affinité pour le récepteur T TCR) ont été associés dans la même combinaison.

La synergie des épitopes combinés a déterminé cette sélection pour une réponse T cytotoxique forte et durable.

En 2006, Epimmune a fusionné avec la société IDM Pharma, une société française développant des produits ex vivo de thérapie cellulaire. Le produit le plus avancé d'IDM est alors un produit en phase d'enregistrement dans le sarcome de l'enfant - Mepact® mifamurtide, il n'a pas été enregistré aux Etats-Unis mais il est enregistré en Europe en 2009 et est ainsi le principal moteur de l'acquisition de la société IDM Epimmune par Takeda (acquisition de la société et du Mepact®, montant de 75 M\$).

En 2008, les premiers résultats de la clinique phase 2 d'OSE-2101 (IDM-2101) ont été annoncés avec un suivi de la survie à un an très intéressant du fait d'une survie médiane de 17 mois dans le cancer du poumon à un stade avancé (ASCO, congrès annuel américain du cancer).

En 2009, la société IDM Epimmune a été acquise par le groupe pharmaceutique Takeda pour le produit enregistré en Europe dans le sarcome de l'enfant (Mepact®).

En 2010, les sites et les équipes d'Epimmune à San Diego et le site d'IDM à Irvine (Californie) n'ont pas été conservés par Takeda.

En 2011-2012, Emile Loria acquiert la technologie OSE-2101 auprès de Takeda via des investisseurs privés et la société OPI sa à Genève. Il négocie avec le groupe pharmaceutique Takeda et leur achète tous les actifs et brevets concernant les épitopes en cancérologie en échange d'un paiement initial, de paiement d'étapes à l'enregistrement et de royalties. Les conditions de cet accord sont couvertes par un accord de confidentialité renforcé à la demande de Takeda.

Dans les atouts de cette négociation, Emile Loria amène sa propre expertise de ce développement et la présence à ses côtés dans cette nouvelle étape, de l'équipe initiale qui avait développé la technologie des épitopes.

Les développeurs d'OSE- 2101 qui ont réalisé la mise au point, puis la transposition industrielle au sein d'Epimmune, sont Leslie Walker, directeur du développement industriel, Glenn Ischioka, immunologiste, Mike Nicolaou expert en matière de peptides. Ils deviendront en 2014 des actionnaires d'OSE Pharma et des acteurs de la transposition industrielle en phase 3.

En avril 2012, la société OSE Pharma est reprise par Dominique Costantini et Emile Loria, tous deux professionnels de la santé. Ils transforment avec Jean Théron la société JT Pharma d'une activité de conseil dans le domaine pharmaceutique (créée en 2004 par Jean Théron, un expert des marchés de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique) pour assurer une activité de recherche et de développement pour des médicaments innovants et se consacrer en priorité à l'immunothérapie spécifique des cancers.

En juillet 2012, une licence européenne concernant la technologie OSE-2101 pour le traitement du cancer du poumon est signée avec la société OPI Sa à Genève.

En octobre 2012, l'ensemble du dossier de développement préclinique et clinique américain est transféré à OSE Pharma (« Investigational New Drug » IND -US). La société OSE Pharma dépose une demande de statut « orphelin » aux Etats-Unis.

En janvier 2013, Le statut orphelin est obtenu auprès de la FDA pour OSE-2101 dans le cancer du poumon dit non à petites cellules chez des patients exprimant positivement HLA-A2 (HLA-A2 positif).

Ce statut particulier confère une protection supplémentaire de 7 ans et une accélération du développement est possible dans les maladies sévères.

En Europe, le produit est considéré par l'EMA comme une médecine personnalisée.

En février 2013, le brevet Européen concernant OSE-2101 est obtenu et est délivré en 2014, il assure une protection jusqu'en 2024. Un certificat complémentaire de protection a donné 5 années supplémentaires de protection jusqu'en 2029. L'innovation reconnue dans ce brevet est d'associer les épitopes conçus et modifiés pour augmenter la liaison au récepteur HLA-A2 avec ceux dont l'affinité est aussi modifiée pour une liaison accrue au récepteur cellulaire T. Cette combinaison d'épitopes T cytotoxiques actifs sur les deux récepteurs clés de la réponse immune T associée à un épitope T helper ou auxiliaire, permet de contourner le phénomène de tolérance, évite une réponse dominante limitée à un seul épitope et induit une réponse élevée synergique et durable pour tous ces épitopes.

En avril 2013, OSE étend un brevet appliqué à la mucoviscidose en phase internationale, pour la molécule de tritoqualine. Ce produit indépendant était antérieurement sur le marché en Europe dans l'allergie. Il possède une activité originale sur la diminution de la sécrétion d'Interleukine 8, un médiateur de l'inflammation impliqué dans la physiopathologie de la mucoviscidose (PCT: 19 Avril 2013 - PCT/EP2013/058158 - protection jusqu'en 2032).

En mars 2014, OSE Pharma acquiert via l'acquisition de la société OPI les actifs, les droits mondiaux et le savoir-faire de la technologie OSE-2101 pour tous les cancers d'intérêt exprimant HLA-A2. La société OPI sa à Genève devient la filiale d'OSE Pharma, et les actionnaires d'OPI deviennent actionnaires d'OSE Pharma.

En juin 2014, l'ensemble des résultats obtenus et l'essai clinique pivot de Phase 3 prévu sont présentés aux deux agences réglementaires en Europe et aux Etats-Unis : l'EMA et la FDA. Le protocole de phase 3 est accepté par les deux agences d'enregistrement aux Etats-Unis (FDA : procédure de fin de phase 2 et pré-phase 3) et en Europe (Agence européenne : un avis scientifique positif est obtenu sur le protocole de phase 3 proposé).

En Juillet 2014, une levée de fonds est conclue auprès de « family offices » européens, d'experts du monde pharmaceutique et de fonds spécialisés. Les principaux objectifs de cette levée de fonds sont la préparation de la fabrication des produits issus de la technologie d'OSE-2101 pour l'étude de phase 3.

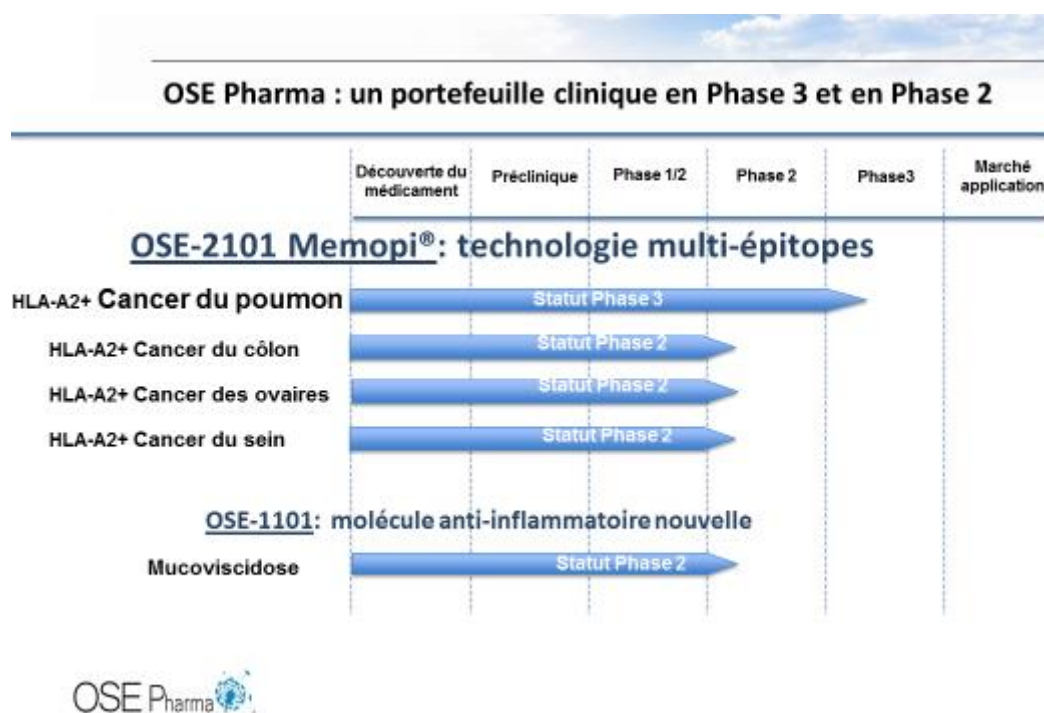
Fin Mars 2015, la société est cotée sur Euronext et a obtenu les moyens de développer ses projets cliniques mondialement.

6.2.4 Potentiel des produits d'OSE Pharma et modèle économique

Les produits d'OSE Pharma sont des immunothérapies du cancer. Elles peuvent représenter au pic un marché important se situant environ autour de 2 milliards d'euros en se focalisant uniquement dans le cancer du poumon. L'immunothérapie en 2013-2014 a fait un bond en clinique considérable lors des congrès de cancérologie et les groupes pharmaceutiques sont à la recherche des meilleures combinaisons thérapeutiques. La société OSE Pharma se consacre à des produits "orphelins" aux Etats-Unis ou à une médecine personnalisée en Europe. La population répondeuse qui est visée sera limitée à un groupe de malades précis ou répondeurs: les patients HLA-A2 positifs. Cette approche permet un enregistrement accéléré de ces nouvelles thérapeutiques pour un marché important à prix généralement élevé du fait de la sélection des patients. Le rapport bénéfice/ risques des produits sera évalué dans les essais d'enregistrement et déterminera l'intérêt médico-économique des produits en matière de bénéfices cliniques, de tolérance et de qualité de vie gagnée.

La souplesse de ce modèle économique permettra de déterminer à terme si la Société entend commercialiser de façon directe ou indirecte ses produits. Dans le cas d'une commercialisation via un industriel, le choix sera possible globalement ou pourra s'établir avec un acteur industriel reconnu dans certaines régions du monde. Un partenariat particulier sera également possible pour un industriel avec une expérience commerciale reconnue pour certains cancers d'intérêt où il a déjà développé une activité.

Figure 1 Pipeline de produits



6.2.4.1 Priorités cliniques de la Société

La technologie OSE-2101 ouvre plusieurs applications cliniques en phase 3 et en phase 2

Un essai clinique de phase 3 est la principale priorité de la Société. Cet essai est prévu aux Etats-Unis et en Europe pour enregistrer OSE-2101 chez des patients atteints d'un cancer pulmonaire invasif (dit « non à petites cellules » ou NSCLC *Non - Small Cell Lung Cancer*) en raison de résultats cliniques de phase 2 positifs. Ce type de cancer représente environ 88% des cancers du poumon. Les patients ciblés sont des patients répondeurs exprimant HLA-A2, un récepteur clé de la réponse immune T cytotoxique représentant 45% des patients cancéreux. Les cellules T cytotoxiques spécifiques deviennent capables de détruire les cellules cancéreuses qui expriment les antigènes tumoraux que ces cellules T tueuses reconnaissent et détruisent. L'enjeu de cette immunothérapie spécifique des cancers est d'armer à nouveau ce système d'immunosurveillance par des signaux aboutissant à induire des cellules T cytotoxiques spécifiques.

Le démarrage de cet essai, sous réserve de l'obtention finale des lots industriels, est prévu au deuxième semestre 2015. La durée de l'essai est ensuite prévue de se terminer vers 2018, si le recrutement, la survie observée et la tolérance du produit répondent aux critères habituels de ce type d'essai.

Autres essais de phase 2 envisagés dans des cancers HLA- A2 d'intérêt

Deux essais cliniques de phase 1 / 2 réalisés dans des cancers peu agressifs (patients HLA-A2 positifs présentant un cancer du côlon ou un cancer du poumon) ont établi un taux élevé de réponse T spécifique chez l'homme contre les 5 antigènes tumoraux ciblés par OSE- 2101. Ce schéma d'administration (injections sous cutanée répétées) et la bonne tolérance de ce produit observée permettent de développer OSE-2101 en phase 2 dans des cancers où HLA-A2 joue un rôle et où les antigènes tumoraux choisis sont exprimés (ovaire, sein triple négatif, colon, prostate).

Un essai clinique de phase 2b a été réalisé aux Etats-Unis dans 10 centres d'oncologie de premier plan. Des patients très atteints avec un cancer du poumon invasif ou métastaté sont entrés dans cet essai, tous étaient lourdement pré- traités après plusieurs lignes de traitement (ils présentent tous le marqueur sérologique HLA- A2 positif, clé pour la réponse immune T cytotoxique). Une efficacité sur la survie avec plus de 17 mois en médiane a été observée et elle est d'autant plus intéressante qu'obtenue chez des patients lourdement prétraités. En effet, aujourd'hui les traitements enregistrés pour le cancer du poumon à ce stade avancé et en deuxième ligne de traitement, ne dépassent pas 5 à 8 mois en médiane de survie (Hanna N 2004 ; Shepherd FA 2005 ; Ciuleanu T 2012 et Garassino MC 2013).

Les traitements les plus prometteurs en cours de développement comme les checkpoints inhibiteurs, montrent une survie médiane de 9,9 mois (Nivolumab Congrès de pneumologie Sydney 2013). Plus récemment le Nivolumab Opdivo® dans les cancers NSCLC de nature histologique épidermoïde (à cellules squameuses représentant environ un quart des cancers NSCLC) a été enregistré aux USA chez des patients après échec d'une première ligne thérapeutique (à base de platine) avec une survie de 9,2 mois vers 6 mois dans le groupe contrôle recevant une chimiothérapie à base de docetaxel.

Dans l'essai OSE-2101 de phase 2b réalisé aux Etats-Unis, la survie est significativement corrélée à la réponse immune, la tolérance est bonne, le produit est administré par voie sous cutanée toutes les trois semaines pendant les 6 premières injections, puis tous les 3 mois.

Les nouveaux essais de phase 2 envisagés bénéficient des travaux cliniques déjà réalisés en phase 1 / 2 et en Phase 2 chez des patients à lésions cancéreuses peu agressives ou très agressives. Ces applications cliniques seront à titre d'exemple pertinentes, dans le cancer de l'ovaire ou dans le cancer du sein triple négatif, du fait du besoin médical important de ces cancers invasifs et récurrents.

Par ailleurs, une association de cette immunothérapie spécifique avec une autre immunothérapie non spécifique de type checkpoint inhibiteur est également possible (Creelan B.C; 2014). En effet une synergie entre les thérapies visant les antigènes tumoraux (immunothérapie T spécifique contre ces antigènes) et les produits levant les freins de l'immunité comme les checkpoints inhibiteurs (immunothérapie T non spécifique) est considérée comme très pertinente par les spécialistes (Pardoll D.M. ; Nature 2012).

OSE-2101 se voit donc ouvrir un large champ d'applications possibles en cancérologie en phase 2. Ces essais permettront de développer OSE-2101 seul ou en association dans des pathologies sévères récurrentes.

Une phase 2 envisagée pour une molécule OSE-1101

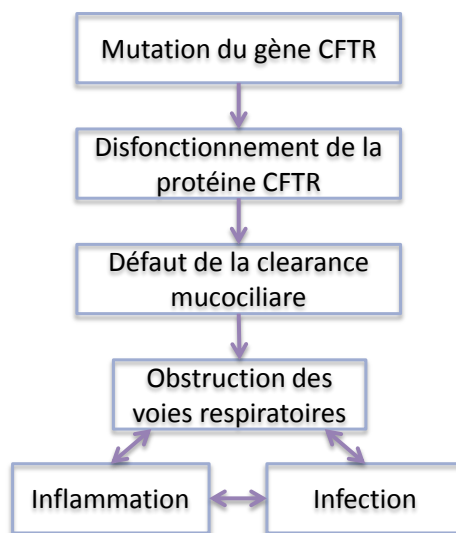
OSE-1101 est un programme volontairement indépendant : c'est une molécule destinée à améliorer significativement les fonctions respiratoires de patients présentant une mucoviscidose. Cette molécule était précédemment commercialisée sur le marché européen pour des maladies allergiques. Il s'agit d'une molécule « re-profilée » à partir d'une molécule existante. Ce produit a de nouvelles propriétés anti-inflammatoires qui la qualifient pour la mucoviscidose, une maladie pulmonaire sévère avec un mucus épais qui obstrue les voies respiratoires et entraîne une inflammation et des infections chroniques (brevet OSE Pharma d'application dans la mucoviscidose 2012). Cette molécule bénéficie d'un dossier de sécurité et de tolérance très établi. C'est un projet indépendant en termes de risque de développement.

La Société prévoit un essai clinique de phase 2 sur la base de résultats prévus sur des animaux transgéniques. Cette étape préliminaire de décision permettra de vérifier l'impact pulmonaire observé chez des animaux fragiles présentant les anomalies génétiques de la mucoviscidose.

OSE-1101 a été sélectionné pour la mucoviscidose (une maladie génétique avec une anomalie du gène et de la protéine CFTR) pour les raisons suivantes:

- c'est une molécule possédant des propriétés anti-inflammatoires nouvelles pour une application dans la mucoviscidose ;
- ce produit agit sur l'histamine qu'il diminue (un médiateur de l'inflammation) ;
- il entraîne une diminution d'une interleukine appelée IL8 (résultats ex vivo sur des cellules humaines brevetés). L'interleukine 8 est un agent chimiotactique, c'est à dire attirant en particulier les cellules neutrophiles qui peuvent détruire le tissu pulmonaire. L'IL8 est fortement présente dans la mucoviscidose.

Le tableau ci-dessous présente le cercle vicieux de l'inflammation et de l'infection dans la mucoviscidose :



From Hoffman L.R., Chest 2013

La molécule OSE-1101 a été déjà commercialisée pour des maladies allergiques comme un inhibiteur de l'histidine décarboxylase : un modulateur d'histamine. Commercialisée internationalement depuis 1960 (Chiesi – Novartis Consumer Health), la dose de 300 à 900 mg /j a été utilisée sans effets secondaires notables. Le dossier clinique prévu est basé sur un précédent usage humain étendu et sur une efficacité clinique déjà démontrée dans la symptomatologie nasale ou allergique.

En conclusion, les priorités cliniques de la Société sont tout d'abord de réaliser l'essai pivot de phase 3 dans le cancer du poumon. Un essai de phase 2 en cancérologie est envisagé dans le cadre d'une combinaison thérapeutique pertinente si possible en partenariat en 2016. Enfin un essai de phase 2 dans la mucoviscidose représente une éventuelle troisième opportunité de développement envisagée fin 2015. La Société définira et sélectionnera cette seconde priorité clinique en phase 2 en fonction des résultats et des besoins médicaux pour les différents essais de phase 2 envisagés.

6.2.5 OSE-2101 Un portefeuille innovant et propriétaire

6.2.5.1 Une technologie multi-épitopes brevetée

Les actifs, le dossier réalisé jusqu'en phase 2 positive, les droits mondiaux et le savoir-faire concernant OSE-2101 sont intégrés dans la société OSE Pharma via sa filiale Suisse OPI sa Genève acquise en mars 2014.

Le procédé de production constitue un *savoir-faire propriétaire* concernant la production et la combinaison de peptides (les responsables du développement d'Epimmune ont rejoint OSE Pharma comme consultants et actionnaires).

Les inventions, brevets et savoir-faire de la société OSE Pharma sont fondés sur le savoir-faire de la Société dans le domaine des épitopes, de leur optimisation et de leur combinaison. Elles mettent en œuvre des techniques de fabrication et de combinaison qui peuvent dans certains cas faire appel à des outils et des méthodes courantes. L'expérience des chercheurs et des développeurs consultants d'OSE Pharma s'appuie sur leur expérience antérieure au sein d'Epimmune Inc. Cette expérience a montré que les protocoles de peptides combinés et les procédés de cette combinaison sont des aspects cruciaux de la fabrication de produits tels que OSE-2101, couvert par des processus de contrôle qualité. Quoi qu'il en soit, il s'agit là d'éléments du savoir-faire exclusif qui sont traités comme tels au sein de la Société. Des procédures visant à protéger la confidentialité de cette information sont en place, telles que des accords de confidentialité.

Protection additionnelle

Un *statut orphelin* obtenu aux Etats-Unis en 2013 dans le cancer du poumon (patients NSCLC exprimant positivement HLA-A2) amènera une protection supplémentaire de 7 ans post autorisation de mise sur le marché.

Une analyse a été réalisée par le cabinet Becker, un cabinet international de propriété intellectuelle : qui a séparé en deux groupes le portefeuille de brevets de la Société :

- les brevets visant à protéger la technologie Memopi® et le produit Tedopi® OSE 2101 dans le traitement du cancer ; les certificats complémentaires amèneront une protection supplémentaire jusqu'en 2029.
- les brevets visant à protéger le produit OSE 1101 dans le traitement de la mucoviscidose.

6.2.5.2 Brevets d'application dans la mucoviscidose OSE-1101

Le produit OSE-1101 fait aujourd'hui l'objet d'une famille de brevets.

Famille Princeps

Cette famille est basée sur une demande internationale PCT WO 2013/094454 déposée le 19 Avril 2013 et qui revendique la priorité d'une demande européenne déposée le 30 avril 2012, aujourd'hui abandonnée, sous le numéro EP 12 305 487.

Cette demande internationale pourra être validée dans les pays membres du traité PCT dont elle dépend, avant le 30 octobre 2014 (délai de 30 mois à compter de la priorité). Les brevets en découlant devraient expirer le 19 avril 2033, si toutes les taxes de maintien sont payées. En outre, cette date d'expiration pourrait être prorogée d'au plus 5 ans dans certains pays (via des certificats complémentaires de protection), si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés.

Les revendications de la demande internationale visent à protéger le produit OSE-1101 dans le traitement de la mucoviscidose ou ses complications, comme les désordres inflammatoires ou infectieux.

Le Rapport de Recherche de cette demande internationale cite des documents considérés comme « arrière-plan technologique » de l'invention. Ainsi, l'opinion écrite est très favorable puisqu'il est estimé que l'invention est nouvelle et inventive.

La Société consacrera des ressources financières et humaines dédiées en vue de garantir une solide protection de sa technologie et des nouvelles inventions afférente et maintiendra des barrières à l'entrée élevées.

La marge brute des produits est attendue comme équivalente à celle des produits d'immunothérapie déjà commercialisés.

6.2.6 Une première application clinique : une priorité OSE-2101 dans le cancer du poumon

6.2.6.1 Les formes sévères du cancer du poumon invasif ou métastaté, un défi médical et un segment à fort potentiel

Le cancer pulmonaire, les chiffres :

Chaque année, on constate plus de décès dus au cancer du poumon que de décès dus aux cancers du côlon, du sein et de la prostate cumulés.

Les facteurs de risques sont la cigarette, la pollution de l'air, les antécédents familiaux, 1,58M de nouveaux cas (incidence) par an sont recensés dans le monde (12,9% du total des nouveaux cancers) et 1,39 M de décès (mortalité) en 2012 (19,4% du total). Le ratio global de la mortalité sur l'incidence est élevé à 0.87 (sources Globocan 2012).

Aux Etats-Unis, l'incidence du cancer du poumon est de 214 000 patients par an avec 168 000 morts par an

En Europe sur 28 pays, l'incidence est de 313 000 patients avec 268 000 morts par an.

En Chine l'incidence est de 653 000 patients et les décès annuels sont de 587 000 cas.

Le cancer du poumon dit « non à petites cellules » (NSCLC) représente environ entre 85 et 88% des cancers du poumon. La survie globale relative à 5 ans est de 15,6% suivant le réseau et le programme américain de surveillance épidémiologique (Surveillance Epidemiology and End Results program in USA - Howlader, N et al., 2011). Pour la grande majorité des patients, ce cancer est découvert à un stade avancé (Yang et al., 2005) (Govindan et al., 2006) (American Cancer Society, 2012). Le cancer du poumon NSCLC est considéré comme un problème majeur de santé publique du fait de son mauvais pronostic. La population HLA-A2 représente 45% de la population atteinte de NSCLC (chiffres similaires en Asie, aux Etats-Unis, dans l'UE).

Les cancers NSCLC, HLA A2 positifs représentent environ 84 000 patients aux Etats-Unis, 134 000 en Europe, 258 000 en Chine.

La présence des marqueurs HLA-A2 est considérée comme un facteur de risque aggravant à un stade avancé et la majorité des patients sont déjà à un stade avancé lors du diagnostic (Stade III invasif ou Stade IV métastatique) avec un risque élevé. Malgré les nouveaux traitements, les taux de survie à 5 ans sont autour de 1% pour les patients avec un cancer métastatique (*American Cancer Society- Revue 22/05/2013*).

Pour les cancers du poumon non à petites cellules, une classification dite « TNM » est utilisée qui prend en compte les aspects de la tumeur du poumon (Tumor), la présence éventuelle de cellules cancéreuses dans les ganglions (Nodes), et l'existence éventuelle de métastases (Metastasis). En fonction du résultat de cette classification, les cancers du poumon non à petites cellules sont dits "de stade évolutif 0, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb ou IV", de gravité croissante.

Les cancers du poumon à petites cellules sont classés en « localisés » Ia à IIIa et « disséminés » IIIb ou IV métastatisés.

Les différents traitements actuels en fonction des stades et les différentes lignes de traitements :

Le traitement des cancers du poumon de type NSCLC varie selon leur nature et leur stade d'évolution. Les types histologiques sont le plus souvent des adénocarcinomes (40,8%), des carcinomes épidermoïdes (21,4%), des carcinomes à larges cellules (3%) et d'autres formes de carcinomes (20,4%) (Howlader N et al 2013)

- Stade d'évolution Ia : chirurgie consistant à enlever la partie du poumon atteinte ou le poumon entier. Si la chirurgie n'est pas possible, une radiothérapie est mise en place ;
- Stade d'évolution Ib : chirurgie éventuellement suivie d'une chimiothérapie. Si la chirurgie n'est pas possible, une radiothérapie est mise en place ;
- Stade d'évolution IIa et IIb : chirurgie suivie d'une chimiothérapie. Si la chirurgie n'est pas possible, une radiothérapie est mise en place ;
- Stade d'évolution IIIa : chimiothérapie, éventuellement associée à la chirurgie ou à une radiothérapie ;
- Stade d'évolution IIIb : chimiothérapie associée à une radiothérapie, la chirurgie est exceptionnelle ;
- Stade d'évolution IV : chimiothérapie qui peut être associée à d'autres types de traitement ("thérapie ciblée" lorsqu'un gène est exprimé par exemple EGFR avec une mutation particulière, il existe des inhibiteurs de tyrosine kinase agissant sur les mutations observées sur ce gène).

Deux tiers des carcinomes bronchiques non à petites cellules sont diagnostiqués au stade métastatique.

Trois types de traitements actuels sont utilisés dans la prise en charge des cancers bronchiques : la chirurgie, la radiothérapie et des traitements médicaux (chimiothérapie et thérapies ciblées).

En général, la chimiothérapie du cancer du poumon consiste en des séances de perfusion intraveineuse (les « cures ») espacées de une à quatre semaines selon les médicaments utilisés. Le traitement dure entre trois et quatre mois, voire plus longtemps. Le choix des médicaments utilisés est fonction des caractéristiques de la tumeur. La chimiothérapie constitue donc toujours le socle du traitement de la majorité des patients. Les autres facteurs à prendre en compte dans le choix des traitements sont l'état général, l'âge et les antécédents médicaux.

Un facteur décisionnel important est la recherche d'une anomalie moléculaire particulière pour les carcinomes non épidermoïdes, la présence ou non d'une anomalie moléculaire sur la cellule tumorale permet une **thérapie ciblée** sur les patients présentant cette anomalie. Actuellement, l'existence d'une mutation au niveau du gène de l'EGFR (10 à 15% environ de la population) impacte le traitement dès la première ligne avec la possibilité de les traiter avec des inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR comme l'erlotinib et le gefitinib (ils inhibent une enzyme, indispensable à de nombreux récepteurs des membranes des cellules). Ils sont prescrits dans les cancers du poumon où le gène EGFR est muté (EGFR+), leurs effets indésirables sont les diarrhées et des problèmes de peau. Une autre thérapie ciblée est indiquée dans le cas d'un réarrangement moléculaire au niveau du gène ALK (4% environ de la population) ceci va permettre le traitement à partir de la seconde ligne avec un produit agissant sur ALK, le Xalkori® (crizotinib - Pfizer) enregistré fin 2013, le Zykadia® (ceritinib - Novartis) est approuvé chez les patients avec une mutation du gène ALK après échec au Xalkori® aux USA et en Europe en mai 2015. Cette approche thérapeutique ciblée ne concerne encore en pratique, qu'une minorité de patients avec des mutations identifiées souvent peu exposés au tabagisme, un échappement au traitement est fréquent.

A un stade disséminé ou métastatique, les traitements de première ligne à base de platine sont administrés : c'est alors une chimiothérapie combinée au platine. Ceux qui répondent ou ont une maladie stabilisée peuvent recevoir en maintenance de la première ligne par exemple du pemetrexed pour les cancers d'un type histologique particulier non épidermoïdes et du docetaxel chez les autres patients.

Une *deuxième ligne* de traitement sera proposée en cas d'intolérance ou de progression de la maladie (s'il n'y a pas de mutations ou d'anomalie moléculaire de type EGFR ou ALK accessible à une thérapie ciblée).

Les traitements enregistrés après une première ligne sont aujourd'hui peu nombreux. Ainsi la chimiothérapie se limite au docetaxel et au pemetrexed (ce dernier pour les cancers non épidermoïdes uniquement) avec une survie de 5,5 à 8,3 mois (Ciuleanu T et al 2012) (Hanna N et al 2004). L'erlotinib (TKI) (chez des patients EGFR négatif) a montré après une première ligne de traitement à base de platine, des résultats moins convaincants (5,4 mois de survie) en comparaison au docetaxel (8,2 mois) (Garassino MC et al 2013). Il est néanmoins proposé chez les patients ne pouvant pas tolérer la chimiothérapie. L'Opdivo® (nivolumab- BMS) dans les cancers NSCLC de nature histologique épidermoïde (à cellules squameuses représentant environ un quart des cancers NSCLC) a été enregistré aux Etats Unis en mars 2015. Le Keytruda® (pembrolizumab Merck and Co) a déposé un dossier d'enregistrement à l'agence américaine le 19 avril 2015, son dossier clinique chez des patients ayant échappé à une première ligne thérapeutique, est basé sur des résultats positifs de patients qui expriment fortement le checkpoint PD-L1 en parallèle (EB Garon et al ; NEJM Avril 2015) avec un test diagnostique développé par la société Agilent

Par ailleurs des traitements anti-angiogéniques sont associés à la chimiothérapie et ont montré un effet additif sur la survie pour les patients pouvant tolérer ce type de traitement sur le plan du risque hémorragique.

Le Vargatef® associé à une chimiothérapie (le docetaxel) (Vargatef® ou nintedanib; développé par Boehringer Ingelheim) est un traitement anti-angiogénique (action bloquant des récepteurs angiokinasas comme le VEGF, le FGF, PDGF, exprimés sur les vaisseaux du cancer). Ce produit a été enregistré fin novembre 2014 en Europe dans le cancer NSCLC de type adénocarcinome après une première ligne thérapeutique (Dossier EPAR - EMA). De même le ramucirumab, un autre anti-angiogénique (Cyramza®, agissant sur un récepteur VEGF R2, de la firme Eli Lilly) a été enregistré en décembre 2014 dans le cancer du poumon (NSCLC) après échec d'une première ligne thérapeutique, la survie médiane était améliorée dans le groupe associant le ramucirumab au docetaxel versus docetaxel (10.5 mois vs 9.1 mois).

En troisième ligne, des traitements sont proposés mais essentiellement à titre palliatif

En résumé, un grand besoin de traitements actifs et bien tolérés persiste pour les cancers NSCLC à un stade avancé.

6.2.6.2 L'immunothérapie: une nouvelle ère dans la thérapie des cancers NSCLC

Actuellement, dans le domaine de l'immunothérapie antigénique visant un antigène tumoral, une thérapie ciblant un seul antigène tumoral via une réponse essentiellement humorale n'a pas démontré son efficacité en phase 3. Il s'agit un long peptide MAGE-A3 (développé par GSK). Antérieurement, en phase 2 pour ce peptide recombinant (appelé Antigen-Specific Cancer Immunotherapeutic : ASCI), la réponse humorale (anticorps) observée était majoritaire, elle n'était pas corrélée à l'effet clinique recherché sur la rechute du cancer (Vansteenkiste J et al 2013). Ce long peptide MAGE-A3 a été administré tout de suite après une résection tumorale (chirurgie) à un stade précoce du cancer (chez des patients avec un taux élevé de protéines MAGE-A3), le produit n'a pas démontré d'effet préventif sur la récurrence ou la rechute de ce cancer (essai de phase 3- MAGRIT).

Un grand intérêt a cependant été largement renouvelé pour le domaine de l'immunothérapie en 2013 / 2014 avec plusieurs produits ayant montré des résultats intéressants dans le cancer du poumon et dans d'autres cancers :

- Le belagenpumatucel-L (Lucanix® développé par la société de biotechnologie NovaRX) est un produit réalisé à partir de cellules tumorales modifiées donnant une réponse Lymphocytaire T cytotoxique. Le critère principal mesurant la survie dans une phase 3 n'a cependant pas été atteint chez 532 patients NSCLC stade III et IV. Mais dans un groupe de 305 patients prédéfinis à l'avance (entrés dans l'essai juste dans les 12 semaines d'une première ligne de chimiothérapie) une survie de 20,7 mois a été observée versus 13,4 mois dans le groupe contrôle (p = 0.08) (G Giaccone, ESMO 2013). Une phase 3 a été annoncée dans cette population ;
- Le tecemotide (développé par la société de biotech Oncothyreon en collaboration avec Merck KGaA) est un peptide de 25 acides aminés issu d'un seul antigène tumoral appelé MUC-1 dans une formulation liposomale pour stimuler une réponse lymphocytaire T contre MUC. Chez des patients NSCLC au stade III, il n'y a pas eu de bénéfice en survie démontré dans la population globale (25,6 mois versus 22,3 mois). Cependant, dans un groupe défini à l'avance (65% des patients soit 806 patients) recevant une chimiothérapie et une radiothérapie associée en même temps, la médiane de survie était très améliorée avec 30,8 mois versus 20,6 mois pour le groupe contrôle (p=0.016) (Butts CA et al ASCO 2013), la société Merck KGaA a arrêté le développement du produit en septembre 2014 ;
- Les nouveaux checkpoint inhibiteurs, produisant des T cytotoxiques non spécifiques par levée des freins de l'immunité, ont démontré une activité clinique dans le cancer du poumon (Brahmer JR et al 2013) (Topalian SL et al 2012). Nivolumab, un anticorps monoclonal anti PD-1, a été étudié chez 129 patients en phase 1/2 (NSCLC de nature épidermoïdes ou non), tous les patients avaient reçu au moins une première ligne thérapeutique antérieure. Le taux de réponse sur la régression tumorale objective était de 17%. Le taux de survie à un an et à deux ans était de 42% et 24%. La médiane de survie globale était de 9,9 mois (World conference on lung cancer, Sydney 2013).

Ce produit vient d'être approuvé par ailleurs en juillet 2014 au Japon, dans le mélanome malin sur la base d'un bénéfice clinique en survie démontré en première ligne versus une chimiothérapie (dacarbazine).

La FDA en mars 2015 a étendu les indications de l'Opdivo® (nivolumab) pour traiter les patients avec un cancer métastatique (NSCLC) de nature épidermoïde (avec une histologie particulière représentant environ 25% des cancers NSCLC). L'indication porte sur des patients échappant à une première ligne thérapeutique de chimiothérapie à base de platine. L'essai pivot d'enregistrement a porté sur 272 patients, Opdivo® était comparé au docetaxel, une chimiothérapie de référence pour les cancers épidermoïdes à cellules squameuses, le taux de réponse tumorale était de 15%. En médiane de survie, les patients traités par Opdivo® ont vécu 3,2 mois de plus que ceux qui ont reçu la chimiothérapie (9,2 mois versus 6 mois dans le groupe recevant la chimiothérapie).

L'ensemble des résultats dans cette nouvelle classe a été jugé très encourageant et très prometteur dans le monde de l'immunothérapie du cancer lors des derniers congrès internationaux de cancérologie.

Les agents visant soit les checkpoints PD-1 ou PDL-1 sont développés comme le pembrolizumab principalement dans le mélanome malin et le cancer du poumon NSCLC en phase 3 résultats positifs publiés en 2015 chez des patients exprimant fortement PD-L1 au niveau tumoral. Le MPDL-3280A (anti PD-L1 - Hoffman-Laroche) est également en développement dans le cancer du poumon NSCLC. D'autres essais sont en cours avec cette classe de produits dans le cancer du rein. Le Medi 4736 (un anti-PD-L1 de Medimmune- Astra Zeneca) est également en développement dans différents cancers seul ou associé. L'avelumab anti-PD-L1 de Merck KGaA (EMD Serono) entre en phase 3 en collaboration avec Pfizer, dans le cancer du poumon (avril 2015) après échec d'une première ligne thérapeutique, il sera comparé au docetaxel dans un essai de 650 patients.

Les produits capables d'aider le système immunitaire à développer une réponse T spécifique avec une mémoire immune peuvent avoir un effet durable sur les tumeurs. L'hétérogénéité des tumeurs, la perte possible de l'expression d'un antigène tumoral, la variabilité du répertoire humain des cellules T suggèrent une efficacité plus forte basée sur une induction large de spécificités T cytotoxique, ce qui peut être obtenu avec une immunothérapie T cytotoxique spécifique visant plusieurs antigènes tumoraux.

OSE-2101 dans le cancer du poumon NSCLC se positionne dans l'immunothérapie T cytotoxique spécifique, après échec d'une première ligne de traitement, chez des patients à un stade invasif IIIb non opérable ou à un stade métastaté IV.

Sous réserve que l'étude de phase 3 confirme les bénéfices observés à ce jour en phase 2 clinique, il se positionnera comme une nouvelle option thérapeutique de valeur.

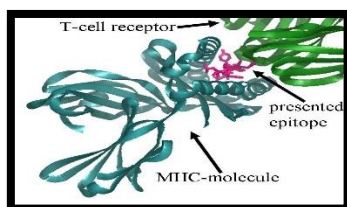
6.2.6.3 OSE-2101 : des résultats synergiques de réponse immune et des résultats cliniques d'efficacité en phase 1 /2 et en phase 2

Le cancer du poumon à titre d'exemple, peut échapper à l'immunosurveillance par la dérégulation du système HLA au niveau de l'environnement tumoral, le système de présentation antigénique est rendu déficient. Ces altérations de la surveillance sont observées en parallèle avec une activation très importante des antigènes tumoraux. La réponse T cytotoxique spécifique contre ces antigènes tumoraux peut restaurer ces défauts de surveillance.

La recherche d'une synergie d'action contre plusieurs antigènes tumoraux à la fois, alors que ceux-ci sont exprimés de façon accrue à un stade invasif, est à l'origine de la technologie T cytotoxique spécifique d'OSE-210.1

La technologie de rupture Memopi® (OSE-2101) :

L'épitope ci-dessous (presented epitope) est reconnu à la fois par le récepteur T (T- cell receptor) et la molécule HLA appartenant au système Majeur d'histocompatibilité (MHC- molécule)



L'épitope est un fragment d'antigène tumoral appelé « déterminant antigénique », C'est une structure moléculaire souvent très petite, un véritable « code protéique » qui se fixe à ses récepteurs cellulaires. Il est le déclencheur de la réponse immune.

OSE-2101 est une combinaison de 10 épitopes optimisés. Ils proviennent de 5 antigènes tumoraux dont le pronostic a été établi cliniquement plus de 90% des tumeurs invasives expriment au moins un des 5 antigènes tumoraux ou macromolécules

tumorales choisies (CEA, p53, HER-2/neu, MAGE-2 et MAGE-3). Les 9 épitopes optimisés ont été sélectionnés à partir d'antigènes tumoraux et modifiés chimiquement pour une liaison accrue à leurs récepteurs, le 10^{ème} épitope est un épitope T Helper pour amplifier la réponse. Les épitopes vont se lier de façon forte aux récepteurs clés de la réponse T cytotoxique (récepteur HLA-A2 – récepteur TCR). Cette liaison accrue induit une réponse T plus forte.

La destruction des cellules cancéreuses par les cellules cytotoxiques activées ou armées se fait après la reconnaissance des deux récepteurs conduisant le système immunitaire T à éliminer les cellules tumorales qui expriment un des antigènes tumoraux visés.

Memopi® apprend au système immunitaire à éliminer les cellules cancéreuses.

La mise du point d'une immunothérapie T cytotoxique spécifique comme OSE-2101 nécessite de choisir des épitopes restreints à HLA-A2, c'est à dire définis par leur sélection à partir de HLA-A2. Ce phénomène de restriction allogénique repose sur la découverte que les lymphocytes T doivent reconnaître simultanément les molécules propres à l'organisme et les molécules étrangères à la surface d'une cellule pour pouvoir réagir contre elle. Cette découverte a donné de nouvelles clés pour comprendre les mécanismes généraux de l'immunité cellulaire. Il s'agit d'une double reconnaissance qui a valu le prix Nobel en 1975 à R. Zinkernagel et P. Doherty).

La deuxième structure impliquée dans la reconnaissance de l'antigène est ici le récepteur des cellules T (TCR), solidement ancrées à la surface des lymphocytes T.

La double reconnaissance du récepteur HLA-A2 (molécule du complexe majeur d'histocompatibilité ou MHC) et du récepteur TCR est la base de l'optimisation des épitopes sélectionnés puis optimisés pour une liaison accrue aux deux récepteurs clés de la réponse T cytotoxique.

D'autres éléments favorisent la réponse T cytotoxique, le choix d'une hétérogénéité d'antigènes tumoraux avec 5 antigènes tumoraux de différentes origines.

L'adjonction d'un épitope particulier T helper ou T auxiliaire, appelé Pan DR Epitope, entrant dans la combinaison facilite également la réponse immune et sa durabilité par la co-stimulation qu'il induit.

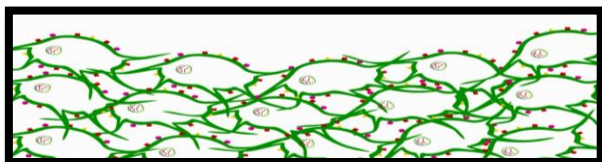
Enfin les 10 épitopes retenus dans la combinaison sont inclus dans une émulsion adjuvante apte à présenter les épitopes au travers des cellules présentatrices d'épitopes rencontrées au site de l'injection, ces cellules présentatrices les canaliseront dans les tissus lymphoïdes.

OSE-2101 est une combinaison d'épitopes, petits fragments d'antigène tumoral pertinents (capables de déclencher un signal). Alors que l'antigène tumoral est une macromolécule, l'épitope ne comprend qu'une dizaine d'acides aminés reconnus par le système HLA et les récepteurs membranaires des lymphocytes T (TCR). Le récepteur TCR ne reconnaît que des antigènes protéiques qui ont été découpés en épitopes.

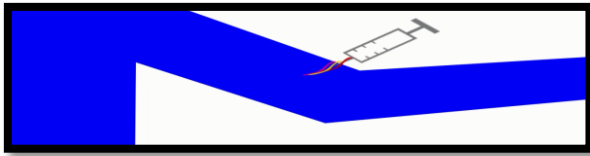
La cellule T représentée assure l'immunosurveillance des cancers, si elle peut reconnaître les cellules cancéreuses avec des récepteurs de surface reconnus comme étrangers :



A un stade invasif du cancer, la cellule cancéreuse déjoue l'immunosurveillance, une dérégulation du système d'immunosurveillance est observée au niveau tumoral, en parallèle avec une forte expression des antigènes tumoraux associée à une croissance tumorale forte :



Les 9 épitopes T cytotoxiques choisis et optimisés pour une liaison accrue aux récepteurs HLA-A2 et TCR, sont associés à un épitope T Helper (administration sous cutanée avec un adjuvant) ; les épitopes combinés vont restaurer l'immunosurveillance :



L'injection des épitopes attire les cellules APC présentatrices qui les exprimeront à leur surface pour les présenter aux cellules de l'immunité :



Une amplification des messages (messagers cellulaires appelés cytokines) est initiée impliquant les lymphocytes T helper :



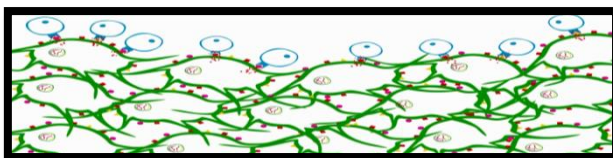
Les cellules T devenant T cytotoxiques sont informées et armées :



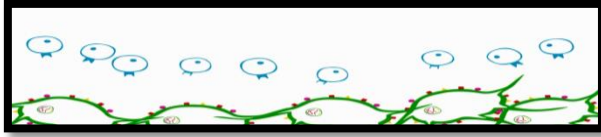
Les lymphocytes T seront activés quand leur récepteur TCR se liera au récepteur HLA-A2, une forte liaison des épitopes à ces deux récepteurs induit une forte réponse T cytotoxique :



Les cellules T cytotoxiques armées reconnaissent les antigènes tumoraux à la surface des cellules cancéreuses. La réponse T cytotoxique sera spécifique des épitopes et donc des antigènes tumoraux qu'ils représentent :



Les cellules T cytotoxiques détruiront spécifiquement les cellules cancéreuses qui expriment un des antigènes tumoraux visés



La technologie est unique, elle cible 5 antigènes tumoraux à la fois, les antigènes tumoraux choisis sont exprimés dans plusieurs cancers, ils sont de mauvais pronostics et sont sur-exprimés à un stade agressif ou invasif. Pour les tumeurs NSCLC ils sont hétérogènes mais plus de 90% des tumeurs expriment au moins un des 5 antigènes tumoraux ou protéines tumorales choisies (CEA, p53, HER-2/neu, MAGE-2 et MAGE-3).

Les noms des antigènes tumoraux (ou protéines tumorales) retenus comme l'antigène carcino-embryonnaire (en français ACE ou CEA en anglais) sont en rapport avec leur découverte initiale.

- L'antigène carcino-embryonnaire est une protéine qui participe au mécanisme d'adhésion cellulaire. Chez l'adulte elle se trouve à la surface des cellules de l'intestin grêle, du côlon, du rectum, du pancréas, du poumon et du rein, son dosage sanguin peut aussi être prescrit pour la surveillance de cancers rectum, colon, estomac, pancréas, sein, thyroïde... Il permet de juger l'efficacité du traitement. Enfin, il peut aider au diagnostic de certaines maladies chroniques inflammatoires des intestins (maladie de Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique) ;
- p53 est un facteur de transcription régulant certaines fonctions cellulaires importantes comme la mitose ou la mort programmée. Le gène codant pour la protéine P53 joue un rôle essentiel dans la prolifération cellulaire à l'état normal. Des altérations de ce gène sont présentes dans près de la moitié de tous les cancers humains ;
- HER-2 est une protéine. Le gène la codant est un proto-oncogène appelé HER2/neu. Le terme HER2/neu signifie Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (récepteur pour les facteurs de croissance épidermiques humains) et il est spécifié neu en raison de la conséquence qu'amène sa mutation. La protéine HER2 est une glycoprotéine membranaire constituée de 1255 acides aminés. Toutes ces protéines sont une sous-famille des récepteurs de facteurs de croissances épidermiques (ErbB), impliqués dans les mécanismes de signalisation intracellulaire contrôlant la croissance, la survie, l'adhésion, la migration ainsi que la différenciation de la cellule. Le gène codant la protéine HER2 est amplifié chez 20 à 30 % des patients cancéreux et son expression varie en fonction des cancers. Cette amplification de la transcription est due à certaines mutations. La surexpression de HER2 résultant de cette mutation s'accompagne alors d'une prolifération des cellules cancéreuses ;
- MAGE signifie « Melanoma Associated Antigen » identifié tout d'abord dans le Mélanome, un cancer cutané. Cette protéine tumorale est exprimée à la surface des cellules cancéreuses de nombreuses tumeurs mais pas sur les cellules normales à l'exception des cellules germinales testiculaires. Il est présent dans 30 à 60 % des cancers bronchiques non à petites cellules et dans une grande variété de tumeurs cancéreuses dans des proportions variables.

Les résultats de recherche et de développement réalisés (Alex Sette – La Jolla Institute et John Fikes- San Diego, anciennement Epimmune Inc) établissent en 2004 une combinaison d'épitopes pour une réponse cytotoxique synergique (choisis sur HLA-A2 « restricted HLA-A2 epitopes »). La combinaison retenue repose sur une optimisation de certains épitopes, c'est-à-dire une modification chimique pour accroître une liaison à un des récepteurs et obtenir ainsi une réponse T plus forte. Ce sont ainsi des milliers d'épitopes qui seront testés et modifiés pour améliorer leur affinité aux récepteurs. Une mesure de la réponse cytotoxique observée jugera de la pertinence de la modification de l'analogue chimique ainsi créé. Au final, 10 épitopes de nature différente seront retenus sur des critères de liaison accrue à leurs récepteurs et la sélection finale se fera en fonction de critères immunologiques et épidémiologiques.

Deux type d'épitopes entrent dans la combinaison ; ceux dits « CTL » T cytotoxiques et un épitope particulier « HTL » helper ou auxiliaire appelé Pan DR Epitope ou PADRE (DR est un gène du complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH de classe II). Cet épitope T auxiliaire a pour objet de co-stimuler et de soutenir la réponse T à long terme.

Les épitopes T cytotoxique CTL se lient fortement aux deux récepteurs clés de la réponse T que sont les récepteurs HLA-A2 appartenant au système majeur d'histocompatibilité (appelé MHC de classe I) et le récepteur T cytotoxique (TCR). Les épitopes choisis ont tous une forte liaison au récepteur HLA-A2 puis ils sont modifiés chimiquement pour obtenir pour certains une plus forte liaison via à vis de HLA-A2 (ils sont alors appelés « fixed anchors »).

Certains sont modifiés chimiquement pour une affinité accrue au récepteur TCR (ils s'appellent alors « heteroclitic »).

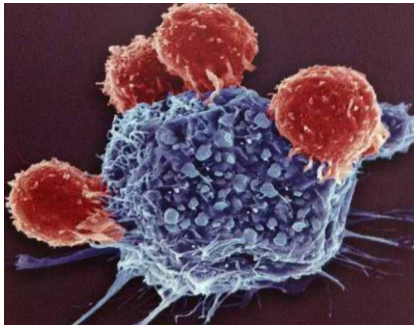
Cet ensemble combiné, avec des natures d'épitopes différentes, induit une réponse T cytotoxique synergique forte et durable à tous les antigènes tumoraux présentés. Cette combinaison originale contourne ainsi les phénomènes de tolérance immune

qui bloquent la réponse T spécifique. La combinaison de ces peptides évite une immuno-dominance, c'est-à-dire une réponse limitée à un ou deux des peptides, ce qui est la règle observée en général dans les combinaisons de plusieurs peptides.

Le savoir-faire de cette combinaison porte sur l'association dans une même formulation de ces peptides différents dans la même préparation injectable par voie sous cutanée.

Le mode d'action T cytotoxique :

Des cellules cytotoxiques (lymphocytes T spécifiques) sont générées par OSE-2101 (contenant 9 épitopes CTL optimisés contre les 5 antigènes tumoraux et un épitope HTL stimulant les T helper ou auxiliaire). Ces cellules T cytotoxiques programmées pour tuer attaquent une cellule cancéreuse. Elles sont capables de détruire, si cette cellule cancéreuse exprime les antigènes tumoraux et les récepteurs HLA-A2 que les lymphocytes T cytotoxiques peuvent reconnaître via leurs récepteurs clés. La réponse est **spécifique**, il n'y pas d'effet si la cellule n'exprime pas HLA-A2 et un des antigènes tumoraux visés.



Il a été démontré dans les essais en préclinique que tous les épitopes sélectionnés étaient fortement immunogènes individuellement. Les épitopes optimisés chimiquement pour une affinité accrue aux récepteurs ont démontré une plus forte réponse T cytotoxique. Les cellules T induites par les épitopes analogues chimiques étaient capables de reconnaître également les épitopes naturels dont ces analogues chimiques étaient dérivés.

Les travaux in vivo et in vitro ont tous été menés sur des modèles transgéniques exprimant HLA-A2. La combinaison des épitopes produit une réponse forte, durable et synergique par rapport à un épitope donné seul. La dose utilisée pour chaque épitope entrant dans la combinaison permet d'utiliser une dose 10 fois moindre par rapport à un épitope donné seul.

Les essais de tolérance ont étudié, suivant des schémas d'administration répétée, les réponses immunes et les éventuelles réponses auto-immunes induites. Dans les essais pharmacologiques et toxicologiques, l'immunothérapie testée n'a pas déclenché d'anomalies particulières en dehors de réactions au point d'injection. Les manifestations auto-immunes d'hyperactivation de la réponse immune cellulaire qui étaient recherchées n'ont pas été détectées.

L'ensemble des résultats a été régulièrement présenté tout au long des étapes du développement à l'agence américaine FDA, dans le cadre d'un dossier d'IND (Investigational New Drug Application) qui est revu et suivi par l'agence réglementaire américaine à chaque étape.

Les essais cliniques réalisés :

Deux essais de phase 1 / 2 :

En cancérologie, des essais de phase 1 chez le volontaire ne sont pas possibles, les essais de phase 1 / 2 déterminent à la fois la tolérance et le niveau de réponse pharmacologique pour une dose et un rythme d'administration donné. Ces essais permettent de mesurer la réponse recherchée et la sécurité d'un traitement pour un schéma thérapeutique défini dans cette phase, et qui sera par la suite celui utilisés dans les autres phases du développement (la phase 2 et la phase 3).

Ces deux essais de phase 1 / 2 ont été menés dans des cancers peu agressifs exprimant HLA-A2 positivement. L'objectif était de mesurer tout d'abord la tolérance du produit administré par injections sous cutanées répétées (5mg/ peptide/ dose) avec 6 injections espacées de 3 semaines. Le critère d'efficacité du traitement recherché était également de quantifier et d'apprécier la réponse T cytotoxique spécifique induite vis-à-vis des épitopes naturels et également vis-à-vis des épitopes optimisés chimiquement modifiés. Cette réponse T a été mesurée par un test de mesure validé appelé test Elispot IFN- γ (pour enzyme-linked immunosorbent spot assay). L'Elispot évalue la réponse T cytotoxique par la mesure de l'Interféron gamma

produit par les cellules T cytotoxiques induites à partir des cellules sanguines du malade prélevées puis remises en présence des peptides.

La première étude de phase 1 / 2 a été menée aux Etats-Unis chez des patients HLA-A2 positifs atteints d'un cancer du poumon à un stade précoce IIB et IIIA (NCT00054899). 10 patients ont été inclus, 6 patients ont complété le traitement de 6 doses à 3 semaines d'intervalle.

Le deuxième essai de phase 1 / 2 a été mené aux Etats-Unis chez des patients HLA-A2 positifs présentant un cancer du côlon à un stade III (NCT00054912). 14 patients ont été inclus et 10 patients ont complété le traitement de 6 doses à 3 semaines d'intervalle.

Les 24 patients entrés dans ces deux essais avaient tous un test sérologique HLA-A2 positif (test sanguin avec analyse des sous -type HLA-A2) et ils ont reçu au moins une dose du traitement.

Ces 24 patients ont été évalués sur le plan de la tolérance. L'effet secondaire le plus fréquemment observé était une réaction locale au site d'injection, allant jusqu'à une induration. Un seul patient sur 24 a eu une réaction générale de type réaction immunologique systémique (avec une fièvre, des douleurs, un essoufflement à la deuxième injection). L'ensemble de ces effets secondaires a disparu en 24 heures chez ce patient.

La réponse immune T cytotoxique positive a été mesurée chez les 16 patients qui avaient reçu 6 injections, La réponse T cytotoxique était définie dans le protocole par une réponse positive spécifique vis-à-vis d'au moins un épitope. Un résultat pour un épitope donné était considéré comme positif s'il se situait au-delà de deux déviations standard dans un test d'Elispot. 93 % de cette population a répondu positivement (15 sur 16 patients). Le patient qui n'a pas répondu avait un sous type HLA-A2 particulier, considéré comme un moins bon répondeur sur le plan de l'immunogénicité (sous type HLA-A*0207). 8 sur 15 patients ont répondu à plus de 5 épitopes et en moyenne chaque patient a induit une réponse T cytotoxique contre 4 épitopes.

Le schéma et les doses ont été validés. Ce schéma thérapeutique a été par la suite utilisé pour l'essai de phase 2 avec une première période d'induction durant les 6 premières injections (espacées de 3 semaines) suivie d'une période de consolidation de la réponse au travers une injection sous cutanée tous les 2 à 3 mois.

Ce mode d'administration sera celui également utilisé en phase 3 dans le cancer du poumon et pour les autres essais en phase 2 dans d'autres cancers d'intérêt.

Essai clinique de phase 2 :

Cancer du poumon stade IIIB et IV: traitement proposé après échec d'au moins une première ligne

Un essai de phase 2 en ouvert en multicentrique (plusieurs centres d'oncologie recrutant les patients) a été réalisé aux Etats-Unis utilisant la dose et le schéma d'administration multiple d'OSE-2101 défini dans les essais de phase 1 / 2.

Méthodes

Les patients devaient présenter un cancer du poumon avancé en stade IIIB invasif et IV métastatique, confirmé histologiquement de type non à petites cellules, NSCLC. Ils donnaient leur consentement à rentrer dans l'essai si un test sanguin était positif pour HLA-A2 (test sérologique) (NCT00104780).

Les patients HLA-A2 négatifs répondant aux mêmes critères d'inclusion et d'exclusion servaient de groupe d'observation.

Les premiers résultats ont été publiés en 2008 (Journal of Clinical Oncology).

L'étude a été menée pour évaluer la tolérance, l'efficacité (réponse tumorale et survie) et l'immunogénicité T cytotoxique du produit. Chez les patients HLA-A2 positifs, le produit était administré par voie sous cutanée toutes les 3 semaines pour les 6 premières injections puis tous les 2 / 3 mois la première année. Un amendement a été déposé pour pouvoir traiter ces patients une deuxième année, avec une injection tous les 3 mois, pour un total de 13 injections sous cutanées.

Le suivi a eu lieu tous les 3 mois jusqu'à la 3ème année puis annuellement jusqu'à l'année 5. La tumeur était évaluée au début du traitement en semaine 9 et 18 puis lors des mois 6, 9 et 12.

Une leucaphérèse était prévue (technique qui consiste à séparer et à extraire, à l'aide d'une machine spéciale appelée appareil d'aphérèse, des globules blancs dans un prélèvement sanguin qui sera analysé pour la réponse T, le sang restant est ensuite transfusé au malade) avant le début de traitement, en semaine 9 et 18 pour mesurer la réponse immune T cytotoxique suivant la méthode de l'Elispot. Les bilans biologiques de la fonction de différents organes, permettaient d'évaluer la tolérance biologique et une éventuelle réponse auto immune.

La réponse tumorale était évaluée suivant les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor).

Les patients HLA-A2 positifs entrant dans l'essai et traité par l'immunothérapie devaient avoir un état général mesuré suivant un indice de 0 à 1 (ECOG Eastern Cooperative Oncology Group performance status) et des mesures biologiques sans signes de gravité.

Un second groupe de patients présentant un test HLA-A2 négatif étaient identifiés lors de la sélection des patients (screening), suivant les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion, ils n'étaient pas traités par l'immunothérapie, constituant ainsi un groupe d'observation. Les informations disponibles pour ces patients par la suite étaient essentiellement la survie, renseignée par l'index de sécurité sociale répertoriant les décès.

La survie était analysée suivant les méthodes habituelles (Kaplan Meier). La progression était mesurée à partir de l'entrée dans l'essai jusqu'à une date de progression ou de décès.

La réponse T cytotoxique était mesurée à partir de cellules du sang des malades recueillies et stimulées par les épitopes (optimisés ou naturels). Après 10 jours de culture, ces cellules étaient mesurées pour leur réponse en matière de libération d'interféron gamma sur 18 heures via un test Elispot mesurant la réponse T cytotoxique. Une corrélation entre les réponses immunes positives vis à vis des différents épitopes et la survie observée était recherchée comme élément pharmacologique d'intérêt pour une combinaison multi-épitopes.

Résultats :

135 patients sont entrés dans cet essai ; 64 patients étaient HLA-A2 positifs ; 72 patients étaient HLA-A2 négatifs avec une information disponible uniquement sur la survie à un an pour ce groupe d'observation.

Les 64 patients HLA-A2 positifs étaient traités avec au moins une dose d'OSE-2101. Ils représentaient la population globale (en Intention de Traitement) et cette population était analysée également pour la tolérance du produit.

4 patients sont sortis d'essais pour un effet secondaire (6%).

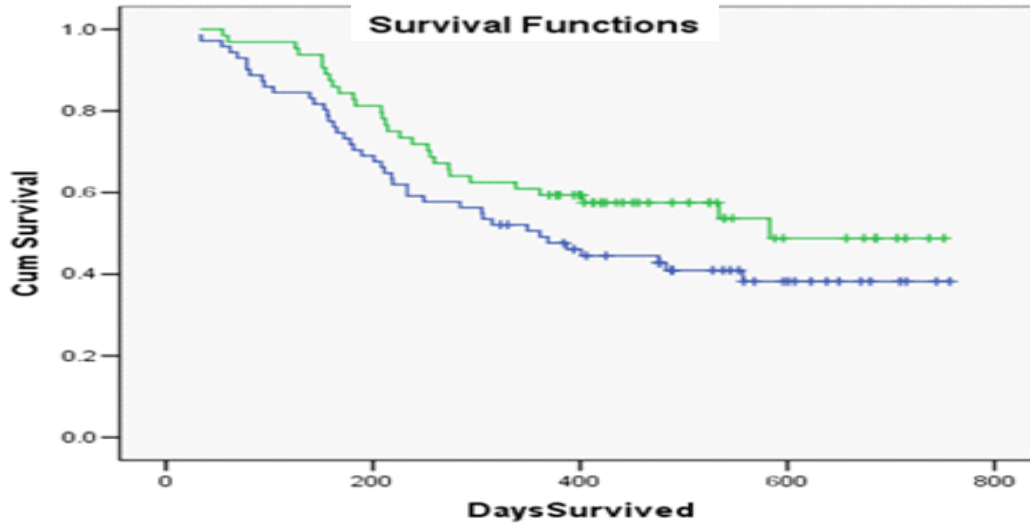
Les caractéristiques de ces 64 patients étaient les suivantes : un âge médian de 64 ans, des patients masculins en majorité pour 55%, les patients caucasiens représentaient 83 % de la population ; les afro- américains 9 % et les patients asiatiques 8 %.

Une large majorité des patients était à un stade métastatique à l'inclusion (67% des patients). Ils avaient reçu au moins une première ligne de traitement antérieure pour 31% des patients ; deux lignes antérieures pour 28 % et 3 lignes thérapeutiques et plus (jusqu'à 6 lignes thérapeutiques) pour 37,5% des patients. 92 % avait reçu une thérapie antérieure à base de platine et 34% avait reçu une thérapie ciblée antérieure (gefitinib ou erlotinib).

Le groupe des 72 patients HLA-A2 négatif était similaire en ce qui concerne la démographie avec un âge médian de 65 ans, les patients masculins représentaient 51% de la population, les patients caucasiens représentaient 79 % de la population. Un patient de ce groupe témoin était perdu de vue.

Survie

La survie médiane était de 17,3 mois dans le groupe traité par OSE-2101. Elle était de 12 mois dans le groupe HLA-A2-négatif non-traité par l'immunothérapie (groupe d'observation recevant un traitement standard). Le taux de survie à un an était de 59 % dans le groupe traité HLA-A2 positif comparé à 49 % dans le groupe HLA-A2 négatif. Les taux de survie à deux ans et à trois ans pour le groupe recevant l'immunothérapie étaient de 39% et 27 %. A 4 ans, le taux de survie à long terme était maintenu pour 25 % des patients (voir courbe).



Vert = HLA-A2 Positif : traités par OSE-2101 (n= 64- 29 décès)

Bleu = HLA-A2 Négatif : Groupe contrôle (n =71 - 42 décès)

Taux de survie à 1 an: $p = 0.063$

59% de survie (Patients HLA -A2 Positif traités)

49% de survie (Groupe HLA- A2 Négatif contrôle)

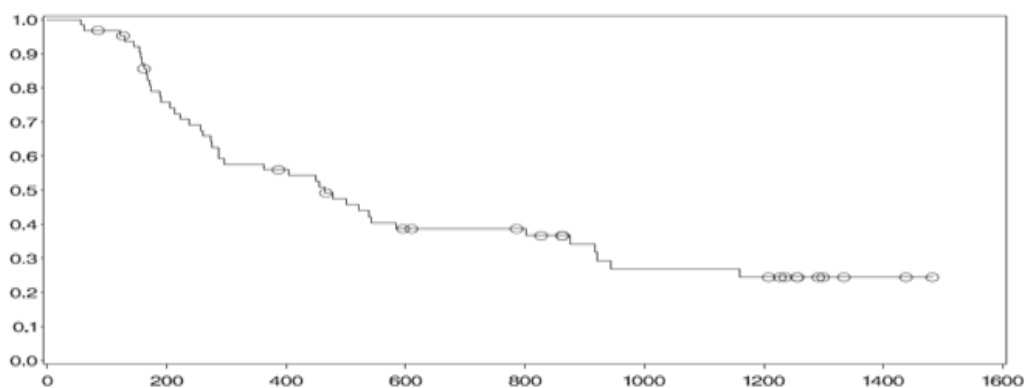
Médiane de survie (jours) : $p = 0.086$:

17,3 mois (groupe HLA- A2 positifs traités)

12 mois (groupe HLA- A2 négatif contrôle)

Figure 2 Courbe de survie à long terme

Courbe de survie à long terme : 25 % des patients présents à 4 ans



La courbe de survie long terme est d'autant plus intéressante que les patients inclus étaient en majorité à un stade métastatique et lourdement prétraités antérieurement.

Evaluation de la réponse tumorale :

Parmi les 64 patients traités par OSE-2101, un patient a présenté une réponse complète et un patient a présenté une réponse partielle. Une stabilisation de 3 mois et plus a été constaté pour 55 patients. La stabilisation de la réponse tumorale était observée pour 89% de la population.

Réponse immune T cytotoxique et survie :

Cette analyse a pu être réalisée pour 33 patients acceptant une leucaphérèse.

Tous les épitopes sont immunogènes sauf chez un patient. 5 épitopes ont montré des fortes réponses avec des réponses croisées avec les épitopes naturels. Pour ces 5 épitopes donnant les plus fortes réponses (CEA24, CEA605, HER2.369, MAGE2.157 and MAGE3.112), 91% des patients présentent au moins une réponse à un épitope. 64 % des patients répondent à 3 épitopes et plus.

La corrélation entre la survie et le nombre de réponses aux épitopes a été significativement établie (test de log Rank). Une survie plus longue était significativement corrélée avec le nombre de réponses positives aux différents épitopes ($p < 0.001$).

- De 0 à 1 épitope: 406 ± 58 jours de survie
- De 2 à 3 épitopes: 778 ± 72 jours de survie
- De 4 à 5 épitopes: 875 ± 67 jours de survie

La réponse T cytotoxique est durable et est persistante à 12 mois (pour les 3 patients sur 4 qui ont pu être analysés à 12 mois).

La tolérance s'est révélée satisfaisante avec essentiellement une réaction locale ou une douleur au site d'injection.

En résumé :

La différence de survie observée dans cet essai de phase 2 pour OSE-2101, une immunothérapie multi-épitopes, est de 5 mois (17, 3 mois versus 12 mois dans le groupe HLA A2 négatif qui constitue le groupe d'observation parallèle). Le taux de survie observé à un an est de 59 % dans le groupe traité versus 49% pour le groupe HLA-A2 négatif. Cette différence d'efficacité en faveur du traitement à l'étude bien que non significative est très intéressante car le groupe contrôle HLA-A2 négatif présente un meilleur pronostic en matière de survie. Ce groupe contrôle dessert la complète évaluation du groupe traité par OSE-2101 du fait de ce biais pronostique en sa faveur (le groupe contrôle a des résultats de survie de 12 mois qui sont plus élevés que ceux constatés avec les traitements enregistrés en deuxième ligne en général inférieurs à 8 mois). Les résultats observés permettent cependant une comparaison pertinente des deux groupes à un an.

La médiane de survie de 17 mois atteinte par le groupe OSE-2101 est particulièrement importante au regard la population entrant dans cet essai à un stade métastatique pour 67 % des patients. Cette population est, de plus, antérieurement lourdement prétraitée par différentes lignes thérapeutiques. 65 % des patients ont reçu plus de deux lignes et 92 % ont reçu au moins une chimiothérapie à base de platine.

Actuellement, la survie médiane pour les traitements enregistrés en deuxième ligne (docetaxel, pemetrexed and erlotinib) est de 5 à 8 mois et le taux de survie à un an est de 33%. Opdivo® dans le traitement des cancers NSCLC épidermoïdes a obtenu une survie médiane de 9 mois.

Avec Tedopi® une réponse immune T (mesurée en Elispot) pour au moins un épitope est observée chez 91% de cette population à un stade le plus souvent métastatique. La réponse immune est positive pour 3 épitopes chez 64 % de la population.

La survie observée est corrélée significativement ($p < 0.001$) avec un taux élevé de réponse aux différents épitopes. La survie à long terme observée à 4 ans s'accompagne d'un profil de tolérance favorable.

(M. Barve et al JCO 2008 - J. Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abst 8057) (Janus et al 2012)

6.2.6.4 Tedopi® OSE-2101 : l'essai pivot de phase 3 international

Protocole de phase 3

En Juin 2013, la société a reçu un avis favorable pour le protocole de phase 3. Cet avis fait suite à la réunion de fin de Phase 2 et de pré-Phase 3 avec l'agence américaine du médicament (FDA). La société a également reçu un avis scientifique positif concordant sur ce protocole venant de l'agence européenne des médicaments (EMA). Il est important pour la Société de valider un plan de développement international, avec un protocole de phase 3 commun aux Etats-Unis et en Europe.

OSE-2101 (nom de marque Tedopi®) est proposé comme traitement du cancer du poumon « non à petites cellules » à un stade avancé (NSCLC) chez les patients HLA-A2 positifs. Ce traitement sera évalué en deuxième ligne, pour des patients pour lesquels un traitement de première ligne n'a pas été efficace.

OSE Pharma ne prévoit pas de démarrer le recrutement de son étude pivot de Phase 3 avant le début du second semestre 2015 ; les résultats sont attendus en 2018 en fonction du recrutement, de la survie et de la tolérance observée.

L'essai pivot de Phase 3 portera sur des patients atteints d'un cancer invasif de stade IIIb ou des patients atteints d'un cancer NSCLC métastatique de stade IV, qui expriment le récepteur HLA-A2 (45% de la population atteinte de NSCLC), récepteur clé de la réponse cytotoxique.

L'étude prévoit 500 patients aux Etats-Unis et en Europe ; elle comparera OSE-2101 aux standards thérapeutiques actuels (docetaxel ou pemetrexed). Ces deux agents chimiothérapeutiques sont les traitements de référence en seconde ligne pour cette population de patients.

Le critère d'évaluation principal de l'essai est la survie globale.

Les critères d'évaluation secondaires de l'étude comprennent la survie sans progression de la maladie (PFS), la qualité de vie, le taux de réponse global (ORR) et la sécurité. Tous ces paramètres clés de l'essai pivot de Phase 3 ont été revus avec la FDA et l'EMA.

Dans le cancer du poumon, il existe un important besoin médical pour un traitement bien toléré, prolongeant la survie globale des patients et améliorant la survie sans progression de la maladie.

Pour le lancement de l'étude de Phase 3 d'OSE-2101, la logistique d'essai clinique et les éléments de la fabrication des lots industriels prévus seront nécessaires à la mise en route des essais thérapeutiques.

6.2.7 Deuxième application clinique : OSE-2101 en phase 2 dans un cancer à fort besoin thérapeutique

La société prévoit un essai de phase 2, dont le choix définitif de l'indication n'est pas encore définitivement arrêté aujourd'hui.

Il s'agit d'un cancer d'intérêt pour OSE-2101 avec les critères suivants :

- Un cancer ou le besoin médical est fort ;
- Un cancer ou le rôle de HLA-A2 dans les défaillances de l'immunosurveillance est établi ;
- Un cancer ou les 5 antigènes tumoraux visés se retrouvent exprimés à un stade avancé.

La possibilité de tester OSE- 2101 utilisé seul ou combiné à un checkpoint inhibiteur sera systématiquement explorée.

Un groupe de travail avec des experts immunologiques et cliniques permettra de définir cette deuxième priorité et de mettre au point le protocole de phase 2.

En parallèle la production du produit fini intégrera les traitements nécessaires à cet essai. Il n'est pas prévu de commencer cet essai thérapeutique avant le quatrième trimestre 2015.

Deux exemples sont donnés ci-dessous :

Le cancer de l'ovaire

Diagnostiqué chez 238 719 femmes par an mondialement (Globocan 2012), c'est le 6ème cancer chez les femmes. Le nombre de décès annuel est de 151 905.

En Europe son incidence est de 44 500 patients et la mortalité est de 30 079, aux Etats-Unis l'incidence est de 20 874 patients et la mortalité est de 15 377 en Chine, l'incidence est de 34 575 patients et la mortalité est de 14 671.

Ce cancer est la cause principale de mortalité parmi les cancers gynécologiques, Pour les patients à un stade métastatique, la survie à 5 ans est de 15 à 26 mois et de 20% à 5 ans. Malgré les progrès réalisés, la récurrence et la résistance aux thérapies sont la règle et quand ces phénomènes apparaissent, le cancer devient difficilement curable (Barnejee et al, 2013). Ces cancers sont diagnostiqués tardivement (75%). Ils se présentent à un stade invasif.

Il existe localement dans les stades avancés de ce cancer une dérégulation du système HLA-A2 dans les lésions cancéreuses ovariennes, associée à un mauvais pronostic et une survie limitée (Anderson 2012).

Ceci ouvre la voie à une immunothérapie T spécifique pour les stades avancés.

HLA-A2 représentent 45% de cette population, des défauts de la fonction HLA-A2 sont connus, ils ont été associés à des oncogènes et à une augmentation des antigènes tumoraux (Gamzatova Z et al. 2007).

Le cancer de l'ovaire est en majorité d'origine épithéliale. Pour les femmes avec un cancer ovarien en rechute ou en récurrence dont le pronostic est compromis, la qualité de vie demeure un des objectifs des traitements proposés. Une thérapie à base

de platine sur une tumeur qui est restée sensible peut être retraitée par le même traitement, en revanche d'autres thérapies s'imposent en cas de résistance au platine.

Selon les nouvelles perspectives possibles pour ce cancer (Banerjee S- 2013) les thérapies ciblées qui visent des anomalies moléculaires comme VEGF, PARP, sont en développement clinique dans les tumeurs de haut grade, le problème clé de la résistance n'est pour l'instant pas résolu.

Vynfinit® vintafolide, un nouveau folate lié à un agent alcaloïde n'a pas été enregistré, l'essai ayant été arrêté pour insuffisance d'efficacité.

Les stades du cancer de l'ovaire :

Le cancer est classé dans l'un des 4 stades définis par la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO). Ces stades sont numérotés de I à IV.

Chaque stade est décomposé en plusieurs sous-parties (A, B et C), qui apportent des précisions sur l'étendue du cancer.

Les stades I et II sont considérés comme précoces :

- Stades I - Le cancer est limité aux ovaires

- stade IA - Le cancer est limité à un seul ovaire et reste contenu à l'intérieur.
- stade IB - Le cancer atteint les deux ovaires et reste contenu à l'intérieur.
- stade IC - Le cancer touche un ou les deux ovaires, mais la tumeur peut avoir traversé la capsule ovarienne ou s'être propagée à la surface de l'ovaire. On retrouve des cellules cancéreuses dans le liquide de l'abdomen.

- Stades II - La tumeur s'est étendue localement, aux organes du bassin (organes pelviens : l'utérus, les trompes de Fallope, la vessie...).

- stade IIA - La tumeur s'est propagée à l'utérus ou aux trompes de Fallope. On ne retrouve pas de cellules cancéreuses dans l'abdomen.
- stade IIB - La tumeur s'est propagée à d'autres organes pelviens (vessie, rectum...). On ne retrouve pas de cellules cancéreuses dans l'abdomen.
- stade IIC - La tumeur s'est propagée aux organes pelviens (comme pour les stades IIA ou IIB) ET on retrouve des cellules cancéreuses dans le liquide abdominal.

Les stades III et IV sont des formes avancées du cancer de l'ovaire :

- Stades III - La tumeur s'est étendue au péritoine ou aux ganglions lymphatiques situés dans le bassin (ganglions pelviens). On parle de métastases régionales.

- stade IIIA - Des métastases microscopiques sont découvertes sur le péritoine, lors de l'analyse au microscope réalisée après la chirurgie ou après une biopsie.
- stade IIIB - Les métastases du péritoine mesurent jusqu'à 2 centimètres, mais aucun ganglion pelvien n'est atteint.
- stade IIIC - Certaines métastases du péritoine mesurent plus de 2 cm et/ou le cancer s'est propagé aux ganglions pelviens.

- Stade IV - Le cancer s'est propagé vers des organes éloignés : la plèvre (enveloppe des poumons), le foie sous forme de métastases à distance.

Il existe trois grades histologiques, numérotés de 1 à 3, le grade 3 correspond aux tumeurs les plus agressives qui se développent rapidement et présentent un risque élevé de se disséminer dans d'autres parties du corps.

Le grade du cancer de l'ovaire est déterminant pour le choix d'un traitement complémentaire après la chirurgie, en particulier lorsque le cancer est découvert à un stade précoce.

Les traitements :

- La chirurgie est le traitement principal du cancer de l'ovaire et peut être le seul traitement nécessaire si le cancer est détecté à un stade précoce et qu'il paraît peu agressif :

- Une chimiothérapie est souvent administrée après la chirurgie, pour éliminer d'éventuelles cellules cancéreuses restantes et réduire le risque de récurrence.

- Dans certains cas, la chimiothérapie peut être réalisée avant la chirurgie, pour réduire la taille de la tumeur et faciliter l'opération.

- Lorsque le cancer est découvert à un stade très avancé, la chimiothérapie peut être le seul traitement utilisé.

Le choix des traitements est réalisé en fonction du stade et du grade du cancer, c'est-à-dire de son étendue et de son degré d'agressivité.

Stade IA et IB de grade 1 : le cancer est limité aux ovaires et n'est pas agressif.

La chirurgie est le seul traitement recommandé. Elle consiste à retirer les ovaires, les trompes de Fallope et l'utérus.

Stade IA et IB de grade 2 : le cancer est limité aux ovaires et peu agressif

La chirurgie est le traitement principal.

Stade IA et IB de grade 3 et stade IC : le cancer est limité aux ovaires et est agressif

Le traitement comprend une chirurgie, suivie d'une chimiothérapie.

Stades II, quel que soit le grade : le cancer s'est étendu localement, aux organes du bassin

Le traitement comprend une chirurgie, suivie d'une chimiothérapie.

Stades IIIA et IIIB : le cancer s'est étendu au péritoine, sous forme de métastases de moins de deux cm de diamètre. Le traitement comprend une chirurgie, suivie d'une chimiothérapie.

Stade IIIC : le cancer s'est étendu au péritoine, sous forme de métastases de plus de deux cm de diamètre ou aux ganglions pelviens

Le traitement comprend une chirurgie suivie ou éventuellement précédée d'une chimiothérapie.

Une chimiothérapie intrapéritonéale peut être discutée : elle consiste à injecter les médicaments de chimiothérapie directement dans la cavité abdominale, au cours d'une chirurgie.

Lorsque le cancer s'est étendu au-delà du péritoine (foie, poumons), la chimiothérapie est le traitement principal. La chirurgie n'est pas systématique.

Le cancer du sein triple négatif

Le cancer triple négatif représente entre 15 à 25 % des cancers du sein.

En Europe l'incidence globale (nombre de nouveaux cas par an) des cancers du sein est de 367 000 personnes, elle est de 233 000 aux Etats-Unis et de 183 000 patientes en Chine.

Le cancer du sein triple négatif (nommé TNBC triple negative breast cancer en anglais) a été ainsi nommé parce que les résultats d'analyses des cellules cancéreuses sont négatifs pour 3 marqueurs différents : 2 récepteurs hormonaux (récepteurs d'œstrogènes (ER) et récepteurs de progestérone (PR) une surexpression de la protéine HER2 un antigène tumoral visé par OSE- 2101. Puisque les résultats d'analyses de ces 3 récepteurs sont négatifs en présence de cette tumeur, les traitements standards du cancer du sein, comme l'hormonothérapie et le trastuzumab (Herceptin), ne peuvent pas être employés pour ce type de cancer du sein. Les tumeurs « triple négatif » sont le plus souvent des carcinomes canalaux infiltrants, mais le carcinome canalaire in situ peut aussi être triple négatif. Les femmes âgées de moins de 40 ans et les femmes d'origine africaine ou asiatique risquent davantage d'être atteintes d'un cancer du sein triple négatif ou de type basal. Les femmes présentant des mutations du gène BRCA1 sont plus à risque de développer un cancer du sein de type basal qui est également triple négatif. Le cancer du sein triple négatif et le cancer du sein de type basal diffèrent également des autres types de cancer du sein.

La plupart sont des tumeurs agressives de haut grade. Beaucoup sont diagnostiqués à un stade avancé, c'est-à-dire que le cancer s'est déjà propagé aux ganglions lymphatiques ou à d'autres organes. Ces tumeurs se propagent (métastases) ou récidivent au cerveau ou au poumon plus souvent que ne le font d'autres types de cancer du sein, qui forment souvent des métastases aux os ou au foie. Le cancer triple négatif et le cancer de type basal réagissent souvent bien à la chimiothérapie au départ, mais ils ont tendance à récidiver rapidement après le traitement. Ces cancers du sein récidivent habituellement au cours de 5 premières années qui suivent le traitement. Le pronostic des cancers du sein triple négatif ou de type basal est moins favorable que celui d'autres types de cancer du sein.

L'expression de HLA-A2 est un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein en particulier pour deux sous type agressifs : le cancer triple négatif ou le cancer où les récepteurs d'œstrogènes (ER) et les récepteurs de progestérone (PR) sont négatifs (Clifton- 2009).

Traitement

Les options de traitement du cancer du sein triple négatif et du cancer du sein de type basal ressemblent à celles choisies pour d'autres types de cancer du sein et peuvent comporter les suivantes : chirurgie, radiothérapie externe, chimiothérapie (associations contenant des anthracyclines, associations contenant des taxanes). Les médicaments à base de platine peuvent être plus efficaces contre les cancers triple négatif ou de type basal.

En résumé, les patients cancéreux HLA-A2 positifs présentent un facteur de mauvais pronostic à un stade avancé pour plusieurs cancers (Rolland 2007) et représentent des applications cliniques potentielles pour la technologie Memopi® :

- **Le cancer du sein HLA-A2+ avec un sous type agressif (double négatif ou triple négatif) (Clifton 2009)**
- **Le cancer colorectal HLA-A2+ a un grade histologique plus sévère plus fréquent (grade 3 27.8% versus 13.9%) (Kiewe 2008).**

- Le cancers viro-induits HLA A2 + comme les cancers de la vulve, du col de l'utérus, du nasopharynx (Davidson 2003) (Montoya 1998) (Cabrera 2003)
- Les cancers ovariens et prostatiques HLA-A2+ est un facteur de mauvais pronostic à un stade avancé (Gamzatova 2006 ova 2006 Masucci 2010)
- Les cancers de l'ovaire au stade III-IV ont des anomalies locales du système HLA-A2 (Andersson 2008).

6.2.8 Les équipes de management et les expertises internationales opérationnelles rassemblées

6.2.8.1 Des équipes de premier plan avec une expérience commune internationale

A la date du Document de Référence, la société réunit 15 personnes dont deux collaborateurs internes. Elle a fédéré 13 collaborateurs externes ayant tous une grande séniorité et une expertise internationale dans le management du développement de médicaments innovants.

Le savoir-faire présent dans la société et ses consultants dédiés permet de mener à bien les programmes définis. Les relations de confiance tissées avec ces collaborateurs, tous choisis pour leur expertise et leurs capacités managériales, sont établies depuis de longues années avec le management de la société dans le cadre de collaborations antérieures professionnelles en R&D.

Une équipe de management aux profils complémentaires

Emile Loria, président du conseil d'administration, non exécutif, Médecin, oncologie, ancien président et Directeur général d'Epimmune (2001 -2006, San Diego- entreprise cotée au Nasdaq), il a développé le produit OSE-2101 (appelé précédemment EP-2101) de la recherche à l'entrée en phase 2. Il a acquis OSE-2101 et tous les actifs concernant les épitopes auprès de la société Takeda en 2011- 2012 au travers une société Suisse OPI sa (Genève) contre paiement à la signature, paiements d'étapes tardifs et royalties limitées.

Antérieurement Emile a dirigé des sociétés de Biotechnologie et de conseil et a réalisé de nombreux accords industriels, à la fois dans la Biotechnologie et dans l'industrie Pharmaceutique, avec une expertise internationale en particulier développée dans les activités de « Business développement » (réalisation d'accords pour les sociétés BioAlliance, Epimmune, Biovector, Cygnus, Sanofi, Ciba-Geigy).

Dominique Costantini, Directeur général, Médecin Immunologie Paris V, fondateur et ancien Directeur Général de BioAlliance pharma (1997-2011, Paris, entreprise cotée sur EuroNext).

Elle a conçu, breveté, développé et approuvé au plan international des innovations thérapeutiques dans le domaine de l'oncologie basées sur des systèmes de délivrance. Elle a levé des fonds de 1999 à 2005 et a introduit BioAlliance sur Euronext fin 2005 puis y a levé des fonds en 2007 et 2011. Ces levées de fonds réussies ont été basées sur les étapes de développement de produits mené jusqu'à l'enregistrement et sur des partenariats industriels. 3 produits innovants ont été approuvés: Loramyc® (Europe, Etats-Unis Asie), Setofilm® (Europe), Sitavig® (Europe, Etats-Unis). Livatag® une nanotechnologie anticancéreuse dans le cancer primitif du foie est en phase 3 (EU/ US). Elle a conclu avec Emile Loria (alors consultant de BioAlliance pour les accords et licences), des partenariats industriels internationaux (Europe - Etats-Unis -Chine -Japon - Corée) avec plus de 130M€ de contrats signés et des royalties significatives. BioAlliance Pharma est la seule Biotech Française à avoir enregistré deux produits auprès de la FDA.

Dominique a plus de 20 ans d'expériences dans l'industrie pharmaceutique avec des postes de management au sein de HMR (aujourd'hui Sanofi). Elle a dirigé le développement de médicaments avec des départements de recherche, de développement préclinique et clinique, d'enregistrement et a obtenu le remboursement de produits. Elle a auparavant dirigé les activités médico marketing de mise sur le marché (principaux domaines: Immunologie, Endocrinologie, Asthme, Infectiologie, Oncologie).

Alexis Peyroles, EDHEC et « Executive MBA » de « l'Imperial College » à Londres ; Alexis rejoint OSE Pharma en tant que Directeur Financier en Septembre 2013. Alexis a plus de 15 ans d'expérience de management à l'international, principalement dans le monde de la Santé pour Sanofi au Japon et dans les pays de l'Est où il a géré le contrôle de gestion Pays Baltes puis les activités de licence (Business Développement) sur la zone Europe de l'Est. Il a occupé ensuite au sein de Guerbet le poste de Directeur du contrôle de gestion puis de Directeur Général Amérique du Sud à partir de sa filiale au Brésil où il a géré les opérations commerciales et industrielles.

Au sein d'OSE Pharma, les grandes fonctions scientifiques et les fonctions d'expertises supervisant les dossiers « chimie pharmacie production », les dossiers cliniques et les dossiers réglementaires sont en place avec des experts seniors de premier plan qui assistent la Société dans son développement et coordonnent les opérations dans ces différents champs d'expertises.

La plupart des consultants stratégiques internationaux menant le développement des produits ont travaillé antérieurement de façon étroite avec le management.

Ces experts seniors sont également pour la plupart actionnaires d'OSE Pharma, en dehors des cliniciens impliqués dans les essais cliniques qui sont indépendants.

6.2.8.2 Les experts et consultants internationaux fédérés autour des projets d'OSE Pharma

Conseil scientifique et expertise épitopes

Le Professeur Wolf-Hervé Fridman, médecin, professeur de l'Université Paris Descartes est le directeur du centre de recherche des Cordeliers (Paris). Le grand prix international, « William B. Coley Award », lui a été attribué en 2010 avec Jérôme Galon (Directeur de Recherche à l'Inserm et directeur du laboratoire d'Immunologie et Cancérologie Intégratives du Centre de Recherche des Cordeliers- Paris). Ces chercheurs, ont démontré la corrélation entre une forte concentration de lymphocytes T cytotoxiques et mémoires sur le site de la tumeur et une moindre fréquence de récurrences du cancer ainsi qu'une survie prolongée des malades. Le prix « William B. Coley » récompense les plus grands scientifiques internationaux dans les domaines de l'immunologie fondamentale et de l'immunologie des cancers. Ce prix de renommée mondiale a un comité scientifique composé de prix Nobel et de 29 membres de l'Académie des Sciences des Etats-Unis.

Wolf Hervé Fridman a accepté de présider le conseil scientifique d'OSE Pharma en Novembre 2013 et d'accompagner la société dans ses orientations scientifiques.

Le Professeur Alex Sette, docteur ès Sciences, immunologie, Professeur adjoint de médecine expérimentale à l'institut de recherche Scripps (San Diego- Etats-Unis) est un spécialiste internationalement reconnu des épitopes. Il a une connaissance approfondie de leur identification et des combinaisons de ces immunothérapies en sachant comment les optimiser chimiquement pour une réponse accrue. Il a ainsi défini une base nationale américaine recensant les épitopes d'intérêt pour accélérer le développement de thérapies dans la recherche pour les maladies infectieuses émergentes (à titre d'exemple le "Severe Acute Respiratory Syndrome ou SARS »). Il est impliqué dans les programmes de bio défense. Il est membre des comités de lecture des revues scientifiques suivantes « Immunogenetics, Human Immunology, Current Pharmaceutical Biotechnology, Current Drugs, Tissue Antigens ».

Il a été le directeur scientifique d'Epimmune Inc à San Diego et est actuellement actionnaire et consultant pour OSE Pharma.

John J Nemunaitis est médecin spécialisé en oncologie, hématologie et médecine interne. Actuellement directeur du centre de recherche médicale (Mary Crowley Medical Research Center), il est le directeur du réseau d'oncologie en recherche clinique de phase 1 aux Etats-Unis. Il contribue à 22 journaux médicaux et est impliqué dans 29 livres. Il est l'auteur de 177 articles avec une focalisation sur les cibles moléculaires dans la thérapie anticancéreuse. Le Dr. Nemunaitis est un conseiller du comité de biosécurité de l'Ouest (Western Institutional Biosafety committee) et est un des huit membres du comité de la société savante américaine de thérapie génique (American Society of Gene Therapy).

Il a été impliqué dans la coordination des essais de phase 1/ 2 et de phase 2 concernant OSE-2101.

La société s'appuie également sur les spécialistes d'Epimmune Inc qui ont développé les produits en préclinique et en clinique et qui l'accompagnent pour les questions techniques des dossiers, ces spécialistes sont actuellement actionnaires de la société dans le groupe consultants.

A titre d'exemple:

Mike Nicolaou, docteur ès Sciences, spécialiste des peptides, a acquis une expérience industrielle au sein de la société Epimmune Inc puis au sein d'Amylin pharmaceuticals (San Diego).

John Fikes, docteur ès Sciences, il a une expertise approfondie à des niveaux managériaux de la recherche et du développement dans les domaines de l'oncologie, de l'allergie et de l'immunologie. Il était précédemment Vice-Président du programme Oncologie au sein d'Epimmune.

Glenn Ischioka, docteur ès Sciences, immunologiste, impliqué dans les mises au point et le suivi des réponses immunes T dans les essais thérapeutiques d'OSE-2101. Il était précédemment directeur des programmes d'immunothérapie du cancer au sein d'Epimmune.

Management opérationnel et organisation du développement des produits OSE-2101

Développement « chimie-pharmacie-fabrication » (CMC « Chimie Manufacturing Control »)

Les Walker, docteur ès Sciences, est un consultant d'OSE Pharma dédié à la transposition industrielle de la technologie OSE-2101. Spécialiste des épitopes et des combinaisons chimiques de ces petits peptides, il a été précédemment le directeur du développement industriel pour Epimmune Inc à San Diego.

Jim Carter, docteur ès Sciences, Chimie médicinale, consultant pour l'industrie et la Biotech (spécialisé dans le domaine des principes actifs). Gérant de la société « Regulatory Compliance Initiatives, Inc ».

Jim accompagne les sociétés de recherche et développement dans le suivi interne ou externe des bonnes pratiques de fabrication, dans l'assurance qualité et dans la préparation aux inspections FDA.

Il a acquis une expérience industrielle au sein de Johnson & Johnson (J&J) et Janssen et a été le directeur du développement des produits au sein de Boehringer Mannheim Pharmaceuticals (Maryland).

Jean Pascal Conduzorgues, Pharmacien, faisant fonction de Directeur pharmaceutique, il a acquis une large expérience de « QP » ou « qualified person », un rôle de responsabilité pharmaceutique requis pour les médicaments en Europe. Il est fondateur, dirigeant et pharmacien responsable de CRID Pharma, à Montpellier, qu'il a dirigé pendant 20 ans. C'est un établissement pharmaceutique prestataire de services spécialisé dans le développement pharmaceutique (formulation, développement analytique, validation de processus industriels, études de stabilité ICH, contrôle qualité et rédaction pharmaceutique) et dans le management des médicaments pour essais cliniques. Il a fusionné CRID Pharma en 2011 avec Avogadro pour créer Amatsi, un groupe de 175 personnes établi en France et aux Etats-Unis avec l'ensemble des services associés au développement de médicament. Le groupe Amatsi appartient aujourd'hui au Groupama Private Equity. Jean-Pascal Conduzorgues, a depuis 2013 sa propre société de conseils Ibero où il assure la réflexion pharmaceutique de sociétés de Biotechnologie qu'il choisit d'accompagner comme actionnaire et comme consultant comme c'est le cas pour OSE Pharma.

Développement Clinique

Dr Rémy de France, Médecin oncologue Paris VI, spécialiste en médecine interne et hépatologie, faisant fonction de directeur médical de la société OSE Pharma, en tant que consultant indépendant pour la stratégie et les opérations médicales.

Précédemment Directeur médical oncologie pour le groupe Pfizer, France. Directeur médical dans le domaine de la cancérologie et de l'infectieux pour Astra Zeneca, Directeur des essais cliniques pour Zeneca, responsable du développement clinique France et Italie pour Servier. Impliqué dans le développement international de nombreux produits de cancérologie comme le Bicalutamide (AstraZeneca) le Sunitinib (Pfizer) le Gefitinib (AstraZeneca) le Crizotinib (Pfizer) récemment enregistré.

Jean - Christophe Lemarié, Biostatisticien, spécialisé dans les bio- statistiques des essais thérapeutiques, Directeur des statistiques au sein d'Effi- Stat, une société de consultants indépendants pour les bio- statistiques des essais thérapeutiques. Précédemment Directeur des Biostatistiques et du « data management » (ou exploitations des données) au sein d'Aventis, de Hoechst Marion Roussel et de Hoechst.

Doreen Wood, Maîtrise de sciences Chimie (University of St Andrews- Royaume Uni) ; diplôme de recherche clinique approfondi (« Master of Clinical Sciences- UWIST Cardiff »)

Pilotage du développement de médicaments de l'étape préclinique jusqu'à l'approbation réglementaire. Expériences réussies antérieures aux Etats-Unis, en Europe, en Asie au sein d'Ipsen, elle a été responsable de la stratégie Somatuline®. Au Japon et aux Etats-Unis, elle a réalisé des dossiers de médicament et également des dossiers de dispositifs combinés. Antérieurement elle a été Directeur de projets de développement dans des sociétés de biotechnologie et des sociétés pharmaceutiques au sein de Prostrakan, Cantab, Vanguard Medica, Roche, Cyanamid, Roussel Uclaf.

Affaires réglementaires

Alain Chatelin, Médecin Pneumologue est le représentant d'OSE Pharma auprès de l'agence européenne l'EMA en Europe, il est en particulier impliqué dans les demandes de statut orphelin et les avis scientifiques des agences. Il dirige depuis 2001 une société de conseils, Altius pharma, spécialisée dans les affaires médicales et réglementaires. Il a acquis l'expérience internationale du développement et de l'enregistrement de produits au sein du groupe Hoechst Marion Roussel et du groupe Ciba devenu Novartis.

Jim Carter voir plus haut développement CMC, est le représentant officiel de la société OSE Pharma auprès de la FDA aux Etats-Unis.

Organisation et externalisation du développement

Les étapes de fabrication de médicament et les essais précliniques et cliniques sont tous menés au travers d'organisations spécifiques sous contrat externalisées. Les organismes sélectionnés ont une assurance de qualité (organismes sous contrat ou CRO ou « Contract Research Organisations ») qui garantit l'exécution des tâches confiées suivant les critères de bonnes pratiques réglementées. Ces bonnes pratiques, BPF Bonnes Pratiques de Fabrication ; BPL Bonnes Pratiques de Laboratoires ; BPC Bonnes pratiques cliniques, sont toutes encadrées par une réglementation internationale et par des normes régulièrement actualisées. Ces organismes sous contrat sont de plus régulièrement inspectés par les agences

d'enregistrement et audités par les sociétés pharmaceutiques qui les choisissent en fonction des contraintes de leurs produits.

Tous les collaborateurs externes ou internes d'OSE Pharma sont titulaires de diplômes d'études supérieures de 2ème ou 3ème cycle, 80 % ont un troisième cycle (8 docteurs ès Sciences, 3 médecins et un pharmacien) couvrant la totalité des secteurs et des compétences nécessaires pour donner à la société les moyens d'accomplir ses missions en fonction des besoins et du calendrier du développement des projets.

Cette organisation est d'emblée opérationnelle et a été mobilisée avec succès dans les rencontres avec les deux agences réglementaires aux Etats-Unis (FDA) et en Europe, (EMA).

La société prévoit d'engager des expertises complémentaires dans le cursus de son développement.

Organisation et conduite des essais cliniques

La Société sous-traitera auprès d'un *Contract Manufacturing Organisation* (CMO) la conduite opérationnelle de la fabrication de lots industriels pour l'essai de Phase 3 relatif à OSE-2101 dans le cancer du poumon et encadrera cette fabrication avec son équipe d'experts dédiée.

La Société sous-traitera auprès d'un *Contract Research Organisation* (CRO) la conduite opérationnelle de l'essai de Phase 3 relative à OSE-2101 dans le cancer du poumon dans le cadre d'un contrat de fourniture de services de recherche clinique (*Clinical Research Services Agreement*).

Ces sociétés seront choisies en fonction de leur expertise pour la fabrication de peptides en accord avec les bonnes pratiques de fabrication ou pour la conduite de l'essai international selon les bonnes pratiques cliniques telles que définies par l'Union Européenne et aux Etats-Unis et par les références d'harmonisation internationales de l'ICH.

OSE Pharma dispose de l'expérience d'un réseau d'experts internationaux choisis avec lesquels le management de la Société a déjà travaillé, ces experts sont souvent en même temps devenus ses actionnaires, ce qui renforce la confiance et le travail à mener en commun.

La Société a réuni l'ensemble des qualités et des expertises nécessaires à la conduite d'une société de biotechnologie en développement clinique avancé en vue d'enregistrer des produits innovants.

Son modèle économique est intéressant du fait des traitements proposés dans des maladies constituant une médecine personnalisée. Ces produits innovants peuvent être développés puis commercialisés en propre par la société et/ou au travers de partenariats industriels, du fait de leur intérêt clinique prometteur, en particulier dans l'immunothérapie spécifique du cancer.

Par ailleurs, un *conseil d'administration international* s'est constitué avec des expertises stratégiques, financières et médicales accompagnant la société dans sa croissance et dans ses orientations (voir chapitre 14.1, Conseil d'administration).

6.3 Le marché de l'immunothérapie du cancer

6.3.1 Système immunitaire et immunothérapies

Le système immunitaire

Le système immunitaire est composé d'un ensemble de cellules spécialisées. Ces cellules reconnaissent des structures chimiques spécifiques appelées les antigènes ou plus exactement les épitopes. Les épitopes sont de petites structures chimiques appelées déterminants antigéniques, ce sont des fragments d'une macromolécule antigénique. Les antigènes étrangers déclenchent une réponse immunitaire qui se traduit typiquement par une défense de l'organisme face aux agents extérieurs pathogènes. Le système immunitaire reconnaît des centaines de milliers d'antigènes étrangers différents vis-à-vis desquels il peut générer une forte réponse immune.

La réponse immunitaire est déclenchée par un type particulier de cellules du système immunitaire auxquelles on a donné le nom de cellules présentatrices d'antigène. Ces cellules (cellules dendritiques, macrophages..) sont présentes dans les tissus et migrent dans les tissus lymphoïdes, elles appartiennent à l'immunité innée. Les cellules présentatrices d'antigènes sont des cellules « professionnelles ou sentinelles », elles absorbent l'antigène présent dans leur environnement et le transforment en fragments ou épitopes qui sont ensuite exposés à la surface de cette cellule présentatrice. Une fois exposés, ces petites structures peuvent être reconnues par des types de cellules immunitaires, les lymphocytes. Une catégorie particulière de lymphocytes, les lymphocytes T cytotoxiques (« cellules T »), combat la maladie en tuant directement les cellules porteuses de l'antigène on parle d'**immunité cellulaire T cytotoxique** ; un autre type de lymphocytes T, les cellules T auxiliaires ou « T Helper », coordonne les activités des cellules agissant directement au niveau des tissus atteints.

Une seconde catégorie de lymphocytes, les lymphocytes B (« cellules B »), produit en cas d'activation par les cellules T auxiliaires, des anticorps spécifiques on parle d'immunité humorale spécifique. Chaque anticorps se lie à un type particulier d'antigène exprimé à la surface d'une cellule et attaque cette dernière.

Immunothérapie spécifique : une coopération entre cellules est nécessaire

La réponse peut être humorale (anticorps) ou cellulaire (T cytotoxique)

Les lymphocytes T assurent la réponse cellulaire spécifique. Une coopération entre lymphocytes est nécessaire pour déclencher une réponse immune. On distingue d'une part, les lymphocytes T8 (identifiés par un marqueur T- CD8), activés en lymphocytes cytotoxiques qui vont directement attaquer les cellules tumorales et, d'autre part, les cellules T4 (marqueur T-CD4) ; les lymphocytes T auxiliaires assurent quant à eux principalement des fonctions de stimulation/régulation de la réponse immunitaire. Initialement naïves (c'est-à-dire « non informées »), ces cellules sont éduquées par les cellules présentatrices d'antigènes qui leur apprennent à reconnaître spécifiquement les antigènes tumoraux.

Les immunothérapies ont donc pour but d'enclencher ou de stimuler le propre système immunitaire de l'organisme afin de lutter contre la maladie. Les immunothérapies regroupent différentes approches de stimulation des cellules B ou des cellules T par un antigène. Elles mettent en jeu un antigène ou un ensemble d'antigènes particuliers, conçus pour activer le système immunitaire du patient afin qu'il reconnaisse et tue les cellules porteuses du même antigène. L'immunocompétence d'un lymphocyte dépend de la synthèse d'un récepteur membranaire capable de reconnaître spécifiquement un épitope : le récepteur BCR pour les cellules B (ce récepteur est une immunoglobuline enchâssée dans la membrane), le récepteur TCR constituant un site de reconnaissance de l'épitope pour les cellules T. Contrairement au lymphocyte B, le récepteur du lymphocyte T ne reconnaît que des antigènes protéiques qui ont été découpés en épitopes. Les protéines doivent être découpées en peptides ou épitopes qui sont ensuite associés à des molécules du CMH ou complexe majeur d'histocompatibilité. Les lymphocytes cytotoxiques reconnaissent l'antigène présenté par une molécule CMH de classe I. Les antigènes présentés sont des antigènes endogènes, produits par la cellule. La reconnaissance est le premier signal d'activation. Un second signal permet l'expression du pouvoir cytotoxique du lymphocyte cytotoxique.

L'action thérapeutique d'une immunothérapie spécifique n'est pas directe, le produit ne tue pas directement la cellule tumorale, mais il active le système immunitaire du patient pour reconnaître et tuer la cellule recherchée. Des adjuvants sont associés pour générer au point d'injection une réaction inflammatoire et une activation des cellules présentatrices d'antigènes pour entraîner une reconnaissance des antigènes visés. Puis des signaux de co-stimulation à la surface des cellules présentatrices d'antigènes seront nécessaires à l'activation des lymphocytes T.

Défenses immunes contre le cancer

Le système immunitaire, lorsqu'il reconnaît les cellules tumorales comme des éléments étrangers, déclenche une réponse immune impliquant un ensemble de cellules (lymphocytes et cellules dendritiques présentatrices d'antigènes) et des protéines spécialisées (anticorps, cytokines). L'action coordonnée de ces différents éléments doit parvenir à la destruction des cellules tumorales et c'est ce qui se passe dans l'immunosurveillance des cancers.

Deux niveaux de défense caractérisent cette réponse : le premier est non spécifique, c'est l'immunité innée; le second niveau, l'immunité adaptative acquise, est lui spécifique et doué de mémoire. Cette spécificité résulte d'un processus d'activation, au cours duquel certains des lymphocytes apprennent à reconnaître des antigènes tumoraux via leurs épitopes.

Ce système de défense peut être contourné. En effet, certaines cellules tumorales présentent peu de caractéristiques trahissant leur nature, elles ne sont ni reconnues, ni attaquées par le système immunitaire. Elles présentent des antigènes tumoraux mais ceux-ci sont également présents sur d'autres organes sains et la réaction immune ne se déclenchera pas contre ces antigènes « du soi ». Ils ne seront pas reconnus comme étrangers. D'autres cellules cancéreuses peuvent également mettre en place des stratégies d'échappement, par exemple en se multipliant très rapidement et en dépassant les possibilités de réaction du système immune. Les oncogènes (gènes tumoraux) s'expriment à la surface tumorale par des antigènes (macromolécules ou protéines) tumoraux, ils peuvent eux-mêmes inhiber directement le fonctionnement normal de l'immunité en la dérégulant, bloquant ainsi l'immunosurveillance.

Immunothérapie visant l'immunité innée dans le cancer

Des anticorps anti KIR Lirilumab (IPH2102/BMS-986015 - Innate pharma) bloquent l'interaction des récepteurs inhibiteurs des cellules NK, activant ainsi ces cellules « Natural Killer » appartenant à l'immunité innée. Ce produit est testé en phase 2 associé avec les checkpoints inhibiteurs de BMS, le Yervoy® et le Nivolumab®. Ces deux molécules sont des anticorps dirigés contre des checkpoints (points de blocage de l'activation). Elles activent les T cytotoxiques de façon non spécifique par levée des points de blocage de leur activation. Le produit antiKIR est évalué en combinaison dans des tumeurs hématologiques en phase 2 et dans des tumeurs solides en phase 1 (accord BMS 2011). La signature en avril 2015 d'un accord important avec le laboratoire britannique Astra Zeneca pourra accélérer le développement de son deuxième composé (IPH2201). Le produit IPH2201 est un anticorps anti-NKG2A, NKG2A est exprimé par les cellules NK et les lymphocytes T CD8 qui infiltrant en particulier les cancers de la cavité buccale (Katou, Ohtani et al. 2007). Ce produit en cours de phase II dans le cancer de la tête et du cou, sera testé avec le produit, MEDI4736, (anti-PD-L1 d'Astra Zeneca). Astra Zeneca aura également accès au développement d'IPH2201, seul ou dans d'autres combinaisons.

Immunothérapies antigéniques spécifiques dans le cancer
 (« ASCI antigen specific cancer immunotherapies ») *Antigènes spécifiques contre le cancer*

Ces immunothérapies antigéniques visent le plus souvent un seul antigène tumoral par exemple MUC 1 ou MAGE-3 ou TERT. Elles utilisent une macromolécule naturelle ou recombinante. Elles induisent une réponse T cytotoxique ou une réponse B humorale produisant des anticorps contre l'antigène tumoral.

Elles nécessitent un seuil de détection de l'antigène tumoral avec des limites de détection à définir.

Le développement clinique en particulier dans le cancer du poumon non à petites cellules est le plus souvent associé à la chimiothérapie de première ligne ou en maintenance de la première ligne.

Un exemple de produits antigéniques ASCI en phase 3 est donné ci-dessous et a été présenté au congrès de cancérologie américain l'ASCO en 2014:

Étude de phase III internationale multicentrique, randomisée en double aveugle évaluant le *belagenpumatucel-L* Lucanix® en maintenance de première ligne dans les NSCLC (ou cancers bronchiques non à petites cellules CBNPC) qui analyse des patients inclus dans les 12 semaines suivant la fin de la chimiothérapie. Ce produit donne une réponse T cytotoxique en amenant des cellules cancéreuses irradiées chargées d'antigènes tumoraux et en levant une inhibition d'un facteur bloquant l'immunité (action via des cellules cancéreuses génétiquement modifiées pour bloquer un facteur le TGF-β2 ou « Transforming Growth factor beta », qui inhibe fortement l'action du système immunitaire). Il a été comparé en phase III à un placebo chez 532 patients atteints d'un CBNPC de stade IIIa/b ou IV. L'objectif principal d'amélioration de la survie globale n'a pas été atteint. Des analyses en sous-groupes prévues ont montré une tendance en faveur du *belagenpumatucel-L* lorsque celui-ci était instauré dans les 12 semaines suivant la fin de la chimiothérapie (p = 0,092). Dans les CBNPC de stade III traités par chimio-radiothérapie, le *belagenpumatucel-L* était associé à un allongement significatif de la survie (survies médianes de 28,4 versus 16 mois ; p = 0,032), et ce, d'autant plus lorsque celui-ci était instauré dans les 12 semaines après la chimiothérapie. Ces analyses étaient prévues au protocole, elles ne doivent être considérées que comme des analyses exploratoires et seront confirmées dans des essais de phase 3.

<u>Molécule</u>	<u>Société</u>	<u>Technologie</u>	<u>NSCLC / Phases</u>
ARN m	CureVac GmbH Accord Sanofi Domaine infectieux	Vaccins à ARNm cellules B et T prophylaxie	Phase 2b
TG4010	Transgène Groupe Mérieux	MUC 1 / IL 2 dans un virus de la vaccine recombinant	Phase 2b En première ligne associé à la Chimiothérapie
Belagenpumatocell	Nova RX	Cellules tumorales transfectées par un TGF beta antisens) bloquant TGF beta levant l'immunosuppression	Phase 3 résultats+ dans un sous -groupe en maintenance
TERT	VAXON Celgene	TERT +	Phase 2b en maintenance

Immunothérapie T spécifique

Produits combinés visant plusieurs antigènes tumoraux

Immatix (Allemagne) Peptides naturels issus de tissus tumoraux primaires et combinés

Carcinome des cellules rénales (CRC) en phase 3

Cancer du côlon en phase 2

Cancers gastriques pré phase 1 accord Roche en 2013 sur ce domaine.

IMA 901 le taux de réponse immune T cytotoxique observé en phase 2 dans le cancer rénal était de 64% pour les patients répondant à au moins un peptide. Ce taux de réponse T était corrélé avec une survie plus élevée. Les réponses T à plus de 1 peptide restaient limitées à deux et à trois peptides pour 26% des patients.

(Walter S et al 2012). Un accord avec les laboratoires Roche fin 2013 en préclinique permet à la société Immatics de développer de nouvelles combinaisons de peptides en particulier dans les cancers gastriques

OSE- 2101 multi-épitoques optimisés chimiquement pour une réponse immune T cytotoxique accrue du fait de leur affinité aux récepteurs HLA-A2 et TCR.

Le taux de réponse Immune T cytotoxique observé (mesuré en Elispot) était élevé en phase 2 dans le cancer NSCLC en majorité métastatique et se situait à 91% des patients testés. Ce taux était corrélé significativement à la survie, avec une survie plus élevée pour ceux qui répondaient positivement à plus d'un épitope.

64% des patients répondaient à au moins 3 épitoques chez des patients en stade IIIb et IV non opérables ou métastatique et tous les patients étaient lourdement prétraités antérieurement.

(Barves M et al 2008 - Jadus et al 2012).

Check point inhibiteurs : une Immunothérapie T non spécifique

La recherche en immunothérapie s'est concentrée sur d'autres récepteurs (appelés CTLA4, PD-1, PD-L1) capables de lever les freins qui bloquent les lymphocytes T cytotoxiques les empêchant de s'attaquer aux tumeurs et s'attaquer à d'autres cellules du soi. Cette approche non spécifique a conduit, en 2011, à la mise sur le marché de l'ipilimumab Yervoy® (BMS), un anti-CTLA-4, contre les mélanomes métastatiques et qui se révèle très efficace pour 10 à 15 % des patients et avec des répondeurs à long terme. Un anti-PD-1, le nivolumab Opdivo® (BMS) a été développé et a été enregistré en 2014 au Japon dans le mélanome et il apporte jusqu'à 30 % de réponses partielles ou complètes sur divers types de tumeurs. En 2015 l'Opdivo® a été enregistré dans le cancer du poumon de type NSCLC épidermoïde. En septembre 2014 le pembrolizumab (un autre checkpoint inhibiteur anti PD-1 appelé également lambrolizumab) a été approuvé aux USA dans l'indication mélanome après échec au Yervoy® il est commercialisé par la société Merck sous le nom de Keytruda®. Merck a déposé en avril 2015 un dossier d'enregistrement dans le cancer du poumon en deuxième ligne avec les résultats les plus probants pour les patients exprimant fortement le checkpoint PD-L1

La recherche est déjà entrée dans une toute nouvelle phase, à la recherche des meilleures combinaisons pour chaque patient: plus efficace et moins toxique, la combinaison d'une thérapie T spécifique et d'une thérapie non spécifique est logique et est porteuse de forts espoirs thérapeutiques. Ces combinaisons sont très intéressantes. (Pardoll D, Nature Reviews Drug Discovery 12,489–492 - 2013).

La recherche contre le cancer se concentre sur cette nouvelle approche qui promet un traitement d'autant plus efficace que chaque patient devient acteur dans la lutte contre son cancer.

Molécule	Société	Indications les plus avancées	Phase
Anti-PD1			
Nivolumab	Bristol-Myers Squibb	Cancer du rein, Mélanome, NSCLC, Glioblastome	1 à 3 enregistré
pembrolizumab	Merck & Co	Mélanome, multiples tumeurs NSCLC,	1 à 3 enregistré
Pidilizumab	CureTech	Cancer Colorectal, Mélanome, multiples tumeurs	2
AMP-224	GSK	Tumeurs solides	1
Anti-PDL1			
MEDI-4736	AstraZeneca	NSCLC (Cancer du Poumon stade IIIB)	3
MPDL3280A	Roche	Mélanome, Tumeurs solides	1 à 3
avelumab	Merck KGa & Pfizer	NSCLC et d'autres cancers seul ou en combinaison	3

BMS avec Yervoy® enregistré dans le mélanome et le Nivolumab Opdivo® enregistré dans deux indications et en développement dans plusieurs cancers, occupe une position de leader sur ce marché de l'immunothérapie du cancer, devant Merck & Co, Roche et AstraZeneca.

Thérapies ciblées

Cette approche thérapeutique est très différente de l'immunothérapie puisque ces thérapies ciblées visent directement la cellule cancéreuse avec une mutation précise exprimée sur ces cellules cancéreuses.

Les produits enregistrés sont les suivants :

- Il s'agit des Tyrosine Kinases inhibiteurs TKI, visant une mutation sur la cellule cancéreuse comme EGFR (EGFR+) représentant autour de 10 % des patients NSCLC. Les produits sont Erlotinib (Tarceva®), Gefitinib (Iressa®). Plus récemment Afatinib giotrif® gelotrif® a été enregistré en Europe et aux Etats-Unis pour les patients EGFR + en première ligne ;
- Il s'agit également des mutations de la protéine ALK correspondant à 3% à 5% des patients NSCLC avec le Crizotinib (Xalkory®). Ces mutations EGFR ou ALK s'excluent réciproquement. Le Ceritinib (LDH 378 Zykadia® Novartis) agit sur les patients devenus résistants au crizotinib et a été enregistré en 2014 pour des patients présentant des mutations ALK (Shaw, A.T. et al Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer; NEJM; 27 mars 2014) et il a été également enregistré en Europe en mai 2015 dans la même indication (patients ayant échappé au Ceritinib et présentant une mutation ALK).

Ces traitements ciblés voient apparaître fréquemment une résistance ou une nouvelle mutation après quelques mois de traitement (6 à 7 mois) entraînant un échappement thérapeutique.

L'éventail des combinaisons devient logique également du fait de ces résistances acquises et s'élargit considérablement y compris dans des associations de thérapies ciblées et d'immunothérapies, il s'agit pour les cliniciens de trouver l'alliance thérapeutique optimale.

Dans le cancer du poumon non à petites cellules, trois types de traitements sont utilisés dans la prise en charge des cancers bronchiques : la chirurgie, la radiothérapie et des traitements médicaux (chimiothérapie et thérapies ciblées).

Les traitements enregistrés dans cette indication sont décrits en fonction des indications en tant que première ligne thérapeutique, traitement de maintenance de la première ligne et traitement de deuxième ligne thérapeutique.

Voir section 6.1.6.1 (les formes sévères du cancer du poumon invasif ou métastasé, un défi médical et un segment à fort potentiel).

Il est précisé que la technologie des CAR T (Chimeric antigen receptor T) est également intéressante. Elle est un mixte de plusieurs technologies : thérapie cellulaire et thérapie génique. Elle utilise des transferts cellulaires de cellule T qui exprime un récepteur antigénique modifié génétiquement en vue d'une thérapie anticancéreuse. Le terme cellules CAR T (pour cellules T porteuses d'un récepteur chimérique) correspond à des lymphocytes T du patient, prélevés chez le patient, puis modifiés génétiquement in vitro de manière à leur faire exprimer un récepteur artificiel, dit chimérique. Ce récepteur est conçu de telle manière que sa partie extra-cellulaire reconnaisse un antigène tumoral, le plus spécifiquement possible afin d'éviter les effets néfastes sur d'autres organes du patient. L'antigène CD19 de la Leucémie aigue lymphoblastique représente un modèle très performant. Trois équipes américaines (Penn University, National Cancer Institute, Memorial Sloan Kettering) ont rapporté les résultats positifs de trois études indépendantes concordantes, menées chez des patients présentant des cellules leucémiques persistantes après traitement standard et parfois après allogreffe.

La plupart des études sont encore en phase clinique précoce essentiellement en hématologie avec des rémissions importantes. Les sociétés impliquées dans ces technologies sont Juno Therapeutics, Kite Pharma, Bellicum Pharmaceuticals, Cellectis, Cardio 3 Biosciences. Les partenariats conclus sont décrits ci-dessous.

CAR T-

Institution/ sociétés	Date	Partenariat
Université de Pennsylvania	2012	Novartis
Celgene	2013	Bluebird Bio, Baylor College of Medicine
Collectis	2014	Pfizer
Collectis	2015	Ohio State University
Kite Pharma	2015	Amgen
MD Anderson	2015	Ziopharm, Intrexon

6.3.2 Evaluation du marché de l'immunothérapie dans le cancer et évaluation du marché d'OSE-2101 dans le cancer du poumon

Une étude réalisée en mai 2013 par Citi Research Equity (une division de Citi group) prévoit un marché mondial de 35 milliards de dollars par an en 2023 avec l'arrivée de nouveaux de traitements, la combinaison de ces traitements, l'allongement de la durée des traitements et l'émergence de marqueurs prédictifs de réponse. L'immunothérapie du cancer pourrait représenter près de 60 % des traitements contre moins de 3% à l'heure actuelle avec deux produits enregistrés.

AstraZeneca a annoncé publiquement pour son checkpoint inhibiteur MEDI 4736, une estimation de plus 6 milliards de dollars au pic.

L'estimation interne de la société OSE Pharma est basée sur l'épidémiologie du cancer du poumon HLA A2 positifs avec un pourcentage de 45 % de patients HLA-A2+ dans la population de cancers bronchiques non à petites cellules (88 % des cancers du poumon).

Une estimation de part de marché de 15 % au pic à 4 ans et un prix d'environ 50 000€ sont les bases de l'estimation actuelle des ventes potentielles du produit OSE-2101 indiqué dans le cancer du poumon (prix estimé aux Etats-Unis et en Europe sur la base de prix de produits comparables en oncologie, de produits de médecine personnalisée ou de produits à statut « orphelin »).

L'estimation des ventes potentielles dans l'indication du cancer du poumon se situe autour de 2 milliards d'euros mondialement.

Il y a 1,58M de nouveaux cas dans le monde avec 1,39 M de décès en 2012 (Globocan 2012).

La population HLA A2 représente 45% de la population atteinte de NSCLC (chiffres similaires en Asie, Etats-Unis, UE). Les NSCLC, HLA A2 positifs représentent environ 84,000 patients aux Etats-Unis, environ 134,000 en EU, 258,000 en Chine. La présence des marqueurs HLA-A2 est considérée comme un facteur de risque aggravant à un stade avancé. La majorité des patients sont déjà à un stade avancé lors du diagnostic (Stade III invasif or Stade IV métastatique) avec un risque de mortalité élevé. Les taux de survie à 5 ans sont autour de 1% pour les patients avec un cancer métastatique.

Les autres applications cliniques dans d'autres cancers ou les combinaisons thérapeutiques avec d'autres produits ne sont pas estimées à ce stade.

A titre indicatif, parmi les produits dont le chiffre d'affaires 2014 est important dans le marché du cancer on peut citer (à partir des données publiées par les sociétés) les produits et les sociétés pharmaceutiques suivantes :

Avastin® (Roche) un anti-angiogénique indiqué dans plusieurs cancers (cancer du poumon, sein, ovaire, colon, rein) :

Chiffre d'affaire annuel 2014 : 7370M\$

Herceptin® (Roche) une thérapie ciblée sur les mutations HER2 indiqué dans le cancer du sein :
Chiffre d'affaire 2014 : 7265M\$

Glivec® (Novartis) indiqué dans les leucémies myéloïdes chroniques et le cancer gastrique
Chiffre d'affaire 2014 4700M\$ (fin du brevet prévue en 2015)

Alimta® (Eli Lilly) une chimiothérapie indiquée dans le cancer du poumon NSCLC
Chiffre d'affaire 2014 : 2792M\$

Tarceva (Roche Astella) une thérapie ciblée sur les mutations EGFR dans le cancer du poumon
Chiffre d'affaire 2013 : 1445M\$

Yervoy (BMS) un checkpoint inhibiteur indiqué dans le mélanome
Chiffre d'affaire 2014 : 1308M\$
le prix annoncé pour un traitement annuel de Yervoy était de 120 000\$

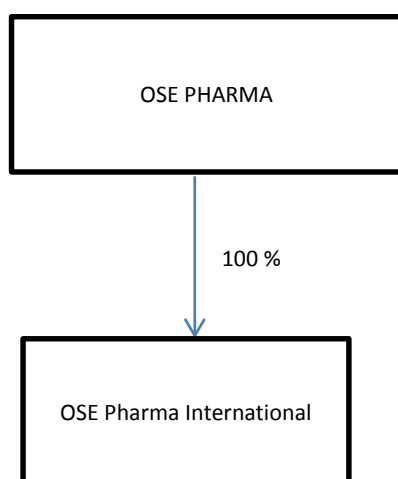
Les produits visant les mutations ALK dans le cancer du poumon récemment enregistrés comme Xalkori® (crizotinib - Pfizer) sont à un cout annuel de 138 000\$; le produit de Novartis, le ceritinib ou Zykadia® (indiqué après échec du Xalkori®) est à un prix annuel de 158 400\$.

Les deux checkpoint inhibiteurs enregistrés dans le mélanome invasif après échec du Yervoy® sont le nivolumab (Opdivo® - BMS) et le pembrolizumab (Keytruda®- Merck &Co) ils sont à un prix annuel de 150 000\$.

7 Organigramme

7.1 Présentation générale de la Société

A la date d'enregistrement du présent Document de Référence, l'organigramme juridique du Groupe est le suivant :



La société OPI en Suisse a signé en juillet 2012 un contrat de licence avec la société OSE Pharma concernant le projet Tedopi® (OSE-2101). Ce premier contrat lui donne les droits commerciaux attachés au produit pour le territoire européen et lui a également donné la responsabilité du développement international en Europe et aux USA. La société OSE Pharma va constituer une équipe de développement international et va chercher à obtenir le feu vert pour le développement du produit auprès des deux Agences (EMA et FDA) d'enregistrement en Europe et aux USA.

Les deux sociétés, contrôlées toutes les deux par Emile Loria depuis 2012, ont donc toujours eu le même objectif commun à savoir le développement clinique international de Tedopi®, dont OSE Pharma a la charge.

Les premières réunions avec les deux agences ont permis de vérifier que la stratégie de développement international pouvait être menée en phase 3 avec un protocole d'essai commun. Cet élément a été le déclencheur de l'achat de la société OPI sa. Le rapprochement entre OSE Pharma et OPI a été identifié comme une condition indispensable à la poursuite et au succès du projet, tant au niveau du financement que des partenariats industriels potentiels sur l'ensemble des territoires et à l'ouverture pour d'autres cancers d'intérêt.

La responsabilité du développement clinique, l'équipe de management et le savoir-faire des experts étant intégrés au sein d'OSE Pharma, c'est cette Société qui a procédé à l'acquisition de la société OPI en mars 2014.

7.2 Filiales et participations

Depuis le 25 mars 2014, la Société détient l'intégralité du capital et des droits de vote de la société OSE Pharma International, société anonyme dont le siège social est situé en Suisse (dénommée OPI SA).

OPI au capital social de 100.000 francs suisses, a été créée en février 2012 et a pour objet social l'acquisition, la détention, l'exploitation, la valorisation et la commercialisation de droits de propriété intellectuelle dans le domaine de la biotechnologie ; la recherche et le développement de produits et traitements issus de ces droits, la conduite d'études et essais cliniques, la concession de licences ; l'identification et la mise en relation de partenaires et d'investisseurs scientifiques, financiers, industriels et gouvernementaux ; la participation à des entreprises actives dans le même secteur (dans le respect de la LFAIE) ; cela sur le continent américain.

Son principal actif étant les droits mondiaux relatifs à la composition de peptides. Elle ne compte aucun salarié.

Le chiffre d'affaires est de 0 euros et enregistre une perte nette de 38.020 euros sur l'exercice 2014.

Au 31 décembre 2014, le montant de ses capitaux propres s'élève à 152.570 euros.

Les contrats existants entre OSE Pharma et OPI sont le contrat de licence européenne du projet OSE-2101 signé en juillet 2012 et le contrat d'achat d'OPI à ses actionnaires en mars 2014.

Le contrat de licence Europe est maintenu car la propriété intellectuelle est détenue par la société OPI. La Société envisage dans le cadre de ses relations intra- groupe d'étendre ce contrat de licence aux autres territoires hors Europe. L'intérêt du maintien du contrat de licence est d'assurer le financement de la propriété industrielle au travers la filiale OPI et de financer via ces paiements, les engagements pris par OPI vis-à-vis du groupe pharmaceutique Takeda. En effet la Société s'est engagée à verser auprès Takeda, un complément de prix lors de l'enregistrement de son produit aux Etats-Unis et en Europe, puis des royalties sur les ventes futures, limitées à un seul chiffre (voir section 22).

8 Propriétés immobilières et équipements

8.1 Propriétés immobilières

La Société loue son siège social situé Pépinière Paris Santé Cochin - 29 bis, rue du Faubourg Saint Jacques – 75014 Paris.

Le tableau ci-dessous indique les principales caractéristiques des baux de la Société :

Adresse	Surface	Loyer annuel	Bailleurs	Type bail	Date de début	Echéance
29 bis, rue du Faubourg Saint Jacques 75014 Paris	130 m ² + 1 parking	41.305,20 € HT	Régie Immobilière de la Ville de Paris	4 ans ferme	juin 2012	juin 2016

La Société OPI ne dispose pas de locaux propres et n'est partie à aucun contrat de bail. Elle est domiciliée dans l'étude du cabinet d'avocats suisse Mentha, 4 rue de l'Athénée 4, Case postale 330, 1211 Genève.

8.2 Questions environnementales

L'activité de la Société n'est pas susceptible d'avoir un quelconque impact matériel sur l'environnement, les produits fabriqués sont issus d'antigènes tumoraux humains.

La Société a présenté les informations sociales, environnementales et sociétales dans son rapport financier annuel, disponible sur le site internet de la Société et incorporé par référence dans le présent document de référence. Le lecteur est invité à s'y référer.

9 Examen de la situation financière et résultat

Le chapitre 9 est consacré à la présentation des résultats et de la situation financière de la Société pour les exercices clos le 31 décembre 2014 et le 31 décembre 2013. Les comptes de la Société ont été préparés conformément aux normes comptables IFRS actuellement en vigueur.

Le lecteur est invité à lire le présent chapitre au regard de l'ensemble du Document de Référence. Il est en particulier invité à prendre connaissance du descriptif de l'activité de la Société exposé au chapitre 6 du présent Document de Référence.

La présentation et l'analyse qui suivent doivent être lues au regard de l'ensemble du présent Document de Référence et notamment des comptes annuels consolidés de la société pour l'exercice clos le 31 décembre 2014 et ceux combinés de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2013 figurant au paragraphe 20.1 du présent Document de Référence.

9.1 Situation financière

L'exercice 2014 a été une année de développement pour la société OSE Pharma. Profitant du courant très favorable à l'immunothérapie venant des Etats-Unis, OSE Pharma SA a acquis, le 7 avril 2014 tous les actifs de la société OPI, basée à Genève, qui est devenue sa filiale. Grâce à cette opération qui lui confère les droits mondiaux d'une immunothérapie T-spécifique contre plusieurs cancers, OSE Pharma a remis la main sur le savoir-faire de l'entreprise américaine Epimmune, dont Emile Loria avait été le PDG et qui avait été vendue à Takeda en 2009.

Le capital social de la Société au 31 décembre 2014 s'élevait à 1.605.189,40 euros, divisé en 8.025.947 actions dont 347.822 actions B de 0,20 centimes d'euro chacune, entière libérées et souscrites.

9.2 Résultat d'exploitation

9.2.1 Principaux facteurs ayant une incidence sur les résultats

En mars 2014, les Conseils d'administration de Orphan Synergy Europe – Pharma (ci-après « OSE Pharma ») et OSE Pharma International (ci-après « OPI ») ont décidé de regrouper leurs activités au sein d'OSE Pharma. Cette opération vise à assurer une meilleure coordination dans le développement clinique de leur produit OSE -2101 lequel vise cinq antigènes tumoraux.

OPI est une société de droit suisse créée en février 2012 qui possède les droits sur le produit OSE-2101 acquis auprès de la société Biotech Synergy (US) en avril 2012. Elle est détenue majoritairement par Emile Loria lequel a pris en avril 2012 le contrôle de la société OSE Pharma en acquérant 59% du capital de celle-ci.

OSE Pharma est une société biopharmaceutique basée à Paris, à l'hôpital Cochin qui s'est vue concéder par OPI en juillet 2012 après son acquisition par Emile Loria, une licence lui permettant d'assurer le développement clinique du produit OSE- 2101 sur le marché européen et américain et de disposer des droits de commercialisation de ce même produit sur le seul marché européen.

Le regroupement de ces 2 entités en avril 2014 est réalisé selon les modalités juridiques suivantes :

- 1- Acquisition par OSE Pharma de 100% des titres de OPI auprès d'Emile Loria et des autres actionnaires d'OPI rémunérée via la mise en place d'un crédit vendeur ;
- 2- Attribution d'actions d'OSE Pharma via une augmentation de capital, en règlement du crédit vendeur.

A l'issue de l'opération de rapprochement et suite au vote des Assemblées générales respectives d'OSE Pharma et d'OPI, la société OSE Pharma détient la totalité des actions de la société OPI.

Les deux entités étant placées sous le contrôle ultime d'Emile Loria au sens d'IFRS 10 et d'IFRS 3R, le regroupement des activités a été considéré comme un regroupement sous contrôle commun. En l'espèce et dans la mesure où Emile Loria a pris le contrôle de OSE Pharma en avril 2012, c'est-à-dire après la création d'OPI par Emile Loria, le nouvel ensemble économique constitué d'OSE Pharma et d'OPI (« OSE/OPI ») a été considéré, pour les besoins de la préparation des comptes consolidés au 31 décembre 2014 et combinés au 31 décembre 2013, comme étant la continuation de la société remplacée OPI.

9.2.2 Etats financiers annuels comparés

9.2.2.1 Chiffres comparés des comptes d'exploitation consolidés au 31 décembre 2014 et combinés au 31 décembre 2013

Comptes annuels (en k€)	2014 12 mois	2013 12 mois
Produits de l'activité	0	0
<i>dont Chiffre d'affaires</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
<i>dont Autres produits de l'activité</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
<i>Frais de recherche et développement</i>	<i>-2 015</i>	<i>-154</i>
<i>Frais généraux</i>	<i>-665</i>	<i>-90</i>
<i>Charges liées aux paiements en actions</i>	<i>-135</i>	<i>-6</i>
Résultat opérationnel	-2 815	-250
Produits financiers	8	0
Autres charges financières	-26	0
Résultat avant impôts sur le résultat	-2 833	- 250
Impôt sur le Résultat	-2	0
Résultat net consolidé	-2 835	- 250

Produits de l'activité

Le chiffre d'affaires de la Société nul car elle ne dispose pas de l'autorisation de mise sur le marché de son médicament.

La Société ne dispose d'aucun autre produit issu de son activité.

Charges

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement en 2014 se décomposent de la manière suivante :

- 2 022 k euros de sous-traitance et d'honoraires : consultants intervenant sur la préparation du pilote de lots cliniques et l'essai de phase 3 et de la relation avec les agences ;
- 98 k euros de charges de personnel affectées à la recherche et au développement;
- 13 k euros : séminaires, coût de stockage, et autres ;
- La demande de remboursement au titre du Crédit d'Impôt Recherche 2014 s'élèvera à 118 kEuros.

L'exercice 2013 a généré des charges de recherche et développement pour un montant de 154 k€.

Les frais de recherche et développement correspondent en 2013 aux dépenses engagées pour l'obtention des accords FDA et EMA pour le protocole de phase 3 dans le cancer du poumon et la fabrication des lots de médicaments.

Frais généraux

L'exercice 2014 a généré des frais généraux pour un montant de 665 k€. Les frais généraux en 2014 se décomposent de la manière suivante :

- 469 k euros d'honoraires : honoraires liés à la préparation de l'introduction en bourse et aux opérations juridiques ;
- 90 k euros de charges de personnel affectées à la direction des opérations ;

- 106 k euros : coût des locaux, frais déplacement, et autres.

L'exercice 2013 a généré des frais généraux pour un montant de 90 k€.

Charges liées aux paiements en actions

Des BSA ont été attribués aux dirigeants, aux membres du conseil d'administration ainsi qu'aux consultants de la Société. Ces BSA ont été évalués à leur juste valeur. Pour l'exercice 2014, les charges liées aux paiements en actions s'élèvent à 135 k€. Celles-ci ressortaient au 31 décembre 2013 à 6 k€.

Charges de personnel

Les deux premiers salariés ont été embauchés en juillet 2014. L'exercice 2014 a généré des charges de personnel pour un montant de 188 k€, réparti comme suit :

- 98 k euros de charges de personnel affectées à la recherche et au développement;
- 90 k euros de charges de personnel affectées à la direction des opérations.

Résultat d'exploitation

en k€	2014 (consolidé) 12 mois	2013 (combiné) 12 mois
Produits d'exploitation	0	0
Charges d'exploitation	-2.815	-250
Résultat d'exploitation	-2.815	-250

Le résultat opérationnel au titre de l'exercice 2014 est de – 2 815 k euros. La perte nette au titre de l'exercice 2014 est de – 2 835 k euros. Le résultat d'exploitation présente une perte structurelle qui s'explique par le fait que la Société ne génère aucun revenu.

Résultats financiers

en k€	2014 (consolidé) 12 mois	2013 (combiné) 12 mois
Produits financiers	8	0
Charges financières	-26	0
Résultat financier	-18	0

En 2014, les produits financiers d'un montant de 8 k€ correspondent à la rémunération des comptes à termes et à des gains de changes, et les charges financières de 26 k€ à des pertes de changes.

Résultat net de l'exercice

La perte a augmenté entre le 31 décembre 2013 et le 31 décembre 2014 passant de -250 k€ à -2 835 k€.

9.2.2.2 Chiffres comparés du bilan consolidé au 31 décembre 2014 et du bilan combiné au 31 décembre 2013

Bilan - Actif

Comptes annuels (en k€)	31/12/2014	31/12/2013
Actifs non courants	53	28
<i>dont Immobilisations Corporelles</i>	<i>25</i>	<i>0</i>
<i>dont Actifs financiers</i>	<i>28</i>	<i>28</i>
Actif courant	1 927	308
<i>dont Créances clients et comptes rattachés</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
<i>dont Autres actifs courants</i>	<i>816</i>	<i>29</i>
<i>dont Trésorerie</i>	<i>1 111</i>	<i>280</i>
Total Actif	1 980	336

Actifs non courants

Au 31 décembre 2013 et au 31 décembre 2014, les actifs financiers de la Société sont constitués exclusivement d'un dépôt de garantie relatif aux locaux du siège social à hauteur de 28 k€. La société a fait l'acquisition d'une immobilisation corporelle (matériel industriel) en 2014 pour 25 k€.

Actifs courants

Créances clients et comptes rattachés

Au 31 décembre 2013 et au 31 décembre 2014 ce poste est nul.

Autres actifs courants

Au 31 décembre 2014, le poste « Autres actifs courants » d'un montant de 816 k€ est constitué de la TVA pour un montant de 99 k€, du crédit d'impôt recherche pour 118 k€, de fournisseurs débiteurs pour 593 k€ et de charges constatées d'avance pour 7 k€.

Au 31 décembre 2013, le poste « Autres actifs courants » d'un montant de 29 k€ était constitué de la TVA pour un montant de 16 k€, de fournisseurs débiteurs pour 8 k€, de charges constatées d'avances à hauteur de 4 k€ et le solde de diverses créances.

Disponibilités

Le poste « Disponibilités » s'élève à 1 111 k€ au 31 décembre 2014 et 280 k€ au 31 décembre 2013. Il est composé exclusivement de dépôts non rémunérés pour 111 k€ et d'un dépôt à terme pour 1 000 k€.

Bilan – Passif

Comptes annuels combinés (en k€)	31/12/2014	31/12/2013
Capitaux Propres combinés	-803	-864
<i>dont Capital social</i>	1 605	527
<i>dont Primes d'émission</i>	1 700	1
<i>dont Réserves et report à nouveau</i>	-1273	-1 141
<i>dont Résultat combiné</i>	-2 835	-250
Passifs non courants	894	1 147
<i>dont Dettes financières - part non courantes</i>	894	1 147
Passifs courants	1 889	53
<i>dont Dettes financières – part courante</i>	284	0
<i>dont Dette fournisseurs et comptes rattachés</i>	1 518	50
<i>dont Dettes fiscales et sociales</i>	87	3
<i>dont Autres dettes</i>	0	0
Total Passif	1 980	336

Capitaux Propres consolidés

Capital social et primes d'émission

Au 31 décembre 2014, le capital social de la Société s'établissait à 1 605 k€ divisé en 8.025.947 actions.

Au 31 décembre 2013, le capital social de la Société s'établissait à 527 k€ divisé en 526 500 actions.

Les primes d'émission au 31 décembre 2014 d'un montant de 1 700 k€ sont constitués du produit de l'émission net de frais d'augmentation de capital pour 1 683 k€ et de la souscription de 191 982 BSA pour 17 k€.

La prime d'émission au 31 décembre 2013 d'un montant de 1 k€ est constitué du produit de l'émission et la souscription de 17 000 BSA.

Réserves et report à nouveau

Le poste « Réserves et report à nouveau » passe de -1 141 k€ en 2013 à -1 273 k€ en 2014.

Passifs non courants

Le passif non courant est constitué uniquement des dettes financières non courantes.

Ces dettes sont respectivement d'un montant de 894 k€ à la fin de 2014 et de 1 147 k€ à la fin 2013.

Dettes financières non courantes

Au 31 décembre 2014, le poste « dettes bancaires » est constitué d'un montant de 25 k€ libellé en francs suisses auprès de la société MS Medical Synergy dont Monsieur Emile Loria est actionnaire de référence. Cet emprunt n'est pas porteur d'intérêt.

Un emprunt chirographaire d'un montant de 809 k€ (libellé en francs suisse) a été contracté au moment de l'acquisition d'OPI par la Société auprès de Monsieur Emile Loria actionnaire fondateur de la Société et Président du Conseil d'Administration. Cet emprunt n'est pas porteur d'intérêt. Il sera remboursé en trois tranches égales 6 mois, 12 mois et 18 mois après l'introduction en bourse de la Société.

Au 31 décembre 2014, la part non courante de la dette est de 539 k€.

Une avance remboursable d'un montant de 340 k€ a été accordée en mai 2013 par Oseo pour financer une étude de production industrielle préparatoire à la phase 3. L'avance est versée en deux tranches, 270 k€ à la signature du contrat définissant les conditions de cette avance et le solde à la fin des travaux.

Les échéances sont trimestrielles et le premier remboursement interviendra le 31 décembre 2015.

Cette avance est remboursable selon des critères de succès ou d'échec technique du programme ayant fait l'objet de ce financement.

Cette avance remboursable n'est pas porteuse d'intérêts. Elle ne fait l'objet d'aucune garantie ou sureté et n'est sujet à aucun covenant.

Au 31 décembre 2014, Oseo a versé à la Société 260 k€.

Une avance remboursable d'un montant de 100 k€ a été accordée en août 2013 par Oseo pour financer des explorations complémentaires de la tritoqualine dans la mucoviscidose. L'avance est versée en deux tranches, 70 k€ à la signature du contrat définissant les conditions de cette avance et le solde à la fin des travaux.

Les échéances sont trimestrielles et le premier remboursement interviendra le 30 juin 2015.

Cette avance est remboursable selon des critères de succès ou d'échec technique du programme ayant fait l'objet de ce financement.

Cette avance remboursable n'est pas porteuse d'intérêts. Elle ne fait l'objet d'aucune garantie ou sureté et n'est sujet à aucun covenant.

Au 31 décembre 2014, Oseo a versé à la Société 70 k€.

Dettes financières diverses - en k€	Montant du au 31/12/2014	Montant du au 31/12/2013
Emprunt auprès de MS Medical Synergy	25	25
Emprunt chirographaire	809	806
Avance remboursable OSEO - OSE 2101	260	260
Avance remboursable OSEO - OSE 1101	70	70
Total Dettes financières	1 164	1 161

Echéancier - en k€	2015	2016	2017	2018	2019 et suivantes	Total
Emprunt auprès de MS Medical Synergy	25					25
Emprunt chirographaire	270	539				809
Avances remboursables OSEO	40	112	109	69		330
Total Dettes financières	335	651	109	69	0	1 164

Passifs courants

Dettes financières courantes

Le poste « Dettes financières part courante » d'un montant de 284 k€ est constitué de la part de l'emprunt chirographaire remboursable à moins d'un an pour un montant de 270 k€ et de comptes bancaires créditeurs à hauteur de 14 k€.

Dettes fournisseurs et comptes rattachés

Le poste « Dettes fournisseurs et comptes rattachés » d'un montant de 1 518 k€ au 31 décembre 2014 est constitué de dettes fournisseurs à hauteur de 1 306 k€ et de factures non parvenues pour un montant de 212 k€.

Le poste « Dettes fournisseurs et comptes rattachés » d'un montant de 50 k€ au 31 décembre 2013 est constitué de dettes fournisseurs à hauteur de 26 k€ et de factures non parvenues pour un montant de 24 k€.

Dettes fiscales et sociales

Les dettes fiscales et sociales s'élèvent à 87 k€ au 31 décembre 2014 et à 3 k€ au 31 décembre 2013.

9.2.3 Liquidités et sources de financement

Au 31 décembre 2014, le montant de la trésorerie détenue par la Société s'élevait à 1 111 k€ contre 280 k€ au 31 décembre 2013.

Les disponibilités comprennent des dépôts non rémunérés à hauteur de 111 k€ et un dépôt à terme d'un montant de 1 000 k€ qui servent à financer les activités de la Société et notamment les dépenses de développement.

Depuis sa création, la Société a été financée par l'émission d'actions nouvelles, les emprunts et par les aides publiques.

Récapitulatif des augmentations de capital réalisées en numéraires depuis la création de la Société:

Sous total 2012	527
Sous total 2013	0
Sous total 2014	3 148
Total des augmentations de capital (en k€)	3 674

Récapitulatif des dettes financières, des dettes auprès de parties liées et auprès d'actionnaires

Prêteurs – en k€	Montant dû 31/12/2014
Emprunt auprès de MS Medical Synergy	25
Emprunt chirographaire	809
Avance remboursable OSEO	330
Total	1 164

Sources de financement attendues pour 2015

L'introduction en bourse réalisée en mars 2015 a permis au groupe de lever 21,1 millions d'euros. Ces capitaux permettront à la société de financer l'étude de la phase 3 du cancer du poumon à horizon 2018.

10 Trésorerie et capitaux

Depuis 2012, la Société a été financée par augmentations de capital, par emprunts et par des avances remboursables. Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble de ces sources de financements.

Sources de financements - en k€	
Augmentation de capital en 2012	527
Augmentation de capital en 2013	0
Augmentation de capital en 2014*	3 148
Sous - total levées de fonds	3 674
Emprunt auprès de MS Medical Synergy	25
Emprunt chirographaire	809
Sous-total emprunts	834
Avances remboursables OSEO	330
Sous-total avances remboursables	330
Total des sources de financements	4 838

* en numéraire exclusivement

10.1 Informations sur les capitaux de l'Emetteur

Les données contenues dans le tableau ci-dessous sont issues des comptes combinés clos au 31 décembre 2013 et des comptes consolidés au 31 décembre 2014 en normes IFRS.

en k€	31/12/2014	31/12/2013
Capitaux Propres consolidés	-803	-864
<i>Emprunts et dettes financières</i>	1 178	1 147
<i>Trésorerie et équivalents de trésorerie (i)</i>	1 111	280
Endettement (Trésorerie) - Position nette	67	867
Endettement financier net sur capitaux propres	NA	NA

La trésorerie d'un montant de 1 111 k€ est sur un compte de dépôt à terme à hauteur de 1 000 k€.

Il est précisé que la Société avait réalisé une augmentation de capital, en juillet 2014 d'un montant total de 300 k€ (cf paragraphe 12.1).

Par ailleurs, l'introduction en bourse réalisée en mars 2015 a permis au groupe de lever 21,1 millions d'euros.

10.2 Flux de trésorerie

En milliers d'euros		Note	31/12/2014	31/12/2013
Résultat net consolidé			-2 835	-250
+/-	Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés	4.3	135	6
+/-	Plus et moins-values de cession d'actifs		-	-
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt			-2 700	-244
+/-	Charge d'impôt (y compris impôts différés)		2	-
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt (A)			-2 698	-244
-	Impôts versé		-2	-
+/-	Variation du B.F.R. lié à l'activité		763	9
FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE (D)			-1 937	-236
-	Décassements liés aux acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	1.1	-25	-
+	Encaissements liés aux cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles		-	-
+	Regroupement avec OSE Pharma		-	-
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT (E)			-25	-
+	Souscription de BSA	4.1, 4.2	15	1
+	Encaissements liés aux nouveaux emprunts	5	-	330
-	Dettes financières - part courante	5	-	-
+	Augmentation de capital (incluant la prime d'émission)		2 763	-
+/-	Autres flux liés aux opérations de financement		-	-
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT (F)			2 778	331
+/-	Incidence des variations des cours des devises (G)		-	-
VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE H = (D E + F + G)			816	95
TRESORERIE D'OUVERTURE (I)		3	280	185
TRESORERIE DE CLOTURE (J)		3	1 096	280
ECART: H (J-I)			-	-

10.3 Conditions d'emprunts

Echéancier au 31/12/2014 - en k€	< 1 an	2016	2017	2018	2019 et suivantes	Total
Emprunt auprès de MS Medical Synergy	25					25
Emprunt chirographaire	270	539				809
Avances remboursables OSEO	40	112	109	69	0	330
Total Dettes financières	335	651	109	69	0	1 164

10.3.1 Dettes financières non courantes

Les dettes financières non courantes sont les suivantes :

Un emprunt chirographaire d'un montant de 972 750 CHF a été contracté au moment de l'acquisition d'OPI par la Société auprès de Monsieur Emile Loria actionnaire fondateur de la Société et Président du Conseil d'Administration. Cet emprunt

n'est pas porteur d'intérêt. Son remboursement conditionnel est prévu en trois tranches égales 6 mois, 12 mois et 18 mois après l'introduction en bourse de la Société.

Au 31 décembre 2014, la part non courante de cet emprunt s'élève à 539 k€.

Une avance remboursable d'un montant de 340 k€ a été accordée en mai 2013 par Oseo pour financer une étude de production industrielle préparatoire à la phase 3. L'avance est versée en deux tranches, 270 k€ à la signature du contrat définissant les conditions de cette avance et le solde à la fin des travaux.

Les échéances sont trimestrielles et le premier remboursement interviendra le 31 décembre 2015.

Cette avance est remboursable selon des critères de succès ou d'échec technique du programme ayant fait l'objet de ce financement.

Cette avance remboursable n'est pas porteuse d'intérêts. Elle ne fait l'objet d'aucune garantie ou sureté et n'est sujet à aucun covenant.

Au 31 décembre 2014, Oseo a versé à la Société 260 k€.

Une avance remboursable d'un montant de 100 k€ a été accordée en août 2013 par Oseo pour financer des explorations complémentaires de la tritoqualine dans la mucoviscidose. L'avance est versée en deux tranches, 70 k€ à la signature du contrat définissant les conditions de cette avance et le solde à la fin des travaux.

Les échéances sont trimestrielles et le premier remboursement interviendra le 30 juin 2015.

Cette avance est remboursable selon des critères de succès ou d'échec technique du programme ayant fait l'objet de ce financement.

Cette avance remboursable n'est pas porteuse d'intérêts. Elle ne fait l'objet d'aucune garantie ou sureté et n'est sujet à aucun covenant.

Au 31 décembre 2014, Oseo a versé à la Société 70 k€.

10.3.2 Dettes en crédit-bail

Néant.

10.3.3 Dettes obligataires

Le Conseil du 27 mars 2015 a constaté que les conditions pour la compensation des créances que les sociétés Besançon Participations et Financière Tuileries Développement, ainsi que Mr. David de Weese, détiennent sur la Société sont réunies :

- d'une part, il ressort de la comptabilité de la Société que les créances de ces obligataires sont certaines, liquides et exigibles ;
- d'autre part, l'admission des actions aux négociations sur un marché réglementé et la première cotation des actions de la Société ont eu lieu le 25 mars 2015, et le règlement-livraison de l'Offre a eu lieu le 27 mars 2015, soit antérieurement aux dates de maturité respectives des emprunts obligataires des sociétés Besançon Participations et Financière Tuileries Développement, ainsi que de Mr. David de Weese.

Le prix de souscription unitaire de l'offre ayant été fixé à 10,80 euros par le Conseil du 25 mars 2015, le Conseil du 27 mars a constaté que le remboursement du nominal et des intérêts de ces trois emprunts obligataires devait être effectué en totalité par compensation de créances en actions de la Société au moment de l'introduction en bourse :

- la créance de la société Besançon Participations s'élève à 1.024.657,53 euros, permettant la souscription à 94.875 actions nouvelles (le solde de la créance, 7,53 € a été inscrit au crédit de cet actionnaire) ;
- la créance de la société Financière Tuileries Développement s'élève à 101.561,64 euros, permettant la souscription à 9.403 actions nouvelles (le solde de la créance, 9,24 € a été inscrit au crédit de cet actionnaire) ;
- la créance de Monsieur David de Weese s'élève à 50.780,82 euros, permettant la souscription à 4.701 actions nouvelles (le solde de la créance, 10,02 € a été inscrit au crédit de cet actionnaire).

10.4 Restriction à l'utilisation des capitaux ayant influé sensiblement ou pouvant influencer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les opérations de l'émetteur

Néant.

10.5 Sources de financement attendues

La Société a réalisé une augmentation de capital de 300 k€ en juillet 2014.

L'introduction en bourse réalisée en mars 2015 a permis au groupe de lever 21,1 millions d'euros. Ces capitaux permettront à la société de financer l'étude de la phase 3 du cancer du poumon à horizon 2018.

11 Recherche et développement, brevets et licences

11.1 Propriété industrielle

La Société est assistée dans ses démarches et actions de protection de ses droits de propriété intellectuelle par le cabinet Becker, spécialisé en propriété intellectuelle.

11.1.1 Demandes de brevets déposées par la Société

La Société est, au travers de sa filiale à 100% OPI, propriétaire des droits mondiaux sur OSE2101.

La technologie Memopi® et le produit Tedopi® (OSE -2101)

Les produits OSE- 2101 font spécifiquement l'objet d'une famille de brevets.

Famille Princeps

Cette famille est basée sur une demande internationale PCT WO 04/094454 déposée en Avril 2004 et qui revendique la priorité d'une demande américaine déposée le 18 avril 2003 sous le numéro US 60/463,724.

Elle comprend les brevets délivrés suivants :

Pays	Brevet	Délivré le	Expiration
Europe	EP 1 620 456	26/02/2014	Avril 2024
Validé dans tous les états contractants de l'Office Européen des Brevets			
Etats-Unis	US 8,007,810	30/08/2011	Avril 2024
Canada	CA 2 522 812	21/08/2012	Avril 2024
Japon	JP5156882	21/12/2012	Avril 2024
Australie	AU2010214701	02/02/2012	Avril 2024

Elle comprend en outre une demande de brevet en cours d'examen :

Pays	Demande de Brevet	Publication	Expiration
Etats-Unis	US 14/081,086	US2014-0141064	Avril 2024

Les revendications des brevets délivrés couvrent une composition comprenant la combinaison de peptides de nature différente (peptides CTL optimisés pour une liaison accrue au récepteur HLA-A2, peptides CTL optimisés pour une liaison accrue au récepteur T cytotoxiques, peptides HTL) du produit OSE-2101 ainsi que les applications thérapeutiques de cette composition pour le traitement du cancer, en particulier pour retarder les rechutes de cancer après chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie.

Famille complémentaire

Cette famille est complétée par une autre famille de brevets couvrant spécifiquement l'un des peptides de la composition OSE-2101, à savoir le peptide SMPPPGTRV.

Elle comprend les brevets délivrés suivants :

Pays	Brevet	Délivré le	Expiration
Europe	EP 1 089 757	22/04/2009	Juin 2019
Validé en France, Allemagne, Royaume Uni, et Espagne			
Etats-Unis	US 7,252,829	07/08/2007	Juin 2018

Les revendications du brevet européen délivré couvrent le peptide, une composition comprenant celui-ci et l'utilisation de celui-ci pour le traitement du cancer. Celles du brevet américain couvrent une composition le comprenant.

Familles annexes

Ce portefeuille est complété par des brevets portant sur des aspects annexes ne protégeant pas directement le produit OSE-2101. Cependant, ces brevets peuvent constituer des barrières à l'entrée pour les sociétés suiveuses.

Pays	Brevet	Délivré le	Expiration
Etats-Unis	US 6,602,510	09/08/2003	Avril 2020

Les revendications de ce brevet protègent une composition comprenant huit peptides, dont quatre sont compris dans le produit Tedopi® - OSE 2101.

Pays	Brevet	Délivré le	Expiration
Europe	EP1 230 268	14/10/2009	Novembre 2020
Validé en France, Allemagne, et Royaume Uni			

Cette famille de brevets porte sur des méthodes de production de peptides comprenant un analogue d'épitope HLA I.

La technologie OSE -1101 (brevets d'application dans la mucoviscidose)

Le produit OSE-1101 fait aujourd'hui l'objet d'une famille de brevets.

Famille Princeps

Cette famille est basée sur une demande internationale PCT WO 2013/094454 déposée le 19 Avril 2013 et qui revendique la priorité d'une demande européenne déposée le 30 avril 2012, aujourd'hui abandonnée, sous le numéro EP 12 305 487.

Cette demande internationale pourra être validée dans les pays membres du traité PCT dont elle dépend, avant le 30 octobre 2014 (délai de 30 mois à compter de la priorité). Les brevets en découlant devraient expirer le 19 avril 2033, si toutes les taxes de maintien sont payées. En outre, cette date d'expiration pourrait être prorogée d'au plus 5 ans dans certains pays (via des certificats complémentaires de protection), si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés.

Les revendications de la demande internationale visent à protéger le produit OSE-1101 dans le traitement de la mucoviscidose ou ses complications, comme les désordres inflammatoires ou infectieux.

Le Rapport de Recherche de cette demande internationale cite des documents considérés comme « arrière-plan technologique » de l'invention. Ainsi, l'opinion écrite est très favorable puisqu'il est estimé que l'invention est nouvelle et inventive.

La durée des brevets est susceptible d'être prorogée par des certificats complémentaires de protection après obtention d'une autorisation de mise sur le marché suivant les règles nationales/régionales en vigueur.

La thérapie immunitaire T et le traitement des métastases cérébrales (patients HLA-A2 positifs)

La Société a déposé le 6 novembre 2014 une demande de brevet internationale sur une thérapie immunitaire T spécifique pour une utilisation dans le traitement des métastases cérébrales de patients HLA-A2 positifs. Ce brevet ouvre des nouvelles indications potentielles pour ses produits dans le domaine des métastases cérébrales, une localisation métastatique compliquant plusieurs cancers.

Pays	Brevet	Expiration
Europe	EP2014/073975	6 novembre 2034

11.1.2 Contrats de licence et accords

La Société a conservé les obligations contractuelles confidentielles vis-à-vis de Takeda avec un paiement d'étapes à l'enregistrement du produit Tedopi® aux Etats-Unis et en Europe, puis des versements complémentaires (redevances ou royalties) correspondant à un pourcentage sur les ventes de produit Tedopi® par OSE Pharma, ce pourcentage étant limité à un seul chiffre. (voir section 22)

La Société a signé un contrat de licence avec la société OPI en Suisse en juillet 2012 concernant le projet Tedopi® (OSE-2101). Ce premier contrat lui donne les droits commerciaux attachés au produit pour le territoire européen et lui a également donné la responsabilité du développement international en Europe et aux USA. La société OSE Pharma va constituer une équipe de développement international et va chercher à obtenir le feu vert pour le développement du produit auprès des deux Agences (EMA et FDA) d'enregistrement en Europe et aux USA.

La Société a procédé au dépôt de la marque TEDOPI® qui va remplacer la marque Tedopi®. La Société entend déposer cette nouvelle marque dans la plupart des pays où elle l'estime utile, y compris tous les États Membres de l'Union européenne (marque déposée UE) et les États-Unis.

11.2 Marques

À la date du document de Référence, la Société a notamment fait protéger les marques «OSE Pharma», « Memopi » « Tedopi » ainsi que sa raison sociale par le biais d'un enregistrement de marques en France, puis elles seront déposées dans la plupart

des pays où elle l'estime utile, y compris tous les États Membres de l'Union européenne (marque déposée UE) et les États-Unis.

Le nom « Memopi », a été choisi par la Société pour désigner sa technologie. Dans la plupart des pays, y compris l'Union européenne et les États-Unis, une approbation préalable de la dénomination commerciale d'un produit pharmaceutique par les autorités compétentes est obligatoire, ces marques sont donc susceptibles d'être modifiées.

A la connaissance de la Société, sa propriété intellectuelle n'a fait l'objet d'aucune contestation, ni d'aucun détournement.

11.3 Noms de domaine

La Société a déposé le nom de domaine suivant :

<http://osepharma.com/>

<http://osepharma.fr/>

12 Information sur les tendances

12.1 Principales tendances depuis la fin du dernier exercice

Le début de l'exercice 2015 se caractérise par :

Le 29 janvier 2015, OSE Pharma a annoncé avoir confié à Simbec-Orion la réalisation de son étude clinique internationale de Phase 3 de son produit Tedopi® pour les patients atteints d'un cancer du poumon à un stade avancé. Le protocole de cette étude, qui concernera des patients présentant un cancer du poumon NSCLC avancé en stade IIIB invasif ou IV métastatique, a reçu dernièrement un avis positif de la part de la FDA (Food and Drug Administration) et de l'EMA (Agence européenne du médicament). Simbec-Orion assurera la gestion de cette étude multicentrique et multi-pays impliquant jusqu'à 70 sites et 500 patients aux Etats-Unis et en Europe. Simbec-Orion a lancé l'étude de faisabilité auprès d'experts cliniques internationaux et les patients seront recrutés à partir du deuxième semestre 2015. Elle se chargera de la sélection des sites, du recrutement des patients, du suivi clinique, de la gestion des données, de l'analyse statistique et des questions réglementaires.

Le 17 avril 2015, la Société a annoncé avoir été sélectionnée dans l'équipe de France des biotechnologies médicales dans le cadre des trois plans de la Nouvelle France Industrielle.

Le 29 avril 2015, la Société a annoncé la mise en route de l'essai de phase 3 pivot prévu aux USA et en Europe en fin d'année 2015. OSE Pharma envisage également de développer Tedopi® dans une nouvelle Phase 2 exploratoire en partenariat, dans de nouvelles combinaisons thérapeutiques ou pour d'autres cancers (sein, colon, ovaires) en 2016. La société prévoit par ailleurs de renforcer ses équipes avec des collaborateurs expérimentés.

En mai 2015, la Société a signé un accord exclusif de long-terme avec le laboratoire israélien RAFA comprenant la licence, la distribution et la vente de Tedopi® en Israël.

12.2 Existence de toute tendance connue, incertitude ou demande ou tout engagement ou événement raisonnablement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives de la Société

Néant.

13 Prévision ou estimation du bénéfice

La Société ne fait pas de prévision ou d'estimation de bénéfice.

14 Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale

14.1 Dirigeants et administrateurs

14.1.1 Composition du Conseil d'Administration

A la date du présent Document de Référence, le Conseil d'Administration est composé de 9 membres :

Nom-Prénom ou dénomination sociale du membre	Date de 1ère nomination	Date d'échéance du mandat	Fonction principale exercée dans la Société	Fonction principale exercée en dehors de la Société
Monsieur Emile LORIA	27/04/2012	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2017, soit 6 ans	Administrateur - Président du Conseil	Président et administrateur Portable Genomic Inc
Madame Dominique COSTANTINI	27/04/2012	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2017, soit 6 ans	Administrateur - Directeur Général	Administrateur AB sciences sa, O4CP sa, Carthera sas, Theranexus sas, Chrysabio eurl
Monsieur Guy CHATELAIN	27/04/2012	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2017, soit 6 ans	Administrateur	Administrateur OPI sa- Genève MS Medical Synergy –Genève CellMark SA (Genève) Indufina Industrielle Financière Holding Genève SA (Genève) ...
Monsieur Jean THERON	27/04/2012	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2017, soit 6 ans	Administrateur	Gérant de JT conseil sarl, Président d'Imedial sas
Monsieur Gérard TOBELEM	10/04/2014	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2019, soit 6 ans	Administrateur	Président de Theradiag sa
Monsieur Jean-Patrick DEMONSANG	10/04/2014	AG statuant sur les comptes 31 décembre 2016, soit 3 ans	Administrateur	Président de Demonsang Consulting SAS
Société Val Fourcats	10/04/2014	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2016, soit 3 ans	Administrateur	Administrateur de la S A S Société Hôtelière du Grand Ouest (SHGO)
Monsieur David DE WEESE	2/06/2014	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2016, soit 3 ans	Administrateur	Administrateur des sociétés : The Olana Partnership ; Paul Capital Advisors (et ses filiales) ; Cryscade Inc. ; Capacitor Sciences Inc.
Monsieur Walter FLAMENBAUM	2/06/2014	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2016, soit 3 ans	Administrateur	- Griffintown Capital Partner, Chairman, Morristown, NY (2014- - BioMotiv Advisory Board, The Harrington Project, Cleveland, Ohio (2013- - RenalSense, Israel, Strategic Advisor (2013- - Managing Partner, The Channel Group, New York, NY (2012- - Allergen Research Corporation, San Francisco, CA, Director (2012- - UMAN Pharmaceuticals, Candiac, Quebec, Canada, Director (2011- - Partner Emeritus, Paul Capital Advisors, San Francisco, CA (2011- - HMBL (formerly HeartMetabolics, Inc.), London, England, Director and Strategic Advisor (2010 - Washington and Jefferson College, Washington, Pennsylvania, Director (2010 -

Renseignements personnels relatifs aux membres du Conseil d'Administration

Les 9 membres du Conseil d'administration associent une expertise internationale à la fois du développement de médicament, du marketing, de l'industrie et de la finance, avec une expérience de sociétés de biotechnologie cotées, sur Euronext et au Nasdaq.

Emile Loria – Co-fondateur, Administrateur et Président du Conseil d'administration

Emile Loria a débuté sa carrière en tant que chercheur à l'institut du Cancer de Villejuif puis à l'institut de cancérologie et d'immunogénétique du Professeur Georges Mathé. Emile a développé des expertises en matière de systèmes de délivrance innovants et il a été le responsable des systèmes de délivrance transdermique pour Ciba-Geigy suivant l'acquisition d'ALza (Transderm). Il a fondé sa propre société à Genève et a collaboré avec Cygnus (Redwood city Californie) pour réaliser des produits transdermiques indiqués dans la ménopause et pour faciliter l'arrêt du tabac (patch de nicotine) Il a été le Directeur Général de Biovector sa (Toulouse) qui développait un vaccin contre la grippe par voie nasale

Par la suite il a été le Président et Directeur Général d'Epimmune Inc (San Diego), société cotée au NASDAQ, puis le Président et le responsable de la direction des affaires commerciales d'IDM.

Emile possède plus de 25 années d'expérience dans le secteur de la pharmacie / biotechnologie à des postes clés et notamment au sein de Ciba-Geigy, Sanofi ou MS Medical Synergy.

Il est diplômé de la Faculté de médecine de Paris.

Dominique Costantini – Co-fondateur, Administrateur et Directeur Général

Elle a précédemment fondé BioAlliance en 1997 et en a été le directeur général jusqu'en 2011, cette société d'innovation est focalisée en oncologie et dans les soins de support et elle a conçu et développé des technologies innovantes de délivrance (Euronext: Bio). Ses principales réalisations financières incluent des levées de fonds avec les principales firmes de capital-risques, une introduction en bourse sur Euronext fin 2005 et des placements privés en 2007 et 2011. Ces levées de fonds réussies ont été basées sur les étapes de développement international de produits. 3 produits ont été approuvés Loramyc® en Europe, aux USA et en Asie, Setofilm® a été approuvé en Europe, Sitavir® est approuvé en Europe et aux USA. Livatag® une nanotechnologie anticancéreuse développée pour le cancer primitif du foie est en phase 3 EU/ US. Elle a conclu des partenariats industriels avec le soutien d'Emile Loria au plan international (Europe -USA -Chine -Japon – Corée – Israël) avec plus de 130M€ de contrats signés et des royalties significatives. Dominique a plus de 20 ans d'expériences dans l'industrie pharmaceutique et de la biotechnologie avec des postes de management au sein de HMR (aujourd'hui Sanofi). Elle a dirigé les départements couvrant les différents métiers du médicament allant de la recherche, au développement préclinique et clinique, à l'enregistrement et au remboursement et elle a dirigé les activités médico-marketing de mise sur le marché (domaines: Immunologie, Asthme, Infectiologie, Oncologie, Vaccins, Anti-inflammatoires)- Doctorat en médecine - Immunologie - Necker Paris V.

Guy Chatelain – Administrateur

Avocat, partenaire de Mentha & Associés, Guy est le représentant de la société OPI sa et de MS Medical Synergy à Genève. Il appartient à l'association des avocats de Genève : Swiss Bar association, Geneva association of Business Law.

Jean Theron – Administrateur

Consultant pour l'industrie pharmaceutique et biotechnologique JT Conseils, Jean assure des audits de structure, la mise en place de stratégies de lancement, des activités de management et de formation des managers opérationnels de marketing-ventes. Il a créé le programme de formation pour les directeurs régionaux - ESSEC et un programme de marketing-ventes pharmaceutiques à l'ESCP Paris. Il est Cofondateur des sociétés Imedial (opérations pharmaceutiques au Maghreb et au Moyen Orient) et BioAlliance pharma. Président de HMR France, Directeur général de Hoechst, de Behring, de Roussel, de Diamant de Lutsia, il a acquis une très large expérience managériale internationale dans le monde des marchés de la pharma et de la Biotechnologie.

Gérard Tobelem – Administrateur

Gérard Tobelem est lauréat du premier prix Diderot Innovation en 2006. Il a exercé des responsabilités industrielles, médicales et scientifiques, notamment en tant que président exécutif de l'Etablissement Français du Sang qu'il a dirigé. Gérard Tobelem a précédemment exercé des fonctions stratégiques au sein du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. Il a conseillé différentes entreprises pharmaceutiques internationales dans leur stratégie de Recherche & Développement. Il est par ailleurs Président non exécutif du Conseil d'administration de Theradiag. Il était préalablement professeur d'hématologie à l'Université Paris 7 et chef de service des maladies du sang à l'Hôpital Lariboisière à Paris.

Jean-Patrick Demonsang – Administrateur

Il a rejoint le conseil d'administration d'OSE Pharma en 2014. Président et directeur Général de Seventure Partners jusqu'en 2013, il y a soutenu de façon remarquable l'activité de plus de 150 sociétés Seventure est aujourd'hui l'un des leaders du Capital-Risque en France avec plus de 500 M€ sous gestion et une équipe de 12 professionnels, avec deux secteurs d'investissement : les Technologies de l'Information et les Sciences de la Vie, en France et en Europe.

Jean-Patrick Demonsang est également un entrepreneur ayant à son actif la création et la direction de plusieurs PME et il mène aujourd'hui un projet entrepreneurial concernant un parc à thème dans le sud de la France. Jean-Patrick Demonsang est titulaire d'un MBA à HEC et est diplômé de physique.

Société Val Fourcats- Administrateur

La société Val Fourcats est représentée par son gérant, Monsieur Gilles Pélisson. Monsieur Gilles Pélisson a une importante expérience industrielle internationale en tant qu'ancien Président Directeur Général du groupe Accor et de groupes industriels comme Euro Disney SCA, Bouygues Telecom.

Gilles Pélisson est par ailleurs administrateur indépendant aux conseils d'administration des sociétés Accenture, NH Hoteles, BiC, TF1, des cristalleries du Val Saint-Lambert en Belgique et du groupe Jefferies.

Gilles Pélisson est diplômé de l'Essec et d'un MBA de la Harvard Business School.

David de Weese – Administrateur

David a rejoint Paul Capital en 1995 et le dirige. C'est une société pionnière dans les marchés secondaires pour les marchés privés d'actions (6 milliards de dollars sous gestion). David a 14 ans d'expériences de management opérationnel en Europe et aux USA, David de Weese a été fondateur, Président et Directeur général de deux sociétés de biotechnologies basées à New York pour SigA Pharmaceuticals et en Californie pour Cygnus Therapeutic Systems. Avant Cygnus, il a dirigé une société de Software dans la Silicon Valley, Machine Intelligence. Il a également fondé une société de matériel médical : Medical Innovations, jusqu'à son acquisition.

David de Weese est licencié de l'Université de Stanford, et a un MBA obtenu à la Harvard Business School. Il a été formé à la faculté de droit de l'Université de Stanford.

Walter Flamenbaum - Administrateur

Fondateur de Paul capital Partners, Walter est actuellement partenaire émérite de cette société. Il a un large savoir médical et une expérience approfondie des investissements en santé. Il a acquis 30 ans d'expériences médicales dans le développement et dans l'évaluation de sociétés pharmaceutiques ou de biotechnologie. Il a été ainsi Impliqué dans le développement de médicaments, des dispositifs médicaux et dans des sociétés de diagnostic. Il a également une expérience directe comme fondateur, administrateur et conseiller stratégique dans plusieurs sociétés de services et dans des sociétés de santé.

Interniste, néphrologue et pharmacologue, il est ancien professeur de médecine de la Faculté de médecine du Mont Sinai à New York et de l'école de Médecine de Tufts à Boston.

Médecin, diplômé de l'université de Columbia, il a obtenu sa licence à l'Université de Washington.

Les adresses des administrateurs sont les suivantes :

- Emile Loria, 129 avenue Brugmann – 1190 Bruxelles (Belgique) ;
- Dominique Costantini, 286 boulevard Raspail – 75015 Paris ;
- Guy Chatelain, 18 chemin Charles Borgeaud – 1213 Onex (Suisse) ;
- Jean Theron, 16 rue du Général Leclerc – 78000 Versailles ;
- Gérard Tobelem, 113, rue Monge – 75005 Paris ;
- Jean-Patrick Demonsang, 149, rue Louis Rouquier – 92300 Levallois-Perret ;
- Société Val Fourcats, Esplanade du Val Saint-Lambert - 4100 Seraing (Belgique) ;
- David de Weese, 1170 fifth Ave, # 15 A New-York, NY 10029 (Etats-Unis) ;
- Walter Flamenbaum, 77 Crayville Road Crayville NY, 12521 (Etats-Unis).

Capital et droits de vote détenus par les membres du Conseil d'Administration

Après exercice potentiel de tous les instruments donnant accès au capital, les actions de la Société détenues par les administrateurs à la date du présent Document de Référence sont les suivants :

- Emile Loria détient, après exercice de l'ensemble des instruments dilutifs, 3.609.762 actions représentant 34,1 % du capital et des droits de vote ;
- Dominique Costantini détient, après exercice de l'ensemble des instruments dilutifs, 1.883.333 actions représentant 17,8 % du capital et des droits de vote ;
- Guy Chatelain détient, après exercice de l'ensemble des instruments dilutifs, 285.000 actions représentant 2,7 % du capital et des droits de vote ;
- Jean Theron détient, après exercice de l'ensemble des instruments dilutifs, 167.500 actions représentant 1,6 % du capital et des droits de vote ;
- Jean-Patrick Demonsang détient, après exercice de l'ensemble des instruments dilutifs, 40.000 actions représentant 0,4 % du capital et des droits de vote ;

- Société Val Fourcats, représentée par Gilles Pelisson détiennent, après exercice de l'ensemble des instruments dilutifs, 35.000 actions représentant 0,3% du capital et des droits de vote ;
- Gérard Tobelem détient, après exercice de l'ensemble des instruments dilutifs, 31.667 actions représentant 0,3 % du capital et des droits de vote ;
- David de Weese détient, après exercice de l'ensemble des instruments dilutifs, 52.244 actions représentant 0,5 % du capital et des droits de vote ;
- Walter Flamenbaum détient, après exercice de l'ensemble des instruments dilutifs, 36.333 actions représentant 0,3 % du capital et des droits de vote.

Liste des mandats et fonctions exercés par les membres du Conseil d'Administration dans toutes sociétés au cours des 5 dernières années

Nom-Prénom ou dénomination sociale du membre	Autres mandats actuellement exercés dans d'autres sociétés	Autres mandats et fonctions exercés dans d'autres sociétés au cours cinq dernières années et non exercés à la date du présent Document de Référence
Emile Loria	Président et administrateur Portable Genomic Inc	
Dominique Costantini	- Président non exécutif de Carthera SAS - Administrateur de Theranexus SAS - Administrateur d'AB Sciences sa - Gérant de Chrysabio Eurl	Directeur Général et administrateur BioAlliance Pharma sa (1997- 2011)
Guy Chatelain	- Administrateur d'OSE Pharma International et de MS Medical Synergy Genève - CellMark SA (Genève) - ndufina Industrielle (Genève) - Financière Holding Genève SA (Genève)	Blue 281 SA (Genève)
Jean Theron	- Gérant de JT P Conseil SARL - Président d'Imedial SAS	Gérant de JT Pharma SARL (2004- 2012)
Gérard Tobelem	Président de Théradiag sa administrateur de la Fondation d'entreprise Louis-Dreyfus	Président de l'Etablissement Français du Sang (EFS)
Jean-Patrick Demonsang	Président de Demonsang Consulting SAS Président du CS de G1J Ile de France	Président du Directoire de Seventure Partners Administrateur de Natixis Venture Sélection
Société Val Fourcats	Administrateur de la S A S Société Hôtelière du Grand Ouest (SHGO)	Val Fourcats : société créée en 2012
David de Weese	Administrateur des sociétés : The Olana Partnership ; Paul Capital Advisors (et ses filiales) ; Cryscade, Inc. ; Capacitor Sciences, Inc.	TopTier Capital Partners Medical Innovations, Inc ; M6 Pharmaceuticals ; Siga Technologies ; Bioject Medical Technology ; Cygnus Therapeutics, Inc.
Walter Flamenbaum	- Griffintown Capital Partner, Chairman, Morristown, NY (2014-) - BioMotiv Advisory Board, The Harrington Project, Cleveland, Ohio (2013-) ; - RenalSense, Israel, Strategic Advisor (2013-); - Managing Partner, The Channel Group, New York, NY (2012-); - Allergan Research Corporation, San Francisco, CA, Director (2012-); - UMAN Pharmaceuticals, Candiac, Quebec, Canada, Director (2011-); - Partner Emeritus, Paul Capital Advisers, San Francisco, CA (2011-) ; - HMBL (formerly HeartMetabolics, Inc.), London, England, Director and Strategic Advisor (2010 -) ; - Washington and Jefferson College, Washington, Pennsylvania, Director (2010 -)	- Norphan Pharmaceuticals, Stamford, Connecticut, Chairman of the Board (2012- 2013)

14.1.2 Autres mandats sociaux

Composition de la Direction Générale

Madame Dominique Costantini assure les fonctions de Directeur Général de la Société.

Renseignements personnels relatifs aux membres de la Direction Générale

Il est renvoyé au paragraphe 14.1.1 du présent Document de Référence.

Liste des mandats et fonctions exercés par les membres de la Direction Générale dans toutes sociétés au cours des cinq dernières années

Il est renvoyé au paragraphe 14.1.1 du présent Document de Référence.

Présentation de l'équipe de Direction

Alexis Peyroles – Directeur Administratif et Financier

Alexis Peyroles est diplômé de l'EDHEC et d'un Executive MBA de l'Imperial College Londres.

Précédemment Alexis Peyroles a exercé ses fonctions pour Sanofi au Japon et dans les pays de l'Est pour les finances puis les accords et licences. Il a ensuite exercé les fonctions de responsable administratif et financier au sein de la société Idéactif.

Il a travaillé pendant 7 années au sein du Groupe Guerbet, au sein de la direction contrôle de gestion en tant que Directeur du Contrôle de Gestion puis en tant que directeur général Amérique Latine basé au Brésil.

Alexis a monté une structure d'accompagnement financier des start up (Carbios) et a rejoint en 2014 OSE Pharma comme Directeur administratif et financier.

14.1.3 Déclarations relatives aux membres de la Direction et aux administrateurs

- Au cours des cinq dernières années, aucun des membres du Conseil d'Administration de la Société :
 - n'a fait l'objet d'une condamnation pour fraude, d'une incrimination ou d'une sanction publique officielle prononcée contre lui par les autorités statutaires ou réglementaires ;
 - n'a été impliqué dans une faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que dirigeant ou mandataire social
 - n'a été empêché d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou de participer à la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur ;
 - n'a fait l'objet d'une incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés).
- -Au cours des cinq dernières années, Madame Dominique Costantini :
 - n'a fait l'objet d'aucune condamnation pour fraude, d'une incrimination ou d'une sanction publique officielle prononcée contre elle par les autorités statutaires ou réglementaires ;
 - n'a été impliquée dans aucune faillite, mise sous séquestre ou liquidation en tant que dirigeant ou mandataire social ;
 - n'a pas été empêchée d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou de participer à la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur ;
 - n'a fait l'objet d'aucune incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou réglementaires (y compris des organismes professionnels désignés).

14.2 Conflits d'intérêts potentiels au niveau des membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêt actuel ou potentiel entre les devoirs, à l'égard de la Société, et les intérêts privés et/ou devoirs des personnes composant les organes d'administration, de direction, et de la direction générale, telles que visées au paragraphe 14.1 « Dirigeants et administrateurs » ci-dessus.

Il est précisé que Monsieur Emile Loria bénéficie, depuis le 1^{er} juillet 2014, d'une convention de prestation de services portant sur le conseil dans les levées de fonds et accompagnement dans la stratégie de la Société pour un montant annuel de 120.000 euros.

14.2.1 Restriction acceptée par les membres du Conseil d'Administration ou de la Direction Générale concernant la cession, dans un certain laps de temps, de leur participation dans le capital social de l'émetteur

A la connaissance de la Société, il n'existe aucune restriction acceptée par les mandataires sociaux concernant la cession de leur participation dans le capital social de la Société, sous réserve des engagements de conservation de leurs actions par les principaux dirigeants qui ont été mis en place pour une durée de 180 jours suivant la date du règlement-livraison des actions émises dans le cadre de l'introduction en bourse.

15 Rémunération et avantages

15.1 Rémunération brute globale des membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale

Conformément à la loi du 3 juillet 2008, l'information est établie en se référant au code de gouvernement d'entreprise et aux recommandations complémentaires en matière de communication sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux de sociétés cotées formulées par Middlednext. Le Code Middlednext auquel la Société se réfère peut être consulté sur l'adresse http://www.middlednext.com/IMG/pdf/Code_de_gouvernance_site.pdf. Les tableaux n°1, n°2, n°3 et n°8 de la « Recommandation AMF relative à l'information à donner dans les prospectus sur la rémunération des mandataires sociaux du 22 décembre 2008 » sont présentés ci-dessous.

Au titre de la période présentée, les seuls mandataires sociaux dirigeants étaient Emile Loria et Dominique Costantini.

Une convention de prestation de services portant sur le conseil dans les levées de fonds et accompagnement dans la stratégie de la Société a été signée entre Emile Loria et la Société à effet rétroactif au 1^{er} juillet 2014, pour un montant annuel de 120.000 euros. Cette convention a fait l'objet d'une autorisation préalable en Conseil d'administration du 29 juillet 2014.

Madame Costantini bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1^{er} juillet 2014 en qualité de directrice du développement de 140 000 euros annuel brut (pour 104 heures de travail mensuel). Il est prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs. Son contrat de travail a été modifié en avril 2015 pour le porter à 133 heures de travail mensuel, soit une rémunération annuelle brute de 180 000 euros hors rémunération variable.

Tableau 1 : Tableau de synthèse des rémunérations et des BSA attribués à chaque dirigeant mandataire social

	Exercice 2014
Emile Loria	
Rémunérations dues au titre de l'exercice (tableau 2)	60.000 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A
Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice (tableau 4)*	18.753 €
Valorisation des actions attribuées gratuitement (tableau 6)	N/A
TOTAL	78.753 €

* Juste valeur estimée par BSA à 4,52 €

	Exercice 2014
Dominique Costantini	
Rémunérations dues au titre de l'exercice (tableau 2)	70.000 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A
Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice (tableau 4)*	28.250 €
Valorisation des actions attribuées gratuitement (tableau 6)	N/A
TOTAL	98.250 €

* Juste valeur estimée par BSA à 4,52 €

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

DIRIGEANT MANDATAIRE	Rémunération pour l'exercice 2014 (en euros)
D. Costantini	70 000 ¹
E. Loria	60 000 ²

¹ La rémunération au titre de ce contrat de travail est calculée sur une base de 140 000 euros annuelle brute. Le contrat de travail a pris effet le 1er juillet 2014. Il est par ailleurs prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs.

Son contrat de travail a été modifié en avril 2015 pour le porter à 133 heures de travail mensuel, soit une rémunération annuelle brute de 180 000 euros hors rémunération variable.

² La rémunération au titre de la convention de prestation de services conclue entre la Société et E. Loria prévoit une rémunération annuelle de 120 000 euros. Cette convention a pris effet le 1^{er} juillet 2014.

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

L'Assemblée générale du 17 septembre 2014 a fixé le montant global des jetons de présence alloués au Conseil de d'administration pour l'exercice 2014 à la somme de cent mille euros (100.000 €).

Le Conseil d'administration, dans ses séances du 27 mars et 22 avril 2015 a fixé le montant de jetons de présence comme suit :

- 2.000 € par réunion pour la participation physique (il est prévu une réunion par trimestre) ;
- 1.200 € par réunion pour la participation par visioconférence ou autres moyens de télécommunication selon les règles fixées dans le règlement intérieur ;
- Les frais d'hôtel et de transport engagés par chaque participant au Conseil d'administration pour les réunions ayant lieu en dehors d'Europe seront pris en charge à hauteur de 2.500 euros par réunion, tandis que ceux engagés pour des réunions en Europe seront pris en charge à hauteur de 500 euros par réunion.

Tableau 4 : Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social par la société ou toutes sociétés de son groupe durant les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2013

Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nature des options (achat ou souscription)	Valorisation des BSA selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Nombre de BSA attribués durant l'exercice	Prix d'exercice	Période d'exercice
Emile Loria	N° :1 Date : 1/7/2014	BSA	18.753 €	4.149	8 €	30/06/2019
Dominique Costantini	N° :1 Date : 1/7/2014	BSA	28.250 €	6.250	8 €	30/06/2019
TOTAL			47.003 €	10.399		

Tableau 5 : Options de souscription ou d'achat d'actions levées par chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos 31 décembre 2014 et 2013

Néant.

Tableau 6 : Actions attribuées gratuitement à chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos 31 décembre 2014 et 2013

Néant.

Tableau 7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos 31 décembre 2014 et 2013

Néant.

Tableau 8 : Historique des attributions de souscription ou d'achat d'actions attribuées aux mandataires sociaux

A la date du présent Document de Référence :

	BSA 2014	BSA 2012
Date d'assemblée Générale ou Conseil d'Administration ayant attribué le plan	Assemblée Générale Extraordinaire du 2/06/2014 Conseil d'administration des 01/07/2014 et 28/07/2014	Assemblée Générale Extraordinaire du 30/05/2012 Conseil d'administration du 29/11/2013
Nombre maximum de bons autorisés par les assemblées générales	800.000, portés à 500.000 par l'AGE du 17 septembre 2014	40.000, devenu 200.000 (par l'effet de la division du nominal par 5 votée lors de l'AGE du 10/04/2014)
Nombre de BSA émis	431.982 *	200.000
<i>Emile Loria</i>	4.149	
<i>Dominique Costantini</i>	6.250	25.000
<i>Jean-Patrick Demonsang</i>	10.000	30.000
<i>Gérard Tobelem</i>	10.417	30.000
<i>Val Fourcats (Gilles Péliçon)</i>	10.000	25.000
<i>David de Weese</i>	11.667	
<i>Walter Flamenbaum</i>	10.333	
<i>Jean Théron</i>	10.000	
<i>Guy Chatelain</i>	10.000	
Point de départ d'exercice des bons	Date de leur attribution	(1)
Date d'expiration	30 juin 2019	mai 2017
Prix de souscription ou d'achat du bon	0,10 €	0,05 €
Nombre de BSA souscrits	12.816	200.000
Modalités d'exercice du Bon	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires
Prix d'exercice	8 €	1 €
Nombre d'actions souscrites à la date du présent Document de Référence	0	0
Nombre cumulé de bons de souscriptions ou d'achat actions annulées ou caduques	0	0
Bons de souscription restants à émettre à la date du présent Document de Référence	68 018**	0

(1) Une première tranche de 30.000 BSA (post-division du nominal) est exerçable pour chacun des titulaires à partir de leur souscription et le solde des BSA est exerçable pour les titulaires qui détiennent plus de 30.000 BSA (post-division du nominal) à partir du 1^{er} janvier 2015 à la condition qu'à cette date, le titulaire concerné accompagne toujours les activités de la Société.

* Recouvre les 151 982 BSA 2014 attribués lors des réunions du Conseil en date des 1^{er} et 29 juillet 2014, et les 280 000 BSA 2014 attribués lors de la réunion du Conseil en date du 27 mars 2015, aux mandataires sociaux et aux autres actionnaires de la Société.

Les mandataires sociaux détiennent ensemble 82 816 de ces BSA 2014.

**En complément de ce volant de BSA restant à la main de la Société, l'Assemblée générale extraordinaire du 17 septembre 2014 a délégué au Conseil d'administration sa compétence pour émettre des BSA, des BSPCE et des actions gratuites dans un plafond global pour ces deux émissions de 300.000 titres. Par ailleurs, le Conseil d'administration du 27 mars 2015 a décidé l'émission et l'attribution de 136 222 BSA 2015 et 65 000 BSPCE.

Tableau 9 : Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux 10 premiers salaires non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

Néant.

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

Néant

Tableau 11 : Précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants

Dirigeants mandataires sociaux	Date de 1ère nomination	Date d'échéance du mandat	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		Indemnités relatives à une clause de non concurrence	
			Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Emile Loria	27 avril 2012	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2017		X		x		x		x
<i>Président du conseil d'administration</i>										
<i>Administrateur</i>										
Dominique Costantini <i>Directeur général</i> <i>Administrateur</i>	27 avril 2012	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2017	X(1)			x		x		x

- (1) Madame Costantini bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1^{er} juillet 2014 en qualité de directrice du développement. Il est prévu une rémunération fixe de 140 000 euros annuel brut (pour 104 heures de travail mensuel) et une rémunération variable en fonction de l'atteinte des objectifs. Ces objectifs quantitatifs et qualitatifs sont liés essentiellement à la mise en place de l'essai de phase 3 dans le respect du budget défini et du planning prévu. Son contrat de travail a été modifié en avril 2015 pour le porter à 133 heures de travail mensuel, soit une rémunération annuelle brute de 180 000 euros hors rémunération variable (dont les objectifs demeurent identiques).

Aucun maintien de contrats de travail, ou indemnités de départ en cas de rupture du contrat de travail ne sont prévus à la date du présent Document de Référence.

15.2 Sommes provisionnées ou constatées par ailleurs par la Société aux fins du versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages

La Société n'a pas provisionné de somme aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux et/ou dirigeants mandataires sociaux qui ne bénéficient pas ailleurs (ou n'ont bénéficié) de prime de départ ou d'arrivée au sein de la Société.

Les BSA octroyés aux mandataires sociaux ou dirigeants mandataires sociaux font l'objet d'un recensement précis dans le chapitre 17.2 du présent Document de Référence.

16 Fonctionnement des organes d'administration et de direction

16.1 Fonctionnement et mandats des membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale

La Société a adopté, par assemblée générale extraordinaire du 17 septembre 2014, de nouveaux statuts, suite à l'admission aux négociations des titres de la Société sur le marché Euronext Paris.

16.1.1 Le Conseil d'Administration (articles 18 à 21 des statuts)

Article 18 – Conseil d'Administration

- (i) Sauf dérogations légales, la Société est administrée par un Conseil d'administration de trois membres au moins et de dix-huit membres au plus.
- (ii) En cours de vie sociale, les administrateurs sont nommés ou renouvelés par l'assemblée générale ordinaire. Toutefois, en cas de fusion, des nominations d'administrateurs peuvent être effectuées par l'assemblée générale extraordinaire statuant sur l'opération.
- (iii) Les administrateurs peuvent être actionnaires ou non de la société.
- (iv) La durée des fonctions des administrateurs est de 6 ans et prennent fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire qui statue sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat de l'administrateur intéressé.

Les administrateurs sont rééligibles. Ils peuvent être révoqués à tout moment par l'assemblée générale ordinaire.

Nul ne peut être nommé administrateur si, ayant dépassé l'âge de 75 ans sa nomination a pour effet de porter à plus d'un tiers des membres du Conseil le nombre d'administrateurs ayant dépassé cet âge. Si cette proportion est dépassée, l'administrateur le plus âgé est réputé démissionnaire d'office à l'issue de l'assemblée générale ordinaire statuant sur les comptes de l'exercice au cours duquel le dépassement aura lieu.

Les administrateurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Les administrateurs personnes morales doivent, lors de leur nomination, désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités que s'il était administrateur en son nom propre, le tout sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente.

Lorsque la personne morale administrateur met fin au mandat de son représentant permanent, elle doit notifier sans délai à la Société, par lettre recommandée, sa décision ainsi que l'identité de son nouveau représentant permanent. Il en est de même en cas de décès ou de démission du représentant permanent.

Le représentant permanent d'une personne morale administrateur est soumis aux conditions d'âge qui concernent les administrateurs personnes physiques.

- (v) En cas de vacance par décès ou démission d'un ou plusieurs sièges d'administrateurs, le Conseil d'administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire en vue de compléter l'effectif du Conseil.

Les nominations provisoires ainsi effectuées par le Conseil d'administration sont soumises à ratification de la plus prochaine assemblée générale ordinaire. A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis restent cependant valables.

Lorsque le nombre d'administrateurs devient inférieur au minimum légal, les administrateurs restant en fonctions doivent convoquer immédiatement l'assemblée ordinaire en vue de compléter l'effectif du Conseil.

L'administrateur nommé en remplacement d'un autre ne demeure en fonction que pour la durée restant à courir du mandat de son prédécesseur.

Les administrateurs personnes physiques ne peuvent exercer simultanément dans plus de cinq conseils d'administration ou de surveillance de sociétés anonymes ayant leur siège en France métropolitaine, sauf les exceptions prévues par la loi.

Un salarié de la Société ne peut être nommé administrateur que si son contrat correspond à un emploi effectif. Il ne perd pas le bénéfice de ce contrat de travail. Le nombre des administrateurs liés à la Société par un Contrat de travail ne peut dépasser le tiers des administrateurs en fonction

Article 19 – Présidence du Conseil d'Administration

Le Conseil d'administration élit parmi ses membres personnes physiques un Président et détermine sa rémunération. Il fixe la durée de ses fonctions, qui ne peut excéder celle de son mandat d'administrateur. Il est rééligible.

Le Conseil d'Administration peut le révoquer à tout moment.

Nul ne peut être nommé Président du Conseil d'Administration s'il est âgé de plus de 75 ans. Lorsqu'en cours de fonction cette limite d'âge aura été atteinte, le Président du Conseil d'Administration sera réputé démissionnaire d'office et il sera procédé à la désignation d'un nouveau Président dans les conditions prévues au sein du présent article.

Le Président représente le Conseil d'administration. Il organise et dirige les travaux de celui-ci, dont il rend compte à l'assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la Société et s'assure, en particulier, que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

En cas d'empêchement temporaire ou de décès du Président, le Conseil d'administration peut déléguer un administrateur dans les fonctions de Président.

En cas d'empêchement temporaire, cette délégation est donnée pour une durée limitée ; elle est renouvelable.

En cas de décès, elle vaut jusqu'à l'élection du nouveau Président.

Article 20 – Réunions et délibérations du conseil

Réunions du Conseil

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation du Président. S'il ne s'est pas tenu depuis plus de deux mois, des administrateurs constituant au moins le tiers des membres du Conseil d'administration peuvent, en indiquant précisément l'ordre du jour de la réunion, convoquer le Conseil.

Le Directeur Général, lorsqu'il n'exerce pas la présidence du Conseil d'administration, ou les Directeurs Généraux Délégués peuvent demander au Président de convoquer le Conseil d'administration sur un ordre du jour déterminé.

La réunion a lieu au siège social ou en tout autre lieu.

Les convocations sont faites par tous moyens et même verbalement.

Le Président du Conseil d'Administration préside les séances. En cas d'empêchement du Président, le Conseil désigne à chaque séance celui de ses membres présents qui présidera la séance.

Le Conseil peut nommer, à chaque séance, un secrétaire, même en dehors de ses membres.

Il est tenu un registre qui est signé par les administrateurs participant à la séance du Conseil.

Les administrateurs, ainsi que toute personne appelée à assister aux réunions du Conseil d'Administration, sont tenus à la discrétion à l'égard des informations présentant un caractère confidentiel et données comme telles par le Président.

Quorum et majorité

Le Conseil d'administration ne délibère valablement que si la moitié au moins des administrateurs sont présents ou réputés présents, sous réserve des aménagements apportés par le règlement intérieur en cas de recours à la visioconférence et autre moyen de télécommunication.

Sauf stipulation contraire des présents statuts et sous réserve des aménagements apportés par le règlement intérieur en cas de recours à la visioconférence ou autre moyen de télécommunication, les décisions du Conseil sont prises à la majorité des membres présents ou réputés présents.

La voix du Président de séance est prépondérante, en cas de partage.

Sont réputés présents, pour le calcul du quorum et de la majorité, les administrateurs qui participent à la réunion du Conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication dans les conditions définies par le règlement intérieur du Conseil. Toutefois, la présence effective ou par représentation sera nécessaire pour toute délibération du Conseil relative à l'arrêté des comptes annuels et du rapport sur la gestion du groupe ainsi que pour les décisions relatives à la révocation du Président du Conseil d'Administration, du Directeur Général et du Directeur Général Délégué.

Représentation

Tout administrateur peut donner, par écrit, mandat à un autre administrateur de le représenter à une séance de Conseil.

Chaque administrateur ne peut représenter qu'un seul administrateur au cours d'une même séance du Conseil.

Ces dispositions sont applicables au représentant permanent d'une personne morale.

Procès-verbaux des délibérations

Les délibérations du Conseil d'Administration sont constatées par des procès-verbaux établis sur un registre spécial, coté et paraphé, et tenu au siège social conformément aux dispositions réglementaires.

Les procès-verbaux sont signés par le Président de séance et par un administrateur.

Les copies ou extraits des procès-verbaux des délibérations du Conseil d'administration sont valablement certifiées par le Président ou le Directeur Général.

Censeurs

Au cours de la vie sociale, l'Assemblée Générale Ordinaire pourra procéder à la nomination de censeurs choisis parmi les actionnaires ou en dehors d'eux.

Le nombre de censeurs ne peut excéder trois.

Les censeurs sont nommés pour une durée d'un an. Leurs fonctions prennent fin à l'issue de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires appelée à statuer sur les comptes de l'exercice écoulé et tenue dans l'année au cours de laquelle expire leurs fonctions.

Tout censeur sortant est rééligible sous réserve de satisfaire aux conditions du présent article.

Les censeurs peuvent être révoqués et remplacés à tout moment par l'Assemblée Générale Ordinaire, sans qu'aucune indemnité ne leur soit due. Les fonctions de censeurs prennent également fin par décès ou incapacité pour le censeur personne physique, dissolution ou mise en procédure collective pour le censeur personne morale ou démission.

Les censeurs peuvent être des personnes physiques ou des personnes morales. Dans ce dernier cas, lors de sa nomination, la personne morale est tenue de désigner un représentant permanent qui est soumis aux mêmes conditions et obligations et qui encourt les mêmes responsabilités civile et pénale que s'il était censeur en son nom propre, sans préjudice de la responsabilité solidaire de la personne morale qu'il représente.

Les censeurs ont pour mission de veiller à la stricte application des statuts et de présenter leurs observations aux séances du Conseil d'Administration.

Les censeurs exercent auprès de la Société une mission générale et permanente de conseil et de surveillance. Dans le cadre de leur mission, ils peuvent faire part d'observations au Conseil et demander à prendre connaissance, au siège de la Société des documents sociaux.

Les censeurs devront être convoqués à chaque réunion du Conseil d'Administration au même titre que les administrateurs.

Les censeurs ne disposeront à titre individuel ou collectif que de pouvoirs consultatifs et ne disposeront pas du droit de vote au Conseil.

Le défaut de convocation du censeur ou de transmission des documents préalablement à la réunion du Conseil d'Administration au(x) censeur(s) ne peuvent en aucun cas constituer une cause de nullité des délibérations prises par le Conseil d'Administration.

Article 21 - Pouvoirs du Conseil d'Administration

- (i) Le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre.

Sous réserve des pouvoirs expressément attribués par la loi aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent.

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

- (ii) Le Conseil d'administration procède à tout moment aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns.

Chaque administrateur doit recevoir les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission et peut obtenir auprès de la Direction générale tous les documents qu'il estime utiles.

- (iii) Le Conseil d'administration peut donner à tout mandataire de son choix toute délégation de pouvoirs dans la limite des pouvoirs qu'il tient de la loi et des présents statuts.

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

- (iv) Le Conseil d'administration n'a pas la qualité pour décider ou autoriser l'émission d'obligations, les présents statuts réservant ce pouvoir à l'assemblée générale.

16.1.2 La Direction Générale (articles 22 à 25 des statuts)

Article 22 – Modalités d'exercice de la Direction Générale

La Direction générale de la Société est assumée sous sa responsabilité, soit par le Président du Conseil d'Administration, soit par une autre personne physique nommée par le Conseil d'administration et qui prend le titre de Directeur Général.

Le choix entre ces deux modalités d'exercice de la direction générale est effectué par le Conseil d'administration. La délibération du Conseil relative au choix de la modalité d'exercice de la Direction générale est prise à la majorité des administrateurs présents et réputés présents sous réserve des dispositions spécifiques de l'article 21 en cas de participation des administrateurs au Conseil par visioconférence ou autre moyen de télécommunication.

Le choix du Conseil d'administration est porté à la connaissance des actionnaires et des tiers dans les conditions prévues par la réglementation en vigueur.

L'option retenue par le Conseil d'Administration ne peut être remise en cause que lors du renouvellement ou du remplacement du Président du Conseil d'Administration ; ou à l'expiration du mandat du Directeur Général.

Le changement de la modalité d'exercice de la Direction générale n'entraîne pas une modification des statuts.

Article 23 – Direction Générale

En fonction de la modalité d'exercice retenue par le Conseil d'administration, le Président ou le Directeur Général assure sous sa responsabilité la Direction générale de la Société.

Le Directeur Général est nommé par le Conseil d'administration qui fixe la durée de son mandat, détermine sa rémunération et, le cas échéant, les limitations de ses pouvoirs.

Le Directeur Général est révocable à tout moment par le Conseil d'administration. La révocation du Directeur Général non Président peut donner lieu à des dommages-intérêts si elle est décidée sans juste motif.

Article 24 – Pouvoirs du Directeur Général

Le Directeur Général est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société.

Il exerce ces pouvoirs dans la limite de l'objet social, et sous réserve des pouvoirs expressément attribués par la loi aux assemblées générales et au Conseil d'administration.

Il représente la Société dans ses rapports avec les tiers. La Société est engagée même par les actes du Directeur Général qui ne relèvent pas de l'objet social, à moins qu'elle ne prouve que le tiers savait que l'acte en cause dépassait cet objet ou qu'il ne pouvait l'ignorer compte tenu des circonstances, étant précisé que la seule publication des statuts ne peut suffire à constituer cette preuve.

Article 25 – Directeurs Généraux Délégués

Sur proposition du Directeur Général, que cette fonction soit assumée par le Président du Conseil d'Administration ou par une autre personne, le Conseil d'Administration peut nommer une ou plusieurs personnes physiques chargées d'assister le Directeur Général avec le titre de Directeurs Généraux Délégués, choisies ou non parmi les administrateurs et les actionnaires, chargées d'assister le Directeur général.

Le nombre maximum de Directeurs Généraux Délégués est fixé à cinq.

En accord avec le Directeur Général, le Conseil d'administration détermine l'étendue et la durée des pouvoirs accordés aux Directeurs Généraux Délégués et fixe leur rémunération.

A l'égard des tiers, le Directeur Général Délégué ou les Directeurs Généraux Délégués disposent des mêmes pouvoirs que le Directeur Général.

En cas de cessation des fonctions ou d'empêchement du Directeur Général, les Directeurs Généraux Délégués conservent, sauf décision contraire du Conseil d'administration, leurs fonctions et leurs attributions jusqu'à la nomination d'un nouveau Directeur Général.

Les Directeurs Généraux Délégués sont révocables, sur proposition du Directeur Général, à tout moment. La révocation des Directeurs Généraux Délégués peut donner lieu à des dommages-intérêts si elle est décidée sans juste motif.

16.2 Informations sur les contrats de services liant les membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale à la Société ou l'une de ses filiales

16.2.1 Conventions entre la Société, un administrateur, le Directeur Général ou un Directeur Général délégué

Une convention de prestation de services portant sur le conseil dans les levées de fonds et accompagnement dans la stratégie de la Société a été signée entre Emile Loria et la Société à effet rétroactif au 1^{er} juillet 2014, pour un montant annuel de 120.000 euros. Cette convention a fait l'objet d'une autorisation préalable en Conseil d'administration du 29 juillet 2014.

16.3 Comités

En application des articles 6 et 7 du nouveau règlement intérieur, le Conseil a nommé, parmi ses membres, un Comité des rémunérations et des nominations et un Comité d'audit.

La composition de ces Comités est prévue pour une durée de 2 ans, et les membres des comités sont rémunérés 3.000 euros par an, et leur président 5.000 euros par an.

Les frais d'hôtel et de transport engagés par chaque participant au Comité pour les réunions ayant lieu en dehors d'Europe seront pris en charge à hauteur de 2.500 euros par réunion, tandis que ceux engagés pour des réunions en Europe seront pris en charge à hauteur de 500 euros par réunion.

16.3.1 Comité d'audit

- Composition :

Le Comité d'audit est composé de Monsieur Jean Patrick Demonsang (président du Comité) et Monsieur Jean Théron.

Le membre indépendant est Monsieur Jean Patrick Demonsang.

- Fonctionnement :

- Missions

Le Comité d'audit est chargé d'assurer le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières. Il est chargé d'évaluer en permanence l'existence et l'efficacité des procédures de contrôle financier et de contrôle des risques de la Société et a notamment pour missions :

Contrôle interne :

- S'assurer de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- Vérifier le bon fonctionnement avec le concours de la direction financière ;
- Examiner le programme des travaux des audits internes et externes.
- S'assurer du contrôle légal des comptes annuels et, le cas échéant, des comptes consolidés par les commissaires aux comptes ;

Comptes sociaux et information financière :

En ayant pris connaissance régulièrement de la situation financière, de la situation de la trésorerie et des engagements figurant dans les comptes annuels de la Société :

- examiner les documents comptables et financiers, états financiers, annuels, semestriels ;
 - assurer le suivi du processus d'arrêté des comptes sociaux et consolidés/combinaison et du processus d'élaboration de l'information financière ;
 - examiner les mesures de contrôle interne ;
 - examiner les risques significatifs pour la Société, et notamment les risques et engagements hors bilan ;
 - Valider la pertinence des choix et des méthodes comptables ;
- Contrôler la pertinence des informations financières publiées par la Société.

Gestion des risques

- Examiner tout sujet susceptible d'avoir une incidence significative, financière et comptable ;
- Examiner l'état des contentieux importants ;
- Examiner des risques et engagements hors bilan ;
- Examiner la pertinence des procédures de suivi des risques ;
- Examiner les éventuelles conventions réglementées.

Commissaires aux comptes

- Piloter la sélection des Commissaires aux comptes, leur rémunération et s'assurer de leur indépendance ;
- Veiller à la bonne exécution de leur mission ;
- Assurer le suivi du contrôle légal des comptes annuels et, le cas échéant, consolidés par les Commissaires aux comptes ;
- Fixer les règles de recours aux Commissaires aux comptes pour les travaux autres que le contrôle des comptes et en vérifier la bonne exécution.
- donner un avis sur les propositions de nomination et d'éventuel renouvellement des commissaires aux comptes présentés à l'assemblée générale des actionnaires, le montant de leurs honoraires et sur toute question relative à leur indépendance.

- Règlement intérieur

Le fonctionnement du Comité d'audit est régi par l'article 7 du Règlement Intérieur du Conseil d'Administration. Ce Règlement Intérieur est consultable, sur demande écrite préalable, au siège de la Société.

- Travaux en 2014 :

Le comité d'audit ayant été créé par le Règlement intérieur adopté par le Conseil d'administration du 27 mars 2015, aucune réunion n'a eu lieu en 2014.

16.3.2 Comité des nominations et rémunérations

- Composition :

Le Comité des rémunérations et des nominations est composé de Monsieur Gérard Tobelem (président du Comité), de la société Val Fourcats, elle-même représentée par Monsieur Gilles Pélisson et de Monsieur Guy Chatelain.

Les membres indépendants sont Monsieur Gérard Tobelem et la société Val Fourcats.

- Fonctionnement :

- Missions

Le Comité des rémunérations et des nominations émet toute recommandation au Conseil d'administration dans les domaines suivants:

- Conseil et assistance à propos de la rémunération, le régime de retraite et de prévoyance, les compléments de retraite, les avantages en nature, les droits pécuniaires divers des dirigeants mandataires sociaux, les attributions d'actions gratuites ou de performances, d'options de souscriptions ou d'achat d'actions
- La définition des modalités de fixation de la part variable de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux et en contrôler l'application
- La répartition des jetons de présence, le cas échéant, à allouer aux administrateurs en tenant compte de leur assiduité et des tâches accomplies au sein du Conseil d'Administration ;
- Toutes rémunérations exceptionnelles des administrateurs pour des missions ou mandats spécifiques confiés par le Conseil
- Toutes modifications dans la composition du Conseil d'administration ou de la Direction générale
- Prévention des conflits d'intérêts au sein du Conseil d'administration
- Contrôle de la mise en place des structures et procédures permettant l'application des bonnes pratiques de gouvernance au sein de la Société
- La veille au respect de l'éthique au sein de la société et dans les rapports de celle-ci avec les tiers
- Débat à propos de la qualification d'Administrateur indépendant de chaque Administrateur lors de sa nomination et chaque année avant la publication du document de référence et présentation du compte rendu de ses avis au Conseil d'administration.

Par ailleurs, la Direction générale lui propose les différents projets de plans d'attribution d'options de souscription d'actions, de bons de souscription d'actions, de bons de créateurs d'entreprises ou d'actions gratuites.

- Règlement intérieur

Le fonctionnement du comité des nominations et des rémunérations est régi par l'article 6 du Règlement Intérieur du Conseil d'Administration. Ce Règlement Intérieur est consultable, sur demande écrite préalable, au siège de la Société.

- Travaux en 2014 :

Le comité des nominations et des rémunérations ayant été créé par le Règlement intérieur adopté par le Conseil d'administration du 27 mars 2015, aucune réunion n'a eu lieu en 2014.

16.3.3 Conseil scientifique consultatif

A titre complémentaire et sans constituer un comité à proprement parler, la Société a constitué le 29 novembre 2013 un conseil scientifique consultatif.

Ce conseil d'administration a désigné Monsieur Wolf Hervé Fridman (Directeur du centre de recherches des Cordeliers) en qualité de président.

Le conseil scientifique intègre des expertises de haut niveau dans les indications thérapeutiques sur lesquelles se positionne OSE Pharma. Son rôle essentiel est de formuler et valider les informations de caractère scientifique diffusées par OSE Pharma et d'apporter toute information scientifique utile au développement des projets de la Société. Ce conseil scientifique n'a ainsi pas vocation à se réunir à intervalles réguliers, mais se met à la disposition des dirigeants pour leur apporter un soutien actif aux innovations développées. De manière pratique, les dirigeants de la Société sollicitent le président du conseil scientifique, Monsieur Wolf Hervé Fridman, qui fait appel aux compétences des consultants et professionnels externes dans leur domaine pour apporter, selon les sujets requis, les expertises de haut niveau.

16.4 Déclaration relative au gouvernement d'entreprise

La Société se réfère au Code du gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites tel qu'il a été publié en décembre 2009 par MiddleNext et validé en tant que code de référence par l'Autorité des marchés financiers, dans la mesure où les principes qu'il contient seront compatibles avec l'organisation, la taille, les moyens et la structure actionnaire de la Société, en particulier dans le cadre de l'élaboration du rapport du président du conseil d'administration prévu par les dispositions de l'article L. 225-37 du code de commerce.

Recommandations du code Middlednext : mise en place prévue en 2015 2016	Déjà adoptée	Sera adoptée	Ne sera pas adoptée	Non applicable
I. le pouvoir exécutif				
R1 : cumul contrat de travail et mandat social*	x			
R2 : définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux**	x			
R3 : indemnités de départ				x
R4 : régimes de retraites supplémentaires***				x
R5 : stock-options et attributions gratuites****			x	
II. le pouvoir de surveillance				
R6 : mise en place d'un règlement intérieur	x			
R7 : déontologie des membres du Conseil	x			
R8 : composition du conseil, présence de membres indépendants	x			
R9 : choix des administrateurs	x			
R10 : durée des mandats des membres du Conseil	x			
R11 : information des membres du conseil	x			
R12 : mise en place de comités	x			

R13 : réunions du conseil et des comités	x			
R14 : rémunération des administrateurs	x			
R15 : mise en place d'une évaluation des travaux du conseil*****			x	

*Il est précisé que le contrat de travail du Directeur du développement (Dominique Costantini) est cumulé avec un mandat de Directeur Général, ce qui a été autorisé par le Conseil d'administration du 29 juillet 2014

** Madame Costantini bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1^{er} juillet 2014 en qualité de directrice du développement de 180 000 euros annuel brut (pour 133 heures de travail mensuel). Il est prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs. Ces objectifs quantitatifs et qualitatifs sont liés essentiellement à la mise en place de l'essai de phase 3 dans le respect du budget défini et du planning prévu.

*** La Société n'entend pas mettre en place actuellement de régime de retraite supplémentaire.

**** Il n'existe pas de stock options ou actions gratuites dans la Société. Les BSA 2012 et BSA 2014 ont été attribués aux dirigeants et investisseurs antérieurs au processus d'introduction en bourse, ayant permis, par leur connaissance technique, leurs moyens ou leur expertise, de doter la Société des outils et ressources qui lui ont permis d'initier le processus d'introduction en bourse. Ils ne correspondent pas à un instrument de rémunération de sorte qu'aucun critère de performance ne serait pertinent pour traduire l'intérêt à moyen/long terme de l'entreprise.

***** La Société n'entend pas mettre en place actuellement une évaluation des travaux du conseil. Compte-tenu de la taille de la Société et du fait que le Conseil d'administration comporte un nombre important d'administrateurs indépendants, la Société considère que les administrateurs, qui ont vocation à se réunir régulièrement, débattent en pratique de la composition, de l'organisation et du fonctionnement du Conseil. Ce faisant, ils privilégient l'auto-contrôle. Il est prévu que le Président du Conseil d'administration invite les membres à s'exprimer sur le fonctionnement du conseil et sur la préparation de ses travaux une fois par an. La préconisation du Code Middledenext est donc remplie de manière informelle.

Il est également précisé que le Conseil d'administration, par une délibération en date du 27 mars 2015, a souhaité se doter d'un règlement intérieur afin de préciser, compléter et mettre en œuvre les règles d'organisation et de fonctionnement qui lui sont applicables de par la loi (ainsi qu'à ses comités), les règlements et les statuts de la Société, et les règles déontologiques applicables à l'ensemble des administrateurs et les principes de gouvernement d'entreprise auxquels il adhère (Code de gouvernement d'entreprise pour les valeurs moyennes et petites, MiddleNext, décembre 2009).

16.5 Contrôle interne

16.5.1 Objectifs du contrôle interne

La société OSE Pharma a mis en place une organisation du contrôle interne, en vue d'assurer l'optimisation du contrôle à l'intérieur de la société, en veillant notamment à ce qu'il n'existe pas d'éléments matériels de nature à remettre en cause la fiabilité des comptes sociaux et consolidés présentés aux actionnaires.

Cette organisation vise à s'assurer :

- de la conformité aux lois et réglementations en vigueur,
- de la sauvegarde et de la protection des actifs,
- de la fiabilité des informations financières,
- de la prévention et de la maîtrise des risques, et de la mise en œuvre des optimisations des processus.

Ce dispositif de contrôle interne contribue à la prévention et à la maîtrise des risques résultant de l'activité de l'entreprise, y compris ceux liés aux risques d'erreurs et de fraudes. Comme tout système de contrôle, il ne peut cependant fournir une garantie absolue que ceux-ci sont totalement éliminés.

Compte tenu des effectifs de la société (2 personnes), OSE Pharma considère que les procédures de contrôle interne ne sont pas pertinentes dans leur ensemble pour juger de sa fiabilité. Cependant, OSE Pharma a mis en place des mesures proportionnées à son organisation spécifique, et entend développer des missions ciblées sur ces éléments, et les améliorer au fur et à mesure de l'avancée de sa situation opérationnelle et financière.

16.5.2 Organisation du contrôle interne

Le contrôle interne s'appuie sur une organisation spécifique. Ainsi, afin d'assurer un relais à tous les niveaux de la société Ose Pharma, le contrôle interne se décline en trois lignes de maîtrise en interne et s'appuie sur les recommandations formulées par les auditeurs externes, comme présenté ci-dessous :

1ère ligne de maîtrise : le respect des procédures

Chaque salarié de l'entreprise, par le respect des procédures en place dans son domaine, participe à l'efficacité et au bon fonctionnement du dispositif de contrôle interne. L'existence et l'application des procédures, sous la supervision du directeur financier, constituent ainsi le premier niveau de contrôle.

2ème ligne de maîtrise : les services et outils support

Ce niveau de contrôle est assuré par des fonctions et des outils spécifiques de contrôle, de suivi et de pilotage, et sont des clés d'aide à la décision pour le conseil d'administration.

- **Un contrôle budgétaire** assuré par le directeur financier. Il permet un suivi trimestriel des engagements budgétaires par la société et sa filiale OPI, ce suivi faisant l'objet d'un « reporting » remis au conseil d'administration chaque trimestre. Ce reporting contient également des éléments non financiers et prospectifs permettant un meilleur pilotage de sa filiale.
- **Un service comptable** externalisé, garant de la fiabilité de l'information financière et relais de la direction financière. Les déclarations fiscales de la société sont établies ou contrôlées par le directeur financier de la société Ose Pharma. Ces déclarations font par ailleurs régulièrement l'objet d'une revue par des conseils externes.
- **Le statut juridique** de OPI, filiale de droit suisse, permet un contrôle pour Ose Pharma sur la base des informations et de la gestion par son administrateur unique.
- **Un « reporting » trésorerie centralisé de suivi des opérations juridiques** (contrat, secrétariat juridique, gestion des litiges, opérations de restructuration interne et de croissance externe), s'appuyant ponctuellement sur des consultations de conseils externes.
- **La consolidation** est réalisée par le directeur financier, afin de garantir la cohérence des retraitements de consolidation, et leur conformité aux règles et procédures de la société. Les reportings sont rapprochés des comptes consolidés établis et publiés semestriellement.

3ème ligne de maîtrise : les audits de conformité et d'optimisation

Compte tenu de la taille de la société, celle-ci n'est pas dotée d'un service d'audit interne.

Mais suite à la création d'un comité d'audit lors du Conseil d'administration du 27 mars 2015, ce Comité aura également pour mission d'assurer le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières. Il est chargé d'évaluer en permanence l'existence et l'efficacité des procédures de contrôle financier et de contrôle des risques de la Société, notamment au niveau du contrôle interne.

16.6 RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT DU CONTROLE INTERNE

RBB Business Advisors

133 bis, rue de l'Université
75007 Paris
S.A. au capital de € 150.000

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Paris

ERNST & YOUNG et Autres

1/2, place des Saisons
92400 Courbevoie - Paris-La Défense 1
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Orphan Synergy Europe - Pharma

Exercice clos le 31 décembre 2014

Rapport des commissaires aux comptes, établi en application de l'article L. 225-235 du Code de commerce, sur le rapport du président du conseil d'administration de la société OSE - Pharma

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société OSE - Pharma et en application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le président de votre société conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2014. Il appartient au président d'établir et de soumettre à l'approbation du conseil d'administration un rapport rendant compte des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place au sein de la société et donnant les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce relatives notamment au dispositif en matière de gouvernement d'entreprise.

Il nous appartient :

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

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

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

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

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

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

Autres informations

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

Paris et Paris-La Défense, le 24 avril 2015

Les Commissaires aux Comptes

RBB Business Advisors

ERNST & YOUNG et Autres

Jean-Baptiste Bonnefoux

Franck Sebag

16.7 Administrateurs indépendants

La Société dispose de cinq administrateurs indépendants à la date du présent Document de Référence : MM. Tobelem, Demonsang, De Weese et Flamenbaum et la société Val Fourcats. Un administrateur indépendant répond aux critères du code AFEP-MEDEF de décembre 2008 repris par le Code de gouvernement d'entreprise Middlenext de décembre 2009 suivants :

- ne pas être salarié ou mandataire social de la Société, salarié ou administrateur de sa société mère ou d'une société qu'elle consolide et ne pas l'avoir été au cours des trois années précédentes ;
- ne pas être mandataire social d'une société dans laquelle la Société détient directement ou indirectement un mandat d'administrateur ou dans laquelle un salarié désigné en tant que tel ou un mandataire social de la Société (actuel ou l'ayant été depuis moins de cinq ans) détient un mandat d'administrateur ;
- ne pas être client, fournisseur, banquier d'affaire, banquier de financement, significatif de la Société ou de son groupe, ou pour lequel la Société ou son groupe représente une part significative de l'activité ;
- ne pas être actionnaire de référence de la société ;
- ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence;
- ne pas avoir été auditeur de la Société au cours des cinq années précédentes.

Chacun des administrateurs indépendants répond aux critères susvisés.

16.8 Pacte d'actionnaires

A la date du présent Document de Référence, à la connaissance de la Société, il n'existe aucun pacte d'actionnaires.

Il existe cependant une action de concert entre M. Emile Loria, la société MS Medical Synergy SA qu'il contrôle, Guy Chatelain et Dominique Costantini. Cette action de concert prévoit de définir une position commune entre les signataires lors des votes au Conseil d'administration et en Assemblée générale. Aux termes de cette action, les concertistes détiennent ensemble 64,95% du capital et des droits de vote de la Société, et contrôlent donc ensemble la Société.

17 Salariés

17.1 Ressources humaines

17.1.1 Organigramme fonctionnel

A la date du présent Document de Référence, l'organigramme fonctionnel de la Société est le suivant :

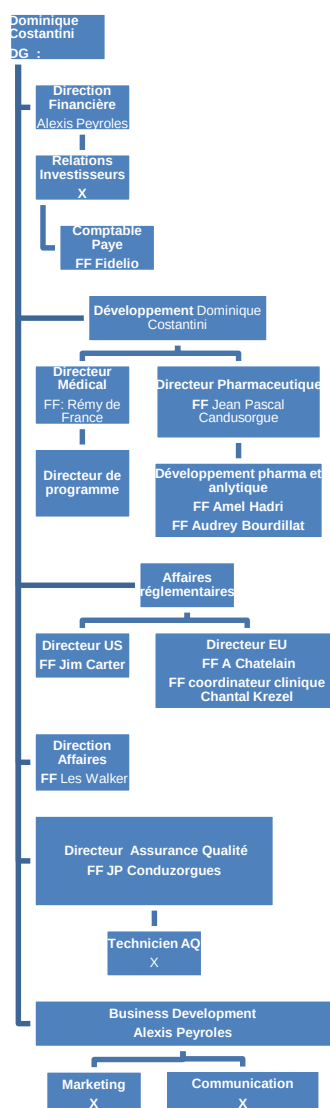
Tous les collaborateurs externes ou internes d'OSE Pharma sont titulaires de diplômes d'études supérieures de 2ème ou 3ème cycle, 80 % ont un troisième cycle (8 docteurs ès Sciences, 3 médecins et un pharmacien) couvrant la totalité des secteurs et des compétences nécessaires pour donner à la société les moyens d'accomplir ses missions en fonction des besoins et du calendrier du développement des projets.

Cette organisation est d'emblée opérationnelle et a été mobilisée avec succès dans les rencontres avec les deux agences réglementaires aux Etats-Unis (FDA) et en Europe (EMA).

La société prévoit d'engager des expertises complémentaires dans le cursus de son développement.

Dans l'organigramme les Postes à pouvoir en tant que salarié sont identifiés par un X.

Les experts Conseil Faisant fonction sont identifiés par un FF en particulier pour le développement de produits avec les fonctions médicales pharmaceutiques industrielles et réglementaires. Les principales expertises sont détaillées au chapitre 6.2.8.



17.1.2 Nombre de salariés

A la date du présent Document de Référence, l'effectif de la Société est de 2 salariés.

Dominique Costantini, contrat de travail au 1^{er} juillet 2014, directrice du développement.

Alexis Peyroles, contrat de travail au 1^{er} juillet 2014, directeur financier et des opérations.

17.2 Bons et participation

17.2.1 Bons de souscription d'actions (BSA)

A la date du présent Document de Référence, les différents plans de BSA permettent de souscrire des actions nouvelles ordinaires pour une parité de un BSA pour une action.

Emission de BSA 2014

Le 2 juin 2014, l'Assemblée générale a autorisé l'émission d'une enveloppe de 800 000 BSA 2014, ensuite réduite à 500 000 BSA 2014 par l'Assemblée générale du 17 septembre 2014.

Les 1^{er} et 29 juillet 2014, 151 982 BSA 2014 ont été attribués par le Conseil d'administration.

Parmi les 348 018 BSA 2014 restants, le Conseil d'administration réuni le 27 mars 2015 a décidé l'émission de 280.000 BSA 2014 répartis comme suit :

- 120.000 BSA 2014-3 au bénéfice des membres du Conseil d'administration (autres que Emile Loria et Dominique Costantini) et de Aperana Consulting (la société d'Alexis Peyroles)
- 125.000 BSA 2014-4 au bénéfice de la société Simbec-Orion, le prestataire en charge des essais cliniques de la phase 3 Tedopi®
- 25.000 BSA 2014-5 au bénéfice de Aperana Consulting
- 10.000 BSA 2014-6 au bénéfice de Aperana Consulting

Emission de BSA 2015 et de BSPCE 2015

D'autres instruments sont également autorisés par l'Assemblée du 17 septembre 2014, pour un total de **300 000 instruments** (actions gratuites, BSA, BSPCE). A la date du présent Document de Référence, la Société a :

- Emis et attribué 136 222 **BSA 2015** – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **136 222** actions nouvelles;
- Emis 65 000 **BSPCE**, dont :
 - 15 000 pourront être souscrits du 1^{er} avril 2017 au 1^{er} octobre 2017 – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **15 000** actions nouvelles ;
 - 25 000 pourront être souscrits du 1^{er} avril 2018 au 1^{er} octobre 2018 – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **25 000** actions nouvelles ;
 - 25 000 pourront être souscrits du 1^{er} avril 2019 au 1^{er} octobre 2019 – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **25 000** actions nouvelles.
- Si l'intégralité de ces instruments était exercée, ceux-ci donneraient droit à **300 000** actions nouvelles.

17.2.1.1 Caractéristiques des plans

	BSPCE 2015	BSA 2015	BSA 2014	BSA 2012
Date d'assemblée Générale ou Conseil d'Administration ayant attribué le plan	Assemblée Générale Extraordinaire du 17/09/2014 Conseil d'administration du 27/03/2015	Assemblée Générale Extraordinaire du 2/06/2014 Conseil d'administration des 01/07/2014 et 29/07/2014	Assemblée Générale Extraordinaire du 2/06/2014 Conseil d'administration des 01/07/2014 et 29/07/2014	Assemblée Générale Extraordinaire du 30/05/2012 Conseil d'administration du 29/11/2013
Nombre maximum de bons autorisés par les assemblées générales	Enveloppe de 300.000 titres	Enveloppe de 300.000 titres	800.000, portés à 500.000 par l'AGE du 17 septembre 2014	40.000, devenu 200.000 (par l'effet de la division du nominal par 5 votée lors de l'AGE du 10/04/2014)
Nombre de bons émis	65.000	136.222	431.982	200.000
Point de départ d'exercice des bons	Voir 17.2.1 ci-dessus	Date de leur attribution	Date de leur attribution	(1)
Date d'expiration	Voir 17.2.1 ci-dessus	30 mars 2020	30 juin 2019	mai 2017
Prix de souscription ou d'achat du bon	gratuit	1,08 €	0,10 €	0,05 €
Nombre de bons souscrits	0	136.222	12.399	200.000
Modalités d'exercice du Bon	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires
Prix d'exercice	10,80 €	10,80 €	8 €	1 €
Nombre d'actions souscrites à la date du présent Document de Référence	0	0	0	0
Nombre cumulé de bons de souscriptions ou d'achat actions annulées ou caduques	0	0	0	0
Bons de souscription restants à émettre à la date du présent Document de Référence	98.778	98.778	68 018*	0

* Parmi les 348 018 BSA 2014 restants (issus des 500 000 BSA 2014) autorisés par l'Assemblée du 2 juin 2014 (dont la résolution a été modifiée par l'Assemblée du 17 septembre 2014), le Conseil d'administration réuni le 27 mars 2015 a décidé l'émission de 280.000 BSA 2014. En complément de ce volant de BSA restant à la main de la Société, l'Assemblée générale extraordinaire du 17 septembre 2014 a délégué au Conseil d'administration sa compétence pour émettre des BSA, des BSPCE et des actions gratuites dans un plafond global pour ces deux émissions de 300.000 titres. Par ailleurs, le Conseil d'administration du 27 mars 2015 a décidé l'émission et l'attribution de 136 222 BSA 2015 et 65 000 BSPCE.

17.2.2 Contrats d'intéressement et de participation

Les salariés de la Société ne bénéficient d'aucun contrat d'intéressement ni de participation.

17.2.3 Récapitulatifs des instruments dilutifs existants

Voir section 4.5.6 (risque de dilution).

18 Principaux actionnaires

18.1 Evolution de l'actionnariat sur 3 ans

18.1.1 Evolution de l'actionnariat sur 3 ans

Le tableau ci-dessous indique la répartition du capital et des droits de vote de la Société au 31 décembre 2013, 2014 et à la date du présent Document de Référence :

Noms	31/12/2013 Capital existant		31/12/2014 Capital existant		A la date du Document de Référence	
	Nbre d'actions	% du capital et des droits de vote	Nbre d'actions	% du capital et des droits de vote	Nbre d'actions	% du capital et des droits de vote
Emile Loria	49 800	9,5 %	3 601 447	44,9 %	3 605 613	36,13 %
Guy Chatelain	15 000	2,8 %	275 000	3,4 %	275 000	2,75 %
Dominique Costantini	365 000	69,3 %	1 843 750	23 %	1 852 083	18,56 %
MS Medical Synergy			750 000	9,3 %	750 000	7,51 %
Sous-Total Concert	429 800	81,6 %	6 470 197	80,6 2%	6.482 696	64,95 %
Aperana Consulting (Alexis Peyroles)			205 000	2,5 %	205 000	2,05 %
Sigma Gestion			31 250	0,4 %	31 250	0,31%
Financière Tuileries Developpement			37 500	0,5 %	46 903	0,47%
Financière du Bac			37 500	0,5 %	37 500	0,38 %
Bac Investissement			31 250	0,4 %	33 333	0,33 %
EMA Finances			25 000	0,3 %	25 000	0,25 %
GHL Assurance / Edenvy			18 750	0,2 %	18 750	0,19 %
Health Innovation One			9 375	0,1 %	9 375	0,09 %
Ibero			25 000	0,3 %	33 333	0,33 %
Sous-Total Investisseurs			420 625	5,24%	440 444	4,41 %
Autres Actionnaires	56 700	10,8 %	1 135 125	14,14 %	3 057 807	30,64 %
Total	526 500	100%	8 025 947	100 %	9 980 947	100 %

18.1.2 Répartition du capital à la date d'enregistrement du présent Document de Référence

A ce jour, le capital social s'établit à 1.996.189,40 euros, divisé en 9 980 947 actions, entièrement souscrites.

Les actions B ont été automatiquement converties en actions ordinaires au moment de la réalisation de l'introduction en bourse de la Société.

18.2 Droits de vote double

Conformément à l'article L. 225-123 du Code de commerce, et sauf disposition contraire des statuts, les actionnaires détenant des actions au nominatif depuis plus de deux ans ont, de droit, des droits de vote double. Aucune stipulation particulière n'ayant été prévue dans les statuts, les droits de vote double entreront en vigueur, pour ceux des actionnaires qui répondent aux conditions légales, à partir d'un délai de deux ans à compter de la première cotation de la Société.

18.3 Contrôle de l'émetteur

A la date du présent Document de Référence, il existe une action de concert entre M. Emile Loria, la société MS Medical Synergy SA qu'il contrôle, Guy Chatelain et Dominique Costantini. Cette action de concert prévoit de définir une position commune entre les signataires lors des votes au Conseil d'administration et en Assemblée générale. Aux termes de cette action, les concertistes détiennent ensemble 64,95% du capital et des droits de vote de la Société, et contrôlent donc ensemble la Société au sens des dispositions de l'article L.233-3 du Code de commerce.

Il est précisé que la Société dispose de 5 administrateurs indépendants sur 9 membres composant son Conseil d'administration, que les fonctions de Président et de Directeur Général sont dissociées au sein de la Société et que cette dernière a mis en place deux comités spécialisés, un comité d'audit et un comité des rémunérations et des nominations, lors de son Conseil du 27 mars 2015, décrits plus avant au paragraphe 16.3 du présent document. La Société n'a pas mis en place d'autres mesures en vue de s'assurer que ce contrôle ne soit pas exercé de manière abusive.

18.4 Accords pouvant entraîner un changement de contrôle

Néant.

19 Opérations avec des apparentés

19.1 Conventions significatives conclues avec des apparentés

19.1.1 Convention entre les filiales de la Société et des actionnaires

OSE Pharma International

OSE Pharma International, société anonyme dont le siège social est situé en Suisse (dénommée OPI SA), au capital social de 100.000 francs suisses, a été créée en février 2012 et a pour objet social l'acquisition, la détention, l'exploitation, la valorisation et la commercialisation de droits de propriété intellectuelle dans le domaine de la biotechnologie ; la recherche et le développement de produits et traitements issus de ces droits, la conduite d'études et essais cliniques, la concession de licences ; l'identification et la mise en relation de partenaires et d'investisseurs scientifiques, financiers, industriels et gouvernementaux ; la participation à des entreprises actives dans le même secteur (dans le respect de la LFAIE) ; cela sur le continent américain. Son principal actif est les droits mondiaux relatifs à la composition de peptides. Elle ne compte aucun salarié.

La société OPI (représentée par Monsieur Guy Chatelain) a signé en juillet 2012 un contrat de licence et commercialisation avec la société OSE Pharma concernant le projet Tedopi® (OSE-2101). Ce premier contrat lui donne les droits commerciaux attachés au produit pour le territoire européen et lui a également donné la responsabilité du développement international en Europe et aux USA. La société OSE Pharma va constituer une équipe de développement international et va chercher à obtenir le feu vert pour le développement du produit auprès des deux Agences (EMA et FDA) d'enregistrement en Europe et aux USA. Les deux sociétés, contrôlées toutes les deux par Emile Loria depuis 2012, ont donc toujours eu le même objectif commun à savoir le développement clinique international de Tedopi®, dont OSE Pharma a la charge. Les premières réunions avec les deux agences ont permis de vérifier que la stratégie de développement international pouvait être menée en phase 3 avec un protocole d'essai commun.

Le rapprochement entre OSE Pharma et OPI a été identifié comme une condition indispensable à la poursuite et au succès du projet, tant au niveau du financement que des partenariats industriels potentiels sur l'ensemble des territoires et à l'ouverture pour d'autres cancers d'intérêt. La responsabilité du développement clinique, l'équipe de management et le savoir-faire des experts étant intégrés au sein d'OSE Pharma, c'est cette Société qui a procédé à l'acquisition de la société OPI en avril 2014.

Ainsi, en avril 2014, OSE Pharma a acquis, via l'acquisition de la société OPI, les actifs, les droits mondiaux et le savoir-faire de la technologie OSE-2101 pour tous les cancers d'intérêt exprimant HLA-A2. La société OPI SA à Genève devient la filiale d'OSE Pharma, et les actionnaires d'OPI deviennent actionnaires d'OSE Pharma.

Le regroupement de ces 2 entités en avril 2014 a été réalisé selon les modalités juridiques suivantes :

1- Acquisition par OSE Pharma de 100% des titres de OPI auprès d'Emile Loria et des autres actionnaires d'OPI rémunérée via la mise en place d'un crédit vendeur ;

2- Attribution d'actions d'OSE Pharma via une augmentation de capital, en règlement du crédit vendeur.

A l'issue de l'opération de rapprochement et suite au vote des Assemblées générales respectives d'OSE Pharma et d'OPI, la société OSE Pharma détient la totalité des actions de la société OPI. Les deux entités étant placées sous le contrôle ultime d'Emile Loria au sens d'IFRS 10 et d'IFRS 3R, le regroupement des activités a été considéré comme un regroupement sous contrôle commun.

En l'espèce et dans la mesure où Emile Loria a pris le contrôle de OSE Pharma en avril 2012, c'est-à-dire après la création d'OPI par Emile Loria, le nouvel ensemble économique constitué d'OSE Pharma et d'OPI (« OSE/OPI ») a été considéré, pour les besoins de la préparation des comptes combinés au 31 décembre 2013 et 2012, comme étant la continuation de la société remplacée OPI.

Le rapprochement juridique d'OSE Pharma et d'OPI en avril 2014 a été identifié comme un regroupement d'entités sous contrôle commun au sens d'IFRS 3R. Or, la norme IFRS 3R exclut de son champ d'application les combinaisons d'entreprises sous contrôle commun. Il n'existe par ailleurs dans les IFRS aucune indication ou disposition préconisant la façon dont ce type d'opération doit être comptabilisée. Dans ce contexte, le groupe a utilisé, conformément aux principes décrits dans les paragraphes 10 à 12 d'IAS 8, son jugement dans le développement et l'application de principes qu'il a considéré comme pertinent et permettant de refléter de la manière la plus fidèle la transaction. En l'occurrence, le groupe a considéré que l'application de la méthode dite du « pooling of interest » était la méthode la plus appropriée pour comptabiliser l'opération. En application de cette méthode, l'opération de regroupement juridique intervenue en avril 2014 a été comptabilisée comme si elle avait été effectuée à compter de la date à laquelle les deux entreprises OSE Pharma et OPI étaient sous contrôle commun, c'est-à-dire en avril 2012.

L'augmentation du capital social de 1 million d'euros effectuée le 10 avril 2014 a été traitée comme une réorganisation du capital dans l'état de variations des capitaux propres, sans incidence sur ces derniers. En revanche, cette opération a été prise en compte de manière rétroactive pour le calcul du résultat par actions des périodes comparatives présentées et ce, conformément à IAS 33.

19.1.2 Transactions entre parties liées

Monsieur Emile Loria

Monsieur Emile Loria, Président du Conseil d'administration de la Société a conclu le 29 Juillet 2014 un contrat de prestation de services portant sur le conseil dans les levées de fonds et accompagnement dans la stratégie de la Société de la Société, avec effet rétroactif au 1^{er} juillet 2014 pour un montant annuel de 120.000 euros.

Messieurs Emile Loria et Guy Chatelain

La Société a conclu le 25 mars 2014 avec Messieurs Emile Loria et Guy Chatelain un contrat relatif à l'acquisition par la Société de l'intégralité du capital et des droits de vote de la société OSE Pharma International (OPI), société anonyme de droit suisse au capital de CHF 100.000, dont le siège social est situé au 4, rue de l'Athénée – 1205 Genève (Suisse), immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Genève sous le numéro CH-660-0406012-1.

Cette société a pour principal actif d'importants brevets mondiaux nécessaires au développement de la Société.

Madame Dominique Costantini

Madame Costantini bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1^{er} juillet 2014 en qualité de directrice du développement de 140 000 euros annuel brut (pour 104 heures de travail mensuel). Il est prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs. Son contrat de travail a été modifié en avril 2015 pour le porter à 133 heures de travail mensuel, soit une rémunération annuelle brute de 180 000 euros hors rémunération variable.

19.2 Rapport Spécial des Commissaires aux Comptes sur les Conventions Réglementées (exercice social clos le 31 décembre 2014)

RBB Business Advisors

133 bis, rue de l'Université
75007 Paris
S.A. au capital de € 150.000

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Paris

ERNST & YOUNG et Autres

1/2, place des Saisons
92400 Courbevoie - Paris-La Défense 1
S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Orphan Synergy Europe - Pharma

OSE - Pharma

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2014

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Aux Actionnaires,

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

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions

et engagements. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Conventions et engagements soumis à l'approbation de l'assemblée générale

Conventions et engagements autorisés au cours de l'exercice écoulé

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

- 1. Avec M. Emile Loria, actionnaire à plus de 10 % de votre société, président du conseil d'administration de votre société et actionnaire de référence de la société**

Nature et objet

Conclusion d'une convention de prestation service entre M. Emile Loria et votre société portant sur le conseil dans les levées de fonds et sur l'accompagnement dans la stratégie de votre société.

Modalités

Prestations rémunérées à hauteur de € 120.000 hors taxes par an. Au titre de l'exercice 2014, la charge enregistrée dans les comptes de votre société s'élève à € 84.000 hors taxes.

- 2. Avec MM. Guy Chatelain administrateur de votre société, administrateur de la société OPI et Emile Loria, actionnaire à plus de 10 % de votre société, président du conseil d'administration de votre société et actionnaire de référence de la société OPI**

Nature et objet

Conclusion d'une convention entre MM. Emile Loria et Guy Chatelain portant sur l'acquisition de l'intégralité du capital et des droits de vote de la société OPI.

Modalités

L'acquisition de l'intégralité des titres de participation d'OPI a eu lieu en date du 25 mars 2014 pour un montant total de € 50.000.000.

- 3. Avec Mme Dominique Costantini, directeur général de votre société**

Nature et objet

Conclusion d'un contrat de travail entre Mme Dominique Costantini et votre société en tant que directeur du développement.

Modalités

Contrat prévoyant une rémunération annuelle brute de € 140.000 par an pour 104 heures de travail mensuel.

Il est également prévu une rémunération variable, jusqu'à trois mois de salaire, en fonction de l'atteinte des objectifs.

Conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donnée avis d'aucune convention ni d'aucun engagement déjà approuvés par l'assemblée générale dont l'exécution se serait poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

Paris et Paris-La Défense, le 24 avril 2015

Les Commissaires aux Comptes

RBB Business Advisors

Jean-Baptiste Bonnefoux

ERNST & YOUNG et Autres

Franck Sebag

20 Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de la Société

20.1 Informations financières historiques

Il est renvoyé sur ce point au paragraphe 1.4 (informations financières historiques) du présent document de référence. Les informations financières historiques des exercices 2012 et 2013 ainsi que les rapports des contrôleurs légaux figurent dans le document de base de la société et incorporé par référence.

20.1.1 Rapport sur les comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2014

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par décision de l'associé unique et par votre assemblée générale, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2014, sur :

- le contrôle des comptes consolidés de la société OSE - Pharma, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- la vérification spécifique prévue par la loi.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I. Opinion sur les comptes consolidés

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes consolidés. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur les paragraphes et notes suivants :

Le paragraphe 2.1 de la note « Principes et méthodes comptables » de l'annexe qui précise que les comptes comparables sont des comptes combinés,

Le paragraphe 2.1 de la note « Principes et méthodes comptables » de l'annexe qui expose les éléments sous-tendant à l'application du principe de continuité d'exploitation.

Le paragraphe 15.1 de la note 15 « Événements postérieurs à la clôture » de l'annexe qui fait mention de l'admission aux négociations sur le marché réglementé Euronext des actions de la société.

II. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous vous informons que les appréciations auxquelles nous avons procédé ont porté sur le caractère approprié des principes comptables appliqués.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes consolidés, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

III. Vérification spécifique

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Paris et Paris-La Défense, le 24 avril 2015

RBB Business Advisors

ERNST & YOUNG et Autres

Jean-Baptiste Bonnefoux

Franck Sebag

20.1.2 Comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2014 et comptes combinés pour l'exercice clos le 31 décembre 2013

Bilan consolidé

(montants en milliers d'euros)

ACTIF	Note	31/12/2014	31/12/2013
ACTIFS NON-COURANTS			
Immobilisations Corporelles	1.1	25	-
Actifs financiers	1.2	28	28
Actif d'impôt différé		-	-
TOTAL ACTIFS NON COURANTS		53	28
ACTIFS COURANTS			
Créances clients et comptes rattachés		-	-
Actif d'impôt exigible		-	-
Autres actifs courants	2	816	29
Trésorerie et équivalent de trésorerie	3	1 111	280
TOTAL ACTIFS COURANTS		1 927	308
TOTAL ACTIF		1 980	336

PASSIF	Note	31/12/2014	31/12/2013
CAPITAUX PROPRES			
Capital social	4.1	1 605	527
Primes d'émission	4.2	1 700	1
Réserves et report à nouveau		(1 273)	(1 141)
Résultat consolidé		(2 835)	(250)
TOTAL CAPITAUX PROPRES CONSOLIDES		(803)	(864)
PASSIFS NON COURANTS			
Dettes financières - part non courante	5	894	1 147
Impôt différé passif		-	-
TOTAL PASSIF NON COURANTS		894	1 147
PASSIFS COURANTS			
Dettes financières - part courante	3, 5	284	0
Fournisseurs et comptes rattachés	6.1	1 518	50
Dettes fiscales et sociales	6.2	87	3
Autres dettes		-	-
TOTAL PASSIF COURANTS		1 889	53
TOTAL CAPITAUX PROPRES ET PASSIFS		1 980	336

Etat du résultat global consolidé

En milliers d'euros	Note	31/12/2014	31/12/2013
Chiffre d'affaires		-	-
Autres produits de l'activité		-	-
TOTAL DES PRODUITS DE L'ACTIVITE		-	-
Frais de recherche et développement	8.1	(2 015)	(154)
Frais généraux	8.1	(665)	(90)
Charges liées aux paiements en actions	8.2	(135)	(6)
RESULTAT OPERATIONNEL		(2 815)	(250)
Produits financiers	9	8	-
Charges financières	9	(26)	-
RESULTAT AVANT IMPÔT SUR LE RESULTAT		(2 833)	(250)
IMPÔT SUR LE RESULTAT	10	(2)	-
RESULTAT NET CONSOLIDE		(2 835)	(250)
<i>dont résultat consolidé attribuable aux actionnaires des entités consolidées</i>		<i>(2 835)</i>	<i>(250)</i>
Résultat consolidé par action revenant aux actionnaires des entités consolidées			
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation		7 809 693	7 632 500
- Résultat de base et dilué par action (€ / action)		(0,36)	(0,03)

Etat du Résultat Global consolidé

En milliers d'euros	31/12/2014	31/12/2013
RESULTAT NET	(2 835)	(250)
<i>Eléments amenés à être recyclés en compte de résultat :</i>		
Profits de juste valeur sur actifs financiers disponibles à la vente, nets d'impôts	0	0
Ecart de conversion	(17)	13
<i>Eléments n'étant pas amenés à être recyclés en compte de résultat :</i>		
Gains (et pertes) actuariels sur avantages au personnel		
Autres éléments du résultat global consolidé sur la période	(17)	13
RESULTAT GLOBAL CONSOLIDE	(2 852)	(237)

Etat de variation des capitaux propres consolidés

En milliers d'euros	Notes	Capital des entités consolidées	Primes liées au capital	Réserves et résultats consolidés	Impacts cumulés des variations de change	Total capitaux propres consolidés
CAPITAUX PROPRES COMBINES AU 31 DECEMBRE 2012						
		527	0	(1 159)	0	(633)
Résultat combiné de la période				(250)		(250)
<i>Ecart de conversion</i>				-	13	13
Résultat global combiné		-	-	(250)	13	(237)
Souscription de BSA	4.2		1			1
Païement en actions	8.2			6		6
CAPITAUX PROPRES COMBINES AU 31 DECEMBRE 2013						
		527	1	(1 403)	13	(864)
Résultat consolidé de la période				(2 835)		(2 835)
<i>Ecart de conversion</i>					(17)	(17)
Résultat global consolidé		-	-	(2 835)	(17)	(2 852)
Variations de capital	4.1	1 078	2 037			3 115
Souscription de BSA	4.2		15			15
Païement en actions	8.2			135		135
Autres variations	4.1		(353)			(353)
CAPITAUX PROPRES CONSOLIDES AU 31 DECEMBRE 2014						
		1 605	1 700	(4 104)	(4)	(803)

Tableau des flux de trésorerie consolidé

En milliers d'euros		Note	31/12/2014	31/12/2013
Résultat net consolidé			-2 835	-250
+/-	Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés	4.3	135	6
+/-	Plus et moins-values de cession d'actifs		-	-
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt			-2 700	-244
+/-	Charge d'impôt (y compris impôts différés)		2	-
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt (A)			-2 698	-244
-	Impôts versé		-2	-
+/-	Variation du B.F.R. lié à l'activité		763	9
FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE (D)			-1 937	-236
-	Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	1.1	-25	-
+	Encaissements liés aux cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles		-	-
+	Regroupement avec OSE Pharma		-	-
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT (E)			-25	-
+	Souscription de BSA	4.1, 4.2	15	1
+	Encaissements liés aux nouveaux emprunts	5	-	330
-	Dettes financières - part courante	5	-	-
+	Augmentation de capital (incluant la prime d'émission)		2 763	-
+/-	Autres flux liés aux opérations de financement		-	-
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT (F)			2 778	331
+/-	Incidence des variations des cours des devises (G)		-	-
VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE H = (D E + F + G)			816	95
TRESORERIE D'OUVERTURE (I)		3	280	185
TRESORERIE DE CLOTURE (J)		3	1 096	280
ECART : H (J-I)			-	-

Notes aux états financiers consolidés

1. INFORMATIONS RELATIVES A L'ENTREPRISE PRESENTANT LES ETATS FINANCIERS

1.1. La société

En mars 2014, les Conseils d'administration de Orphan Synergy Europe – Pharma (ci-après « OSE Pharma ») et OSE Pharma International (ci-après « OPI ») ont décidé de regrouper leurs activités au sein d'OSE Pharma. Cette opération vise à assurer une meilleure coordination dans le développement clinique de leur produit OSE -2101 lequel vise cinq antigènes tumoraux.

OPI est une société de droit suisse créée en février 2012 qui possède les droits sur le produit OSE-2101 acquis auprès de la société Biotech Synergy (US) en avril 2012. Elle est détenue majoritairement par Emile Loria lequel a pris en avril 2012 le contrôle de la société OSE Pharma en acquérant 59% du capital de celle-ci

OSE Pharma est une société biopharmaceutique basée à Paris, à l'hôpital Cochin qui s'est vue concéder par OPI en juillet 2012 après son acquisition par Emile Loria, une licence lui permettant d'assurer le développement clinique du produit OSE- 2101 sur le marché européen et américain et de disposer des droits de commercialisation de ce même produit sur le seul marché européen.

1.2. Regroupement des entités OSE Pharma et OPI

Le regroupement de ses 2 entités en avril 2014 est réalisé selon les modalités juridiques suivantes :

- 3- Acquisition par OSE Pharma de 100% des titres de OPI auprès d'Emile Loria et des autres actionnaires d'OPI rémunérée via la mise en place d'un crédit vendeur
- 4- Attribution d'actions d'OSE Pharma via une augmentation de capital, en règlement du crédit vendeur

A l'issue de l'opération de rapprochement et suite au vote des Assemblées générales respectives d'OSE Pharma et d'OPI, la société OSE Pharma détient la totalité des actions de la société OPI.

Cette transaction sous contrôle commun a été comptabilisée selon la méthode dite du « pooling of interest » qui a consisté à regrouper les actifs et passifs des deux entités OSE Pharma et OPI sur la base de leur valeur comptable IFRS comme si la transaction avait eu lieu à l'ouverture des comptes (cf. le paragraphe 2 des comptes combinés 2013).

A l'ouverture de l'exercice 2014, les capitaux propres du groupe correspondent à l'agrégation des capitaux propres d'OSE Pharma et de d'OPI.

2. PRINCIPES ET METHODES COMPTABLES

2.1. Base de préparation des états financiers consolidés

Les comptes consolidés de la société OSE Pharma et sa filiale (le Groupe), arrêté par le Conseil d'Administration du 22 avril 2015, sont présentés en euros et sont établis en conformité avec les normes comptables internationales IFRS (*International Financial Reporting Standard*) telles qu'adoptées par l'Union Européenne et celles publiées par l'IASB (*International Accounting Standards Board*) au 31 décembre 2014.

Les premiers comptes consolidés IFRS préparés au 31 décembre 2014 ont pour comptes comparatifs les comptes combinés présentés au 31 décembre 2013. Les comptes combinés ont été préparés afin de refléter les activités d'OSE Pharma et d'OPI comme si l'opération de rapprochement juridique avait également été effectuée dès 2012.

L'hypothèse de la continuité de l'exploitation a été retenue par le conseil d'administration compte tenu des éléments suivants :

- La situation déficitaire du groupe s'explique par le caractère innovant des produits développés impliquant ainsi une phase de recherche et de développement de plusieurs années ;
- La trésorerie disponible au 31 décembre 2014 s'élève à 1,1 millions d'euros ;
- L'introduction en bourse réalisée en mars 2015 a permis au groupe de lever 21,1 millions d'euros. Ces capitaux permettront à la société de financer l'étude de la phase 3 du cancer du poumon à horizon 2018.

2.2. Date de clôture

La date de clôture des entités consolidées est le 31 décembre qui est la date de clôture du groupe.

2.3. Normes et interprétations applicables à compter du 1er janvier 2014

Le groupe a appliqué les normes interprétations suivantes adoptées par l'Union Européenne:

- IFRS 10 – Etats financiers consolidés ;
- IFRS 11 – Partenariats ;
- IFRS 12 – Informations à fournir sur les intérêts détenus dans d'autres entités ;
- IAS 27R – Etats financiers individuels (norme révisée) ;
- IAS 28R – Participations dans des entreprises associées et des joint ventures (norme révisée) ;
- Amendement IAS 32 – Compensation des actifs et passifs financiers : *Cet amendement clarifie les règles de compensation ;*
- Amendement à IAS 36 – Informations à fournir sur la valeur non recouvrable des actifs non financiers : *Cet amendement concerne l'information à fournir sur le montant recouvrable des actifs dépréciés lorsque ce montant est basé sur la juste valeur diminuée des coûts de sortie ;*
- Amendement IAS 39 – Novation de dérivés et maintien de la comptabilité de couverture : *Cet amendement traite de la possibilité de poursuivre la comptabilité de couverture dans la situation où un dérivé, qui a été désigné comme instrument de couverture fait l'objet d'une novation d'une contrepartie vers une contrepartie centrale suite à de nouvelles lois ou nouveaux règlements, si certaines conditions sont remplies (dans ce contexte, la novation d'un dérivé est la substitution à la contrepartie initiale du contrat d'une nouvelle contrepartie).*

Ces nouveaux textes n'ont pas eu d'incidence significative sur les résultats et la situation financière du groupe.

2.4. Normes et interprétations publiés par l'IASB et non encore entrées en vigueur en 2014 au sein de l'Union européenne

Texte adopté par l'Union européenne

- IFRIC 21 – Droits ou taxes :

Ce texte précise que le fait générateur de la comptabilisation de la dette des taxes diverses, droits et autres prélèvements, qui ne sont pas dans le champ d'application de la norme IAS 12, dépend de termes de la législation y afférent, indépendamment de la période de l'assiette de calcul du prélèvement.

L'Union européenne a fixé une date d'application obligatoire pour ce texte aux exercices ouverts au plus tard à compter du 17 juin 2014 (soit une application à compter du 1^{er} janvier 2015 pour le Groupe) contre le 1^{er} janvier 2014 selon l'IASB.

- Amendements IAS 19, endossé au 17 décembre 2014 – Contribution des membres du personnel : *Cet amendement s'applique aux contributions des membres du personnel ou des tiers à des régimes à prestations définies. L'objectif de l'amendement est de simplifier la comptabilisation des contributions qui sont indépendantes du nombre d'années de service du membre du personnel, par exemple, les contributions des membres du personnel qui sont calculées en fonction d'un pourcentage fixe du salaire. Ces contributions peuvent être comptabilisées comme une réduction du coût des services rendus de la période pendant laquelle le service est rendu, au lieu d'être affectées aux périodes de services ;*
- Améliorations annuelles des normes IFRS – Cycle 2010-2012 et 2011-2013: endossé au 17 décembre 2014 et applicable au 1^{er} janvier 2015 :
L'IASB a publié en décembre 2013 les normes dites d'Améliorations des IFRS 2010-2012 et 2011-2013 dans le cadre de son processus annuel de révision et d'amélioration des normes. Les amendements principaux sont les suivants :
 - ⇒ IFRS 2 « Paiement fondé sur des actions » : clarification de la notion de « condition d'acquisition » ;
 - ⇒ IFRS 3 « Regroupements d'entreprises » : comptabilisation de la contrepartie conditionnelle lors d'un regroupement d'entreprises ; IFRS 8 « Secteurs opérationnels » : informations à fournir sur les critères de regroupements ainsi que sur la réconciliation du total des actifs par secteur présentés et celui de l'ensemble des actifs de l'entité ;
 - ⇒ IFRS 13 « Évaluation de la juste valeur » : clarification de la notion de juste valeur concernant les créances et les dettes à court terme ; IAS 16 « Immobilisations corporelles » et IAS 38 « Immobilisations incorporelles » : modalités d'application de la méthode de la réévaluation ;
 - ⇒ IAS 24 « Information relative aux parties liées » : clarification de la notion de prestations du personnel « clé » de direction ;
 - ⇒ IFRS 3 « Regroupements d'entreprises » : exclusion des joint-ventures du champ d'IFRS 3 ;
 - ⇒ IFRS 13 « Évaluation de la juste valeur » : possibilité de compensation pour un portefeuille d'actifs et de passifs financiers ; IAS 40 « Immeubles de placement » : clarification sur l'interaction entre IFRS 3 et IAS 40 pour savoir dans quelle mesure l'acquisition d'un immeuble peut être analysée comme un regroupement d'entreprises au sens d'IFRS 3.

Textes non adoptés par l'Union européenne

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

- IFRS 9 – Instruments financiers : classifications et évaluations et amendements subséquents à IFRS 9 et IFRS 7 : date d'entrée en vigueur non connue à ce stade :
Il s'agit du premier des trois volets de la norme IFRS 9 "Instruments financiers" destinée à remplacer la norme IAS 39 "Instruments financiers – Comptabilisation et évaluation". Cette première partie traite du classement et de l'évaluation des instruments financiers. Les effets de l'application de ce texte ne peuvent pas être analysés indépendamment des deux autres parties non encore publiées qui doivent adresser respectivement le sujet de la dépréciation des actifs financiers et celui de la comptabilité de couverture ;
- IFRS 14 – Comptes de report réglementaires ;
- IFRS 15 – Produits provenant des contrats avec les clients : applicable au 1^{er} janvier 2017 :
*La norme IFRS 15 remplace IAS 11 « Contrats de construction » et IAS 18 « Produits des activités ordinaires », ainsi que les interprétations correspondantes : IFRIC 13 « Programmes de fidélisation de la clientèle », IFRIC 15 « Accords pour la construction d'un bien immobilier », IFRIC 18 « Transferts d'actifs provenant de clients » et SIC 31 « Produit des activités ordinaires – opérations de troc portant sur des services de publicité ».
*Cette norme pose les principes de comptabilisation du chiffre d'affaires relatif aux contrats conclus avec des clients (sauf les contrats qui relèvent de normes spécifiques : les contrats de location, les contrats d'assurance et les instruments**

financiers). Le principe de base est de comptabiliser le produit pour décrire le transfert de biens ou de services à un client, et ce pour un montant qui reflète le paiement que l'entité s'attend à recevoir en contrepartie de ces biens ou services. Le normalisateur comptable a identifié cinq étapes pour la mise en œuvre de la norme :

- ⇒ Identification du (des) contrat(s) avec un client
- ⇒ Identification des obligations de performance du contrat
- ⇒ Détermination du prix de la transaction
- ⇒ Affectation du prix de la transaction aux obligations de performance
- ⇒ Comptabilisation du produit lorsqu'une obligation de performance est satisfaite

La nouvelle norme se traduira également par une amélioration des informations à fournir en annexe, elle fournira un guide d'application pour les transactions qui n'étaient pas complètement traitées précédemment (par exemple, les produits de services et les modifications de contrat) et améliorera les dispositions d'application pour les contrats à éléments multiples ;

- Amendements à IFRS 11 – Acquisition d'une participation dans une entreprise commune : applicable au 1er janvier 2016 :
L'amendement publié vient préciser la manière de comptabiliser les acquisitions d'intérêts dans une entreprise commune dont l'activité constitue une entreprise ("business") au sens d'IFRS 3 - Regroupements d'entreprises.
Pour ces acquisitions, une entité doit appliquer les principes comptables relatifs aux regroupements d'entreprises d'IFRS 3 ainsi que les autres IFRS qui ne sont pas en contradiction avec les dispositions d'IFRS 11. Elle doit également fournir en annexe l'information requise pour les regroupements d'entreprises. Ceci s'applique à la fois lors de l'acquisition initiale d'une participation et lors des acquisitions subséquentes. Dans un tel cas, il y a lieu :
 - ⇒ d'évaluer à leur juste valeur les actifs identifiables et les passifs,
 - ⇒ de comptabiliser les frais d'acquisition en charges sur la période au cours de laquelle ces frais ont été engagés et les services reçus,
 - ⇒ de comptabiliser les impôts différés générés par la comptabilisation initiale des actifs et passifs tels que requis par IFRS 3 et IAS 12 (Impôts sur le résultat) pour les regroupements d'entreprises (à l'exception des impôts différés résultant de la comptabilisation initiale du goodwill),
 - ⇒ de constater, le cas échéant, en goodwill l'excédent de la contrepartie transférée par rapport au solde net des montants, à la date d'acquisition, des actifs identifiables acquis et des passifs repris,
 - ⇒ de procéder à minima une fois par an à un test de dépréciation de l'unité génératrice de trésorerie à laquelle a été affecté le goodwill ;
- Amendements à IAS 16 et IAS 38 – clarification sur les modes d'amortissements acceptables : applicable au 1^{er} janvier 2016 :
IAS 16 et IAS 38 posent toutes deux le principe suivant : la base d'amortissement correspond à la consommation des avantages économiques futurs d'un actif. L'IASB a précisé que l'utilisation d'une méthode d'amortissement fondée sur les revenus n'est pas appropriée, car les revenus générés par une activité qui inclut l'utilisation d'un actif reflètent des facteurs autres que la consommation des avantages économiques liés à cet actif.
L'IASB précise également que le revenu est, en général, présumé être une base inappropriée pour mesurer la consommation des avantages économiques liés à un actif incorporel. Cette présomption peut, cependant, être réfutée dans certaines circonstances limitées ;
- Amendement à IAS 1 « Présentation des états financiers » ;
- Amendement à IFRS 10 « Etats financiers consolidés » et IAS 28R « Participations dans les entreprises associées et joint-ventures (norme révisée) ;
- Amendement à IFRS 10 « Etats financiers consolidés » ; IFRS 12 – Informations à fournir sur les intérêts détenus dans d'autres entités et IAS 28R « Participations dans les entreprises associées et joint-ventures (norme révisée) ;
- Améliorations annuelles des normes IFRS – Cycle 2012-2014 :
 - ⇒ IFRS 5 « Actifs non courants détenus en vue de la vente et activités abandonnées » ;
 - ⇒ IFRS 7 « Instruments financiers – Informations à fournir » ;
 - ⇒ IAS 19R « Avantages du personnel (norme révisée) » ;
 - ⇒ IAS 34 « Information financière intermédiaire » ;

La direction prévoit que l'application de ces normes n'aura pas d'impact significatif sur les états financiers de la société.

2.5. Estimations et jugements comptables déterminants

L'établissement des états financiers selon les principes IFRS nécessite d'effectuer des jugements ou des estimations et de formuler des hypothèses qui affectent les montants et les informations fournies dans les états financiers. Les résultats réels peuvent s'avérer sensiblement différents de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes et le cas échéant, une analyse de sensibilité peut être mise en œuvre si elle présente un caractère significatif.

Estimations et hypothèses

Les principaux postes concernés sont relatifs aux paiements fondés sur des actions, aux impôts différés et au chiffre d'affaires.

▪ **Valorisation des bons de souscription d'actions et des actions**

L'évaluation de la juste valeur des bons de souscription d'actions octroyées est effectuée sur la base de modèles actuariels. Ces modèles requièrent l'utilisation par la société de certaines hypothèses de calcul telle que la volatilité attendue du titre (cf. note 4.3).

▪ **Comptabilisation de l'impôt sur les sociétés**

La société est assujettie à l'impôt sur les bénéfices en France dans le cadre de ses activités.

Les actifs d'impôts différés correspondant principalement aux déficits reportables ne sont constatés que dans la mesure où il est probable qu'un bénéfice imposable futur sera disponible. Le Groupe doit faire appel à son jugement pour déterminer la probabilité de l'existence d'un bénéfice futur imposable.

Etant donné les perspectives de résultat à court-terme, il a été décidé par prudence de ne pas reconnaître les actifs nets d'impôt différés.

2.6. Comptes et opérations en devises

Les comptes consolidés sont présentés en euros. Chaque entité consolidée détermine la monnaie fonctionnelle en fonction de son environnement économique propre et des conditions dans lesquelles elle réalise ses opérations.

Comptes en devise

Les comptes des entités de la combinaison dont la monnaie fonctionnelle est différente de la monnaie de présentation sont convertis selon la méthode du cours de clôture. Cette conversion s'effectue de la manière suivante :

- Les actifs et passifs sont convertis dans la monnaie de présentation c'est-à-dire en euros au cours de clôture,
- Les produits et charges sont convertis à un cours moyen de la période. Le groupe a retenu une moyenne annuelle considérant qu'elle représente une approximation acceptable de la conversion applicable à la date de chaque opération.

Les écarts de change résultant de cette conversion sont enregistrés dans les autres éléments du résultat global en « écarts de conversion ».

Transactions en devises

Les transactions en devises sont converties dans la monnaie de présentation au cours du jour de la transaction :

- Les éléments monétaires sont convertis au cours de change à la date de clôture de l'exercice et les effets sont comptabilisés en résultat sur la période.

2.7. Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont comptabilisées au bilan lorsqu'elles satisfont les critères de comptabilisation d'IAS 38.

Les immobilisations incorporelles acquises sont comptabilisées à leur coût d'acquisition, les critères de reconnaissance (évaluation fiable et probabilité que des avantages économiques seront générés par l'actif) étant supposés satisfaits.

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges.

Selon IAS 38, les frais de développement, sont comptabilisés en immobilisations incorporelles uniquement si l'ensemble des critères suivants est satisfait :

(a) faisabilité technique nécessaire à l'achèvement du projet de développement,

- (b) intention de la société d'achever le projet et de le mettre en service,
- (c) capacité à mettre en service l'immobilisation incorporelle,
- (d) démonstration de la probabilité d'avantages économiques futurs attachés à l'actif,
- (e) disponibilité de ressources techniques, financières et autres afin d'achever le projet et
- (f) évaluation fiable des dépenses de développement.

Compte tenu de l'incertitude pesant sur la faisabilité technique de l'achèvement des recherches en cours et sur la disponibilité des ressources techniques, financières, humaines nécessaires à cet achèvement, les dépenses de recherche et développement de la Société ne respectent pas à ce jour les critères édictés par la norme IAS 38 et sont donc inscrits en charge au cours de la période pendant laquelle ils sont engagés.

Certaines dépenses de recherche et développement de la société ouvrent droit à un crédit d'impôt. Conformément à la norme IAS 20, le crédit d'impôt recherche est considéré comme une subvention et comptabilisé en diminution des frais de recherche et développement.

Brevets

Les coûts relatifs aux dépôts de brevets en cours de validité, engagés par la société jusqu'à l'obtention de ces derniers, sont comptabilisés en charges, en cohérence avec la position retenue pour la comptabilisation des frais de recherche et de développement.

Les brevets sont comptabilisés à l'actif du bilan, à leur coût d'acquisition en application des critères de la norme IAS 38. Ils sont amortis sur leur durée d'utilisation.

2.8. Test de dépréciation des actifs non courants

Les actifs corporels et incorporels ayant une durée de vie déterminée sont soumis à un test de dépréciation lorsque des circonstances indiquent que la recouvrabilité de leur valeur comptable est mise en doute. Une perte de valeur est comptabilisée à concurrence de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif.

La valeur recouvrable d'un actif correspond à sa juste valeur diminuée des coûts de cession ou sa valeur d'utilité, si celle-ci est supérieure.

2.9. Actifs et passifs financiers

Prêts et créances

Cette catégorie d'actifs financiers non courants inclut les avances et les dépôts de garantie donnés à des tiers. Les avances et dépôts de garantie sont des actifs financiers non dérivés. Ils sont comptabilisés au coût amorti en utilisant la méthode du taux d'intérêts effectif.

Les prêts et les créances sont dépréciés lorsqu'un événement de perte est survenu leur valeur comptable étant ramenée à la somme des flux de trésorerie attendus.

Créances clients

Les créances clients sont reconnues et comptabilisées initialement à la juste valeur de la contrepartie reçue ou à recevoir. Les créances sont le cas échéant dépréciées pour tenir compte des risques de recouvrement.

Passifs financiers

Les passifs financiers correspondent aux emprunts auprès des établissements de crédit et autres passifs financiers, tels que les avances conditionnées. Ils sont comptabilisés au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif.

Les frais de transaction qui sont directement attribuables à l'acquisition ou à l'émission d'un passif financier viennent en diminution de ce passif financier. Ces frais sont ensuite amortis actuariellement sur la durée de vie du passif, sur la base du TIE. Le TIE est le taux qui égalise le flux attendu des sorties de trésorerie futures à la valeur nette comptable actuelle du passif financier afin d'en déduire son coût amorti.

La fraction à moins d'un an des passifs financiers est présentée en « Dettes financières – part non courante ».

2.10. Trésorerie, équivalents de trésorerie et instruments financiers

La trésorerie et équivalents de trésorerie sont constitués par des liquidités immédiatement disponibles, des placements à terme immédiatement mobilisables sans risque de changement de valeur. Ils sont évalués selon les catégories IAS 39 auxquelles ils appartiennent.

Les équivalents de trésorerie sont détenus dans le but de faire face aux engagements de trésorerie à court terme plutôt que dans un objectif de placement ou pour d'autres finalités. Ils sont facilement convertibles, en un montant de trésorerie connu et soumis à un risque négligeable de changement de valeur.

Pour l'établissement du tableau de flux de trésorerie, la trésorerie et les équivalents de trésorerie se composent des dépôts à vue en banques, des placements à court terme très liquides, nets des découverts bancaires. Au bilan, les découverts bancaires sont inclus dans les emprunts parmi les dettes financières.

2.11. Capitaux propres consolidés

Les capitaux propres consolidés correspondent aux capitaux propres des entités de la combinaison et aux capitaux propres attribuables aux actionnaires détenant des participations non contrôlantes dans les entités du groupe consolidé.

Les actions ordinaires et de préférence sont classées dans les capitaux propres. Les coûts des opérations en capital directement attribuables à l'émission d'actions ou d'options nouvelles sont comptabilisés dans les capitaux propres en déduction des produits de l'émission.

Transactions avec les actionnaires détenant des intérêts non contrôlants

Les transactions avec les actionnaires détenant des intérêts non contrôlant dans des entités du groupe combiné qui ne modifient pas la nature du contrôle sur l'entité, sont comptabilisées comme des transactions en capital, directement en capitaux propres.

Les frais de transaction engagés à cette occasion sont comptabilisés de manière similaire.

Frais d'introduction en bourse

Les frais d'introduction en bourse encourus sur l'exercice 2014 se sont élevés à 538 milliers d'euros. 353 milliers d'euros ont été identifiés comme des frais d'émission des actions nouvelles et ont donc été imputés sur la prime d'émission. La part restante de 186 milliers d'euros a été constatée en charge sur l'exercice 2014.

2.12. Paiements fondés sur des actions

Le groupe a mis en place plusieurs plans de rémunération dénoués en instruments de capitaux propres sous la forme de bons de souscription d'actions ou d'action attribués à des salariés, dirigeants, consultants et membres du conseil d'administration.

En application de la norme IFRS 2, le montant des avantages octroyés est évalué selon le modèle Bjerksund & Stensland et est comptabilisé en charges, sur la période au cours de laquelle les droits à bénéficier des instruments de capitaux propres sont acquis, en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres.

La juste valeur des options de souscription d'actions octroyées est déterminée par application du modèle de valorisation d'options comme décrit en note 4.3.

2.13. Provisions pour risques et charges

Les provisions pour risques et charges correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance et le montant sont incertains, auxquels la société peut être confrontée dans le cadre de ses activités.

Une provision est comptabilisée lorsque la société a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidités peuvent être estimées de manière fiable.

Le montant comptabilisé en provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation, actualisée si nécessaire à la date de clôture.

Engagements relatifs aux indemnités de départ à la retraite

A leur départ, les employés de la société perçoivent une indemnité conformément à la loi et aux dispositions de la convention collective applicable.

Ces engagements à la clôture de l'exercice sont non significatifs en raison de l'ancienneté des salariés ou de leur âge.

2.14. Chiffre d'affaires

Compte tenu du stade d'avancement des travaux de recherche, la société ne perçoit aucun chiffre d'affaires.

2.15. Contrats de location

Le groupe ne détient aucun contrat de location-financement au sens de la norme IAS 17.

Les contrats de location pour lesquels une part significative des risques et avantages est conservée par le bailleur sont classés en contrats de location simple. Les paiements effectués pour ces contrats de location simple, nets de toute mesure incitative, sont constatés en charges au compte de résultat de manière linéaire sur la durée du contrat.

2.16. Impôt sur les bénéfices

L'impôt sur les bénéfices correspond au cumul des impôts exigibles des différentes sociétés du Groupe, corrigés de la fiscalité différée (impôt différé).

Les impôts différés sont comptabilisés selon l'approche bilancielle, conformément à IAS 12, pour toutes les différences temporaires provenant de la différence entre la base fiscale et la base comptable des actifs et passifs figurant dans les états financiers (sauf exception par exemple pour le goodwill, ...). Ils ne sont pas actualisés.

Les actifs d'impôt différé ne sont comptabilisés que dans la mesure où il est probable que les bénéfices futurs seront suffisants pour absorber les pertes reportables. Compte tenu de son stade de développement qui ne permet pas d'établir des projections de résultat jugées suffisamment fiables, la société ne comptabilise pas les actifs nets d'impôts différés.

Les impôts différés sont classés en non courant dans le bilan.

2.17. Information sectorielle

L'application de la norme IFRS 8 « Secteurs opérationnels » n'a pas d'impact sur l'information sectorielle du Groupe. Le Groupe considère qu'il n'opère en effet que sur un seul segment agrégé : la conduite de recherche et développement sur des produits pharmaceutiques en vue de leur commercialisation future.

Par ailleurs, l'essentiel de l'activité de recherche et développement est localisée en France ainsi que les principaux décideurs opérationnels de la Société qui en mesurent la performance au regard de la consommation de trésorerie de ses activités. Pour ces raisons, la direction du Groupe n'estime pas opportun de constituer des secteurs d'activité distincts dans son reporting interne.

2.18. Autres éléments du résultat global

Les éléments de produits et de charges de la période comptabilisés directement dans les capitaux propres sont présentés dans la rubrique « Autres éléments du résultat global ».

Pour les périodes présentées, cette rubrique inclut les écarts de conversion liés à l'activité de l'entité ayant ses opérations en Suisse.

2.19. Résultat par action

Le résultat de base par action est calculé sur toutes les périodes présentées sur la base des actions en circulation d'OSE Pharma considérée comme l'entité mère légalement.

Le résultat dilué par action est calculé en augmentant le nombre moyen pondéré d'actions en circulation du nombre d'actions qui résulterait de la conversion de toutes les actions ordinaires ayant un effet potentiellement dilutif.

Si la prise en compte pour le calcul du résultat dilué par action des instruments donnant droit au capital de façon différée (BSA...) génère un effet antidilutif, ces instruments ne sont pas pris en compte.

Aux dates de clôture présentées, compte tenu des pertes nettes, les BSA n'ont pas d'effet dilutif.

3.1. Rapprochement juridique d'OSE Pharma et d'OPI

Comme indiqué au paragraphe 1, le rapprochement d'OSE pharma avec OPI entériné juridiquement en avril 2014 a été comptabilisé selon la méthode du « pooling of interests », comme si la transaction avait eu lieu à compter de leur date de détention commune.

L'augmentation du capital social de 1 million d'euros effectuée le 10 avril 2014 a été traitée comme une réorganisation du capital dans l'état de variations des capitaux propres, sans incidence sur ces derniers. En revanche, cette opération a été prise en compte de manière rétroactive pour le calcul du résultat par actions des périodes comparatives présentées et ce, conformément à IAS 33.

3.2. Augmentation de capital d'avril 2014

L'Assemblée Générale mixte du 10 avril 2014 a décidé de convertir les créances que les anciens actionnaires d'OPI avaient sur la société conformément au SPA du 25 mars 2014.

Le Conseil d'Administration du 11 avril 2014 a constaté l'augmentation de capital correspondante de 1 million d'euros assortie d'une prime d'émission de 49 millions d'euros.

3.3. Protocole d'essai clinique de phase 3 pour OSE-2101 accepté par la FDA et l'EMA

OSE Pharma a reçu en juin 2014 un avis positif pour préparer l'essai clinique de phase 3 d'enregistrement pour OSE-2101, son immunothérapie T-spécifique contre le cancer du poumon « non à petites cellules » (NSCLC), lors de la réunion de fin de phase 2 et de pré-phase 3 avec l'agence américaine du médicament (FDA).

La société a également reçu un avis scientifique positif concordant de l'agence européenne des médicaments (EMA) sur le même protocole.

3.4. Division de la valeur nominale des actions

L'Assemblée Générale mixte du 10 avril 2014 a décidé de diviser par 5 la valeur nominale des actions composant le capital de la Société pour la porter de 1 € à 0,20 €.

En conséquence, le nombre d'actions composant le capital est passé à 2 632 500 actions ordinaires.

3.5. Augmentation de capital de juin 2014

L'Assemblée Générale mixte du 2 juin 2014 a décidé la création d'une catégorie d'actions de préférence (actions B) et a délégué au Conseil d'Administration l'autorisation d'émettre 375 000 actions B de 0,20 € chacune et un montant maximum de 800 000 BSA (cf. note 4).

3.6. Augmentation de capital de juillet 2014

Conformément au Conseil d'administration du 29 juillet 2014, et dans la continuité de la levée de fonds réalisée au mois de juin 2014, la société a constaté la souscription et la libération de :

- 31 250 actions B ;
- 6 250 actions au travers d'un investissement par un PEA ;

Soit une augmentation de capital de 7500 € assortie d'une prime d'émission de 292 500 €.

Le capital est ainsi fixé à 1 605 189,40 €.

NOTE 1 : IMMOBILISATIONS

1.1 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	Matériel et outillages	Matériel de bureau, informatique, mobilier	Matériel de transport	Total
VALEURS BRUTES				
Valeurs brutes au 31 décembre 2012	-	-	-	-
Acquisition				
Cession				
Valeurs brutes au 31 décembre 2013	-	-	-	-
Acquisition	25			25
Cession				-
Valeurs brutes au 31 décembre 2014	25	-	-	25
AMORTISSEMENTS				
Cumul amortissements au 31 décembre 2012	-	-	-	-
Augmentation				
Diminution				
Cumul amortissements au 31 décembre 2013	-	-	-	-
Augmentation				
Diminution				
Cumul amortissements au 31 décembre 2014	-	-	-	-
VALEURS NETTES COMPTABLES				
Au 31 décembre 2012	-	-	-	-
Au 31 décembre 2013	-	-	-	-
Au 31 décembre 2014	25	-	-	25

1.2 Immobilisations financières

Les immobilisations financières ne varient pas sur la période.

NOTE 2 : AUTRES ACTIFS COURANTS

Les autres actifs courants s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2014	31/12/2013
Taxe sur la valeur ajoutée	99	16
Crédit d'impôt recherche	118	-
Personnel et comptes rattachés	-	-
Fournisseurs débiteurs	593	8
Charges constatées d'avance	7	4
Divers	-	1
Total actifs courants	816	29

Dans le cadre de son activité de recherche, le groupe a engagé des dépenses éligibles au crédit d'impôt recherche en France et qui fait l'objet d'une demande auprès de l'administration fiscale pour un montant de 118 milliers d'euros comptabilisé à la clôture.

Le poste Fournisseurs débiteurs est constitué principalement d'un avoir à recevoir d'un montant de 508 K €.

NOTE 3 : TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE

Le poste trésorerie et équivalent de trésorerie s'analyse comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2014	31/12/2013
Comptes bancaires	110	280
Comptes bancaires créditeurs	- 14	-
Dépôts à terme	1 000	-
Total trésorerie	1 096	280

NOTE 4 : CAPITAL

4.1 Capital émis

Date	Nature des opérations	Capital en €	Prime d'émission en €	Nombre d'actions créées	Nombres d'actions composant le capital	Valeur nominale en €	Capital social en €
Avril 2012	Variation de périmètre	526 500	-	526 500	526 500	1,00	526 500
	Au 31 décembre 2012	526 500	-	526 500	526 500	1,00	526 500
Décembre 2013	Souscription de BSA 2012		850		526 500	1,00	526 500
	Au 31 décembre 2013	526 500	850	-	526 500	1,00	526 500
Février 2014	Souscription de BSA 2012		1 150				
Avril 2014	Modification de la VN				2 632 500	0,20	526 500
Avril 2014	Augmentation de capital (1)	1 000 000	- 1 000 000	5 000 000	7 632 500	0,20	1 526 500
Juin 2014	Augmentation de capital	71 189	2 776 387	355 947	7 988 447	0,20	1 597 689
Juin 2014	Souscription de BSA	-	11 865	-	7 988 447	0,20	1 597 689
Juillet 2014	Augmentation de capital	7 500	292 500	37 500	8 025 947	0,20	1 605 189
Juillet 2014	Souscription de BSA	-	3 333	-	8 025 947	0,20	1 605 189
Décembre 2014	Frais d'augmentation de capital	-	- 32 881	-	8 025 947	0,20	1 605 189
Décembre 2014	Frais d'augmentation de capital	-	- 352 553	-	8 025 947	0,20	1 605 189
	Au 31 décembre 2014	1 605 189	1 700 651	5 393 447	8 025 947	0,20	1 605 189

(1) Augmentation de capital réalisée au profit des anciens actionnaires d'OPI (voir notes 1 et 2)

Au 31 décembre 2014, le capital social s'établit à 1 605 189 euros. Il est divisé en 8 025 947 actions entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,20 €, réparties en deux catégories d'actions :

- 7 678 125 actions ordinaires ;
- 316 572 actions de classe B qui constituent des actions de préférence au sens de l'article L.228-11 du Code de Commerce, auxquelles sont attachés les droits décrits ci-après.

Les actions de préférence de classe B confèrent les droits suivants :

- droit de veto sur certaines décisions du Conseil d'administration et d'assemblées générales ;
- droit d'information renforcé ;
- Conversion automatique dans certains cas des actions B en action ordinaires pour une parité fixe, (notamment en cas d'introduction en bourse au-dessus d'un prix cible ou investissement par le biais d'un PEA).
- Faculté de conversion en actions ordinaires sur la base d'une parité variable en cas d'émission de valeurs mobilières pour un prix inférieur à celui payé par les porteurs pour ces actions B. Dans ce cas, les actions B sont converties en un nombre d'actions ordinaires suffisant pour maintenir la quote-part des porteurs d'actions B au capital de la société.

Les actions de préférence B ont été considérées par le Groupe comme des instruments de capitaux propres intégrant une composante de dette financière, qui correspond à la faculté de conversion en actions ordinaires sur une parité variable. Néanmoins, compte tenu de l'introduction en bourse réalisée en mars 2015 et que le prix d'introduction constaté est supérieur à celui payé par les porteurs d'actions B, il a été considéré que le montant de la composante « Dettes financières » n'était pas significatif.

4.2 Instruments de capitaux propres autorisés mais non émis

Dans le cadre de sa délégation octroyée par l'Assemblée Générale mixte du 2 juin 2014, le Conseil d'Administration a décidé de procéder à :

- une augmentation de capital par émission d'un nombre maximal de 375 000 actions B d'une valeur nominale de 0,20 € ;
- une émission de 125 000 BSA permettant la souscription d'une action ordinaire au prix de 8€. Le prix de souscription des BSA a été de 0,10€.

Pour mémoire, la délégation porte sur :

- un nombre maximum de 375 000 actions de préférence de classe B de 0,20 € chacune ;
- un nombre maximum de 800 000 BSA.

Compte tenu des souscriptions et libérations

- de 316 572 actions de préférence de classe B ;
- de 39 375 actions au travers d'un investissement par un PEA ;
- de 118 649 bons de souscription d'actions (BSA) ;

constatées par le Conseil d'Administration du 1er juillet 2014, le Conseil d'Administration a ré-ouvert une nouvelle période de souscription permettant d'utiliser l'enveloppe de titres conférée par le Conseil d'Administration du 2 juin 2014 non utilisée, portant sur :

- 19 053 actions B supplémentaires ;
- 33 711 BSA supplémentaires (dont 33 333 souscrits).

Compte tenu de la forte demande, le Conseil a également décidé d'autoriser le Président à exercer la clause d'extension dans son intégralité si besoin est. Il serait ainsi émis au total :

- 56 250 actions B supplémentaires sur les 375 000 autorisées ;
- 22 854 BSA supplémentaires sur les 152 360 autorisés.

4.3 Bons de souscription d'actions

La société a émis les plans de bons de souscription d'actions (BSA) suivants :

Type	Date de création	Prix d'exercice	Période de souscription	Total créé	Souscriptions lors de l'exercice		Total souscrit au 31/12/2014
					2013	2014	
Bons de souscription d'actions							
BSA 2012	29/11/2013	1 €	29/11/2013-29/11/2018	40 000	17 000	23 000	40 000
BSA 1 2014	02/06/2014	8 €	02/06/2014-02/06/2019	125 000	-	118 649	118 649
BSA 2 2014	01/07/2014	8 €	01/07/2014-30/06/2019	33 711	-	33 333	33 333
Total BSA				198 711	17 000	174 982	191 982

Le conseil d'administration a attribué des bons de souscription d'actions :

- BSA 1 2014 lors de sa séance du 2 juin 2014, portant sur un nombre global de 125.000 BSA. Chaque BSA permet la souscription d'une action ordinaire de la société. Le prix d'exercice est fixé à 8 €. Sur les 118 649 BSA 1 2014 souscrits, 29 066 BSA l'ont été par des conseillers, consultants scientifiques et des mandataires sociaux de la Société.
- BSA 2 2014 lors de sa séance du 1^{er} juillet 2014, portant sur un nombre global de 33.711 BSA. Chaque BSA permet la souscription d'une action ordinaire de la société. Le prix d'exercice est fixé à 8 €. Sur les 33 333 BSA 2 2014 souscrits, aucun ne l'a été par des conseillers, consultants scientifiques et des mandataires sociaux de la Société.

Au 31 décembre 2014, 191 982 BSA ont été souscrits et l'incidence sur l'état du résultat global des paiements fondés sur des actions est détaillée ci-après.

Des avantages fondés sur des instruments de capitaux propres ont été attribuées aux dirigeants, aux membres du conseil d'administration ainsi qu'aux consultants sous forme de Bons de Souscription d'Actions. Le prix d'exercice des options octroyées est égal au prix de marché des actions à la date d'approbation des plans. La société n'est tenue par aucune obligation contractuelle (par ex dans le cadre d'un contrat de liquidité) ou implicite de procéder au rachat des actions qui seraient détenues par les bénéficiaires des BSA à la suite de l'exercice de ces derniers.

Au cours de l'exercice 2014, le groupe a mis en place le plan décrit ci-après.

	BSA 1 2014	BSA 2 2014
Date AG de mise en place du plan	02/06/2014	01/07/2014
Date de souscription	06/2014	07/2014
Nombre d'options autorisées	125 000	33 711
Exercabilité des BSA - "Vesting"	dès souscription	dès souscription
Nombres d'options souscrites	118 649	33 333
Prix de souscription	0,10	0,10
Nombres d'options exercées	-	-
Date d'expiration contractuelle	30/06/2019	30/06/2019
Période d'acquisition	aucune	aucune

La juste valeur des options a été déterminée à l'aide du modèle d'évaluation Bjerksund & Stensland.

Les modalités d'évaluation retenues pour estimer la juste valeur des BSA sont précisées ci-après :

- Le taux sans risque est déterminé à partir de la durée de vie moyenne des instruments.
- La volatilité a été déterminée sur la base d'un échantillon de sociétés cotées du secteur des biotechnologies, à la date de souscription des instruments et sur une période équivalente à la durée de vie de l'option.
- Compte tenu du cycle de développement de la société, aucun dividende n'a été pris en compte dans la valorisation.
- Le prix du titre au comptant a été déterminé sur la base du rapport d'un expert indépendant ayant eu recours à la méthode DCF. Cette évaluation tient compte de la probabilité de réussite du développement et de la commercialisation d'OSE-2101 qui est devenu forte après l'obtention des accords FDA et EMA début 2014 pour le protocole de Phase 3 dans le cancer du poumon.

Les conditions de performance sur l'ensemble des plans ont été intégrées de la manière suivante :

	BSA 1 2012	BSA 2 2012	BSA 2014
Prix de souscription	0,05 €	0,05 €	0,10 €
Date d'exercice	29/11/2018	29/11/2018	02/06/2014
Exercabilité des BSA - "Vesting"	dès souscription	à compter du 01/01/2015	dès souscription
Prix d'exercice	1 € / action	1 € / action	8 € / action
Type d'option	américaine	américaine	américaine
Cours spot	1 €	1 €	9,8264 €
Maturité	5 ans	5 ans	5 ans
Volatilité	45%	45%	45%
Taux d'intérêt EUR	0,0611%	0,0611%	0,6831%
Rendement des dividendes	0%	0%	0%
Juste valeur estimée par BSA	0,3945	0,3573	4,52

Les conditions de performance non liées au marché ont fait l'objet d'une analyse permettant de déterminer la date d'exercice probable de l'option.

La charge comptabilisée au 31 décembre 2014 au titre des avantages payés en instruments de capitaux propres s'est élevée à 135 milliers d'euros.

4.4 Distribution de dividendes

La Société n'a procédé à aucune distribution de dividendes sur les exercices clos aux 31 décembre 2012 et 31 décembre 2013.

NOTE 5 : DETTES FINANCIERES

Le groupe n'a procédé à aucune mise en place de nouveaux emprunts sur la période.

Le tableau suivant présente l'échéancier des passifs financiers :

En milliers d'euros	2015	2016	2017	2018	2019 et suivantes	Total
Emprunt auprès de MS Medical Synergy	25	-	-	-	-	25
Emprunt chirographaire Suisse (1)	-	539	-	-	-	539
OSEO	40	112	109	69	-	330
Autres emprunts et dettes financières diverses	-	-	-	-	-	-
Dettes financières non courantes	65	651	109	69	-	894
Emprunt chirographaire Suisse (1)	270	-	-	-	-	270
Dettes financières courantes	270	-	-	-	-	270
Total dettes financières	335	651	109	69	-	1 164

(1) L'échéancier de remboursement de l'emprunt chirographaire est conditionné à la réalisation de l'introduction en bourse. Compte tenu du succès de l'introduction en bourse d'OSE Pharma en mars 2015, la dette devient alors exigible d'ici les deux années à venir.

NOTE 6 : AUTRES PASSIFS COURANTS

6.1. Fournisseurs et comptes rattachés

L'augmentation du poste Fournisseurs et comptes rattachés est due notamment aux dépenses liées au développement industriel des projets du Groupe.

A noter qu'en contrepartie d'une dette fournisseur de 508K€ présentée au 31/12/2014, un avoir à recevoir du même montant a été comptabilisé.

En milliers d'euros	31/12/2014	31/12/2013
Dettes fournisseurs	1 306	26
Factures non parvenues	212	24
Total dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 518	50

6.2. Dettes fiscales et sociales

L'augmentation du poste s'explique par les rémunérations des salariés.

En milliers d'euros	31/12/2014	31/12/2013
Personnel et comptes rattachés	28	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	57	-
Autres impôts, taxes et versements assimilés	2	3
Total dettes fiscales et sociales	87	3

NOTE 7 : PROVISIONS COURANTES ET NON COURANTES

Aucune provision n'est inscrite aux bilans consolidés au 31 décembre 2013 et au 31 décembre 2014.

NOTE 8 : RESULTAT OPERATIONNEL

8.1. Achats et charges externes

Les achats et charges externes s'analyse comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2014	31/12/2013
Frais de recherche et de développement	1 916	154
Frais généraux	579	90
Frais d'introduction en bourse	186	-
Total des autres achats et charges externes	2 681	244

Les frais de recherche et développement de l'exercice sont constitués de dépenses engagées :

- au premier semestre, pour l'obtention des accords FDA et EMA pour le protocole de phase 3 dans le cancer du poumon et la fabrication des lots de médicaments ;
- au second semestre, pour les activités de fabrication et de développement industriel du produit, ainsi que pour la défense de propriété intellectuelle.

La hausse des frais généraux est principalement liée aux opérations juridiques.

8.2. Charges de personnel

En milliers d'euros	31/12/2014	31/12/2013
Salaires	133	-
Charges sociales	55	-
Paielements fondés sur des actions	135	6
Engagements de retraite	-	-
Total	323	6

Les charges de personnel correspondent aux rémunérations des salariés et à la valorisation des BSA attribués en application de la norme IFRS 2 (voir Note 4.3).

NOTE 9 : RESULTAT FINANCIER

En milliers d'euros	31/12/2014	31/12/2013
Perte de change	26	-
Total des charges financières	26	-
Gain de change	3	-
Revenus sur équivalents de trésorerie	4	-
Total des produits financiers	8	-
Total des produits et charges financiers	- 18	-

NOTE 10 : IMPOT SUR LES SOCIETES

Selon la législation en vigueur, la société dispose de déficits fiscaux indéfiniment reportables en France pour un montant total de 3 410 K€ au 31 décembre 2014 contre 599 K€ au 31 décembre 2013. Le taux d'impôt applicable à la société est le taux en vigueur en France.

Les actifs d'impôt différé ne sont comptabilisés que dans la mesure où il est probable que les bénéfices futurs seront suffisants pour absorber les pertes reportables. Compte tenu des pertes récentes, du stade de développement du groupe qui ne permet pas d'établir des projections de résultat jugées suffisamment fiables, et en cohérence avec la position retenue pour l'établissement des comptes combinés 2013, aucun actif net d'impôts différés n'a été comptabilisé

NOTE 11 : ENGAGEMENTS

11.1. Obligations au titre des contrats de location simple

Pour son siège social, le groupe a un contrat de location. Les baux immobiliers sont consentis pour une durée de 2 années entières et consécutives, renouvelées pour une période de 2 ans conformément au contrat où le bail expire au 6 juin 2016 sans renouvellement possible.

Le montant des loyers comptabilisés au 31 décembre 2013 et les engagements jusqu'à la prochaine période triennale s'analyse comme suit :

En milliers d'euros	Dates du bail		Charges au 31/12/2014	Engagements jusqu'à la prochaine période triennale	
	Début	Fin		1 an au plus	De 1 à 5 ans
Loyer	07/06/2012	06/06/2016	41	41	18

11.2. Autres engagements

Dans le cadre de l'opération initiale d'acquisition des actifs Memopi® auprès de la société pharmaceutique Takeda, la Société s'est engagée à verser un complément de prix lors de l'enregistrement de son produit puis des royautés limitées à un seul chiffre sur les ventes futures.

La société ne dispose pas d'autres engagements au 31 décembre 2014.

NOTE 12 : RESULTAT PAR ACTION

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net consolidé par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

Résultat de base	31/12/2014	31/12/2013
Résultat de l'exercice (K €)	- 2 835	- 250
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	7 809 693	7 632 500
Résultat de base par action (€ / action)	- 0,36	- 0,03
Résultat dilué	31/12/2014	31/12/2013
Résultat de l'exercice (K €)	- 2 835	- 250
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	7 809 693	7 632 500
Ajustement pour effet dilutif des BSA	-	-
Résultat dilué par action (€ / action)	- 0,36	- 0,03

Le nombre moyen pondéré d'actions en circulation utilisé dans le calcul du résultat par action reflète pour toutes les périodes présentées :

- la division par 5 du nominal de l'action intervenue au 10 avril 2014,
- ainsi que l'augmentation de capital réalisée dans le cadre de l'opération de regroupement entre OSE et OPI de mars 2014, conformément au paragraphe 64 d'IAS 33.

Le nombre moyen pondéré des actions pour l'exercice 2014 tient compte des augmentations de capital intervenues sur l'exercice.

NOTE 13 : GESTION DES RISQUES FINANCIERS

Les principaux instruments financiers du groupe sont constitués de trésorerie. L'objectif de la gestion de ces instruments est de permettre le financement des activités de la société. La politique du groupe est de ne pas souscrire d'instruments financiers à des fins de spéculation. Le groupe n'utilise pas d'instrument financier dérivé.

Les risques principaux auxquels la société est exposée sont le risque de liquidité, de change, de taux d'intérêt et de crédit.

13.1. Risque de liquidité

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et, compte tenu des augmentations de capital d'environ 3,1 millions d'euros réalisées au cours des mois de juin et juillet 2014, elle a considéré que sa trésorerie disponible à la date de la clôture devrait lui permettre de financer ses dépenses d'exploitation courante pour 6 mois sans réaliser de nouvelles levées de fonds. Cette trésorerie permet de couvrir les 6 mois, sous réserve de ne pas commencer l'inclusion des patients dans son programme clinique de phase 3 et sous réserve de ne pas rembourser une dette dont le remboursement est liée à la réalisation d'une introduction en bourse.

L'acquisition des droits mondiaux sur le médicament d'immunothérapie T-spécifique contre le cancer OSE2101 s'est faite sans recours à des financements.

Les capitaux propres constituent la quasi-totalité des ressources de la Société, le recours à l'endettement bancaire étant limité par la situation structurellement déficitaire de la Société.

La Société n'a à ce jour pas eu recours à l'emprunt bancaire de façon substantielle et entend se financer pour l'essentiel par émission d'actions nouvelles jusqu'à ce que les conditions de rentabilité permettent le financement par la dette.

Dans ces conditions, la Société n'est pas exposée à des risques de liquidité résultant de la mise en œuvre de clauses de remboursement anticipé d'emprunts bancaires.

Suite au succès de l'introduction en bourse en mars 2015 et au montant des fonds levés pour 21,1 millions d'euros, la société ne considère pas être exposée à ce risque.

13.2. Risque de change

L'exposition de la société au risque de change résulte uniquement de relations commerciales avec des clients et des fournisseurs situés hors de la zone euro.

La société n'a pas pris, à son stade de développement, de disposition de couverture afin de protéger son activité contre les fluctuations des taux de changes.

En revanche, la société ne peut exclure qu'une augmentation importante de son activité ne la contraigne à une plus grande exposition au risque de change.

La société envisagera alors de recourir à une politique adaptée de couverture de ces risques.

13.3. Risque de crédit

Le risque de crédit provient de la trésorerie et des dépôts auprès des banques et des institutions financières, ainsi que des expositions liées au crédit clients, notamment les créances non réglées et les transactions engagées.

Le risque de crédit lié à la trésorerie et aux instruments financiers courants n'est pas significatif en regard de la qualité des institutions financières cocontractantes.

13.4. Risque de taux d'intérêt

L'exposition de la société au risque de taux d'intérêt concerne principalement les équivalents de trésorerie. Ceux-ci sont considérés comme non significatifs.

NOTE 14 : PARTIES LIEES

14.1. Rémunération des dirigeants

Aucun avantage postérieur à l'emploi n'est octroyé aux membres du conseil d'administration.

Les rémunérations versées aux membres du conseil d'administration s'analysent de la façon suivante :

En milliers d'euros	31/12/2014	31/12/2013
Salaires et autres avantages à court terme	77	-
Jetons de présence	-	-
Paielements fondés sur des actions	82	2
Honoraires de conseil	82	-
Total	241	2

Les modalités d'évaluation de l'avantage relatif à des paiements fondés sur des actions sont présentées en note 4.3.

14.2. Transactions entre parties liées

Société Chrysabio SARL

La Société a conclu en 2012 avec Chrysabio SARL, dont Madame Dominique Costantini est la gérante, un contrat de refacturation de frais de conseils supportés par Chrysabio SARL relatifs au produit EP2101.

Chrysabio SARL a payé trois factures de prestations de conseil rendues par la société Altius Pharma. Une provision de 10.280 euros hors taxes a été dotée dans les comptes de la Société au 31 décembre 2012 pour couvrir la refacturation en 2013 par Chrysabio SARL de ces factures.

Aucune facturation complémentaire n'est intervenue en 2014.

NOTE 15 : EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

15.1. Admission aux négociations sur le marché réglementé Euronext des actions de la société

Suite au dépôt de la note d'opération et la validation de l'AMF, les actions de la société OSE Pharma ont été admises aux négociations sur le marché Euronext en date du 30 mars 2015 pour une valeur unitaire de 10,80 euros.

20.2 Politique de distribution des dividendes

20.2.1 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

Néant.

20.2.2 Politique de distribution de dividendes

Il n'est pas prévu d'initier une politique de versement de dividende à court terme compte tenu du stade de développement de la Société.

20.3 Procédures judiciaires et d'arbitrage

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

20.4 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

La cotation d'OSE Pharma fait suite au succès du placement, largement sursouscrit, dans le cadre du processus d'introduction en bourse, permettant à la société de lever 21,1M€.

L'opération d'introduction en bourse de mars 2015 a donné lieu à la constatation, par le Conseil du 27 mars 2015, de la création de 1 955 000 titres, dont le prix d'admission et d'émission a été fixé à 10,80€ soit le haut de la fourchette de prix indicative. La capitalisation boursière de la société au jour de l'émission des nouveaux titres s'élève à 108 millions d'euros.

21 Informations complémentaires

21.1 Capital social

21.1.1 Montant du capital social

Le capital est fixé à 1.996.189,40 Euros.

Il est divisé en 9 980 947 actions de 0,20 euros de valeur nominale chacune.

Se reporter également au chapitre 18 du présent Document de Référence.

21.2 Capital potentiel

La Société a attribué depuis sa création des bons de souscriptions d'actions. La Société pourrait procéder à l'avenir à l'attribution ou à l'émission de nouveaux instruments donnant accès au capital.

A la date du présent Document de Référence, la Société a :

- Emis 34 000 **BSA 2012-1** : Si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **170 000** actions nouvelles (par l'effet de la division du nominal par 5).
-
- Emis 6 000 **BSA 2012-2** : Si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **30 000** actions nouvelles (par l'effet de la division du nominal par 5).
-
- Autorisé l'émission de **500 000 BSA - 2014** parmi lesquels :
 - 151 982 **BSA 2014-1** et **2014-2** ont déjà été attribués lors des réunions du 1^{er} juillet 2014 et 29 juillet 2014 du Conseil – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **151 982** actions nouvelles ;
 - 120 000 **BSA 2014-3** ont été émis et attribués – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **120 000** actions nouvelles ;
 - 125 000 **BSA 2014-4** ont été émis et attribués – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **125 000** actions nouvelles ;
 - 25 000 **BSA 2014-5** ont été émis et attribués – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **25 000** actions nouvelles ;
 - 10 000 **BSA 2014-6** ont été émis et attribués – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **10 000** actions nouvelles.
- Si l'intégralité de ces BSA restant était exercée, ceux-ci donneraient droit à **500 000** actions nouvelles.
- D'autres instruments sont également autorisés par l'Assemblée du 17 septembre 2014, pour un total de **300 000 instruments** (actions gratuites, BSA, BSPCE). A la date du présent Document de Référence, la Société a :
 - Emis et attribué 136 222 **BSA 2015** – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **136 222** actions nouvelles;
 - Emis 65 000 **BSPCE**, dont :
 - 15 000 pourront être souscrits du 1^{er} avril 2017 au 1^{er} octobre 2017 – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **15 000** actions nouvelles ;
 - 25 000 pourront être souscrits du 1^{er} avril 2018 au 1^{er} octobre 2018 – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **25 000** actions nouvelles ;
 - 25 000 pourront être souscrits du 1^{er} avril 2019 au 1^{er} octobre 2019 – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **25 000** actions nouvelles.
- Si l'intégralité de ces instruments était exercée, ceux-ci donneraient droit à **300 000** actions nouvelles.

Le détail des plans de BSA 2012, de BSA 2014 et de BSA 2015 figure au paragraphe 17.2.1.1 du présent Document de Référence.

	Titres existants	En cas d'exercice uniquement des BSA 2012	En cas d'exercice uniquement des BSA 2014	En cas d'exercice uniquement des instruments dilutifs 2014	En cas d'exercice uniquement des BSA 2015	En cas d'exercice uniquement des BSPCE 2015	En cas d'exercice de l'intégralité des instruments dilutifs
Nbre d'actions créées	9 980 947	200 000	500 000*	300 000	136 222	65 000	1 000 000
Dilution		2,0 %	4,8 %	2,9 %	1,3 %	0,6 %	9,1 %

(*) L'Assemblée Générale du 2 juin 2014 a autorisé 800 000 BSA₂₀₁₄. Ce nombre a été ramené à 500 000 BSA₂₀₁₄ par l'Assemblée Générale du 17 septembre 2014. Celle-ci a, par ailleurs autorisé, 300 000 nouveaux instruments financiers (BSA, BSPCE et actions gratuites).

A la date du présent Document de Référence, en cas d'exercice de tous les instruments donnant accès au capital, la dilution serait de 10,02 %.

21.3 Actions non-représentatives du capital

A la date du présent Document de Référence, aucun titre non représentatif de capital n'a été émis par la Société.

21.4 Autocontrôle

A la date du présent Document de Référence, la Société ne détient aucune action propre. Toutefois, l'assemblée générale des actionnaires de la Société du 17 septembre 2014 a autorisé le Conseil d'administration à mettre en œuvre un programme de rachat des actions de la Société conformément aux dispositions de l'article L.225-209 du Code de commerce et du Règlement général de l'AMF, compte-tenu de l'admission aux négociations des actions de la Société sur le marché Euronext à Paris, dans les conditions décrites ci-dessous :

« autorise le Conseil d'administration à opérer en bourse sur les actions de la Société, en vue de :

- favoriser la liquidité des titres de la Société par l'intermédiaire d'un prestataire de services d'investissement agissant de manière indépendante dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie de l'AMAFI reconnue par l'Autorité des Marchés Financiers ;
- l'attribution d'actions aux salariés ou mandataires sociaux de la Société et des sociétés françaises ou étrangères ou groupements qui lui sont liés dans les conditions prévues par la loi, notamment dans le cadre de la participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise, de plans d'actionnariats salarié ou de plans d'épargne d'entreprise, du régime des options d'achat d'actions ou par voie d'attribution gratuite d'actions ou dans tout autre condition permise par la réglementation ;
- la remise des actions en paiement ou en échange, dans le cadre d'opérations de croissance externe ;
- assurer la couverture des titres de créance donnant accès au capital ;
- l'annulation des titres par voie de réduction de capital à des fins notamment d'optimisation du résultat net par action, sous réserve de l'adoption de la 20ème résolution ci-après visant à autoriser le Conseil d'administration à réduire le capital social ;
- la mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être admise par l'Autorité des Marchés Financiers et, plus généralement la réalisation de toute opération conforme à la réglementation en vigueur ;

décide que le nombre de titres à acquérir, en vertu de cette autorisation, ne pourra, en application de l'article L. 225-209 du Code de commerce, excéder dix pourcent (10 %) du nombre total d'actions composant le capital social de la Société, étant précisé que cette limite s'applique à un montant du capital social de la Société qui sera, le cas échéant, ajusté, pour prendre en compte les opérations affectant le capital social postérieurement à la présente assemblée générale et notamment les opérations éventuelles résultant de la première admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext de Paris, les acquisitions réalisées par la Société ne pouvant en aucun cas l'amener à détenir, directement ou indirectement plus de 10 % de son capital social ;

prend acte que le nombre d'actions acquises par la Société en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure en paiement

ou en échange dans le cadre d'une opération de fusion, de scission ou d'apport ne pourra excéder 5 % de son capital social ;

décide que le prix unitaire d'achat ne pourra excéder 200 % du prix par action retenu dans le cadre de l'introduction en bourse (hors frais, hors commission) ;

décide qu'en cas de modification du nominal de l'action, d'augmentation de capital par incorporation de réserves, d'attribution gratuite d'actions, de division ou de regroupement de titres, de distribution de réserves ou de tous autres actifs, d'amortissement du capital ou de toute autre opération portant sur les capitaux propres, le prix d'achat fixé ci-avant sera ajusté par le Conseil d'administration afin de tenir compte de l'incidence de ces opérations sur la valeur de l'action ;

décide que le montant maximum des fonds pouvant être consacrés au rachat d'actions ne pourra excéder 10.000.000 euros ;

décide que les achats, cessions, échanges ou transferts de ces actions pourront être effectués, dans le respect des règles édictées par l'Autorité des Marchés Financiers, sur le marché ou hors marché, à tout moment et par tous moyens, en une ou plusieurs fois, y compris en période d'offre publique, et notamment par voie de transfert de bloc de titres, par l'exercice de tout instrument financier ou utilisation de produits dérivés ;

délègue tous pouvoirs au Conseil d'administration avec faculté de subdélégation dans les conditions légales, pour décider et effectuer la mise en œuvre de la présente autorisation et notamment conclure un contrat de liquidité avec un prestataire de services d'investissement, passer tous ordres de bourse, conclure tous accords, effectuer toutes formalités et toutes déclarations auprès de tous organismes, en particulier l'Autorité des Marchés Financiers et, d'une manière générale, faire le nécessaire pour la mise en œuvre de la présente autorisation ;

fixe à dix-huit (18) mois à compter de la présente assemblée, la durée de la présente autorisation. »

21.5 Capital autorisé non émis

Le tableau ci-après présente les différentes délégations financières qui ont été consenties au Conseil d'Administration par les Assemblées Générales des actionnaires de la Société en date des 2 juin 2014 et 17 septembre 2014 :

Objet de la résolution	Résolution	Durée de l'autorisation et expiration	Modalités	Montant nominal maximal en euros
Augmentation de capital par émission en numéraire avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de personnes	4 ^{ème}	18 mois à compter de l'assemblée générale du 2 juin 2014 Réduction partielle de la délégation de 300.000 BSA lors de l'AGM du 17 septembre 2014	Délégation au Conseil d'Administration	160.000
Augmentation du capital social, avec suppression du droit préférentiel de souscription et offre au public de titres financiers	6e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 17 septembre 2014	Délégation au Conseil d'Administration	1.000.000*
Augmentation du capital social, par émission - avec maintien du droit préférentiel de souscription - d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société et/ou l'émission de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution de titres de créance	7e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 17 septembre 2014	Délégation au Conseil d'Administration	1.000.000*
Augmentation du capital social par émission - avec suppression du droit préférentiel de souscription - d'actions et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société et/ou l'émission de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution de titres de créance par une offre visée à l'article L.411-2 II du Code monétaire et financier auprès notamment d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs	8e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 17 septembre 2014	Délégation au Conseil d'Administration	1.000.000*
Augmentation du nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription des actionnaires, en	10e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 17 septembre 2014	Délégation au Conseil d'Administration	*

cas de demandes excédentaires, dans la limite de 15% de l'émission initiale				
Augmentation du capital social par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres	11e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 17 septembre 2014	Délégation au Conseil d'Administration	1.000.000
Emission d'actions ordinaires et/ou des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en rémunération d'apports en nature constitués de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital	12e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 17 septembre 2014	Délégation au Conseil d'Administration	*
Emission d'actions ordinaires et/ou des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en cas d'offre publique d'échange initiée par la Société	13e	14 mois à compter de l'assemblée générale du 17 septembre 2014	Délégation au Conseil d'Administration	1.000.000*
Attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre au profit des membres du personnel salarié et des mandataires sociaux du groupe ou de certains d'entre eux	16e	38 mois à compter de l'assemblée générale du 17 septembre 2014	Délégation au Conseil d'Administration	Plafond global cumulé de 300.000 titres
Emission de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise dans les conditions prévues à l'article 163 bis G du Code Général des Impôts avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes	17e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 17 septembre 2014	Délégation au Conseil d'Administration	
Emission de bons de souscription d'actions au profit d'une catégorie de personnes	18e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 17 septembre 2014	Délégation au Conseil d'Administration	

* Le montant nominal maximum global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisé au titre de ces résolutions est plafonné à 1.000.000 €.

21.6 Informations sur le capital de tout membre du groupe faisant l'objet d'une option d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

Néant.

21.7 Nantissement

A la date du présent Document de Référence, il n'y a aucun nantissement sur le capital.

21.8 Tableau d'évolution du capital de la Société

Dates	Nature de l'opération	Nominal (en €)	Prime d'émission ou d'apport (en €)	Prix par action (en €)	Prix par action ajusté	Nombre d'actions créées/ annulées	Nombre total d'actions	Capital après opération (en €)
	Création							
27/04/2012	Division nominal 10	1	0	1		1 000	1 000	1 000
27/04/2012	Augmentation	1		1		25 500	26 500	26 500
27/04/2012	Augmentation	1	0	1		500 000	526 000	526 000
10/04/2014	Division du nominal par 5	0,20	0	0,20			2 632 500	526 500
10/04/2014	Augmentation	0,20	9,80	10		5 000 000	7 632 500	1 526 500
30/06/2014	Augmentation	0,20	7,80	8		355 947	7 988 447	1 597 689,40
29/07/2014	Augmentation	0,20	7,80	8		37 500	8 025 947	1 605 189,40
30/03/2015	Augmentation	0,20	10,60	10,80		1 955 000	9 980 947	1 996 189,40

21.9 Acte constitutif et statuts à la date du présent Document de Référence

21.9.1 Objet social (article 2)

La Société a pour objet, en France et à l'étranger :

- La conception, la recherche et le développement de produits destinés à la santé depuis la création jusqu'à l'obtention des autorisations de mise sur le marché, et toutes opérations s'y rattachant y compris la commercialisation ;
- L'acquisition, le dépôt, l'obtention, la cession et la concession de tous brevets, de toutes marques, de toutes licences, de tous procédés d'utilisation ;
- La prise de participation ou d'intérêts dans toutes sociétés ou entreprises créées ou à créer, françaises ou étrangères, ayant ou non un objet similaire à celui de la Société ;
- La prestation de services, le conseil dans la recherche, le développement, le conseil marketing ou commercial, le conseil pour l'accès au Marché (prix et remboursement), les audits de structure dans le domaine de la santé, secteur pharmaceutique diagnostic cosmétique, nutritionnel et vétérinaire ;
- Et, plus généralement, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, civiles, mobilières ou immobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'un des objets visés ci-dessus ou à tous objets similaires ou connexes et pouvant être utiles à la réalisation et au développement des affaires de la Société.
- Elle peut réaliser toutes les opérations qui sont compatibles avec cet objet, s'y rapportent et contribuent à sa réalisation.

21.9.2 Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société concernant les membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale (Articles 18 à 25)

Il est renvoyé au paragraphe 16.1.

21.9.3 Droits attachés aux actions (articles 11 à 17)

Article 11 – Droits et obligations attachés aux actions

Chaque action donne droit dans les bénéfices et l'actif social à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Les actionnaires ne sont responsables des pertes qu'à concurrence de leurs apports.

Les droits et obligations attachés à l'action suivent le titre dans quelque main qu'il passe.

La propriété d'une action comporte de plein droit adhésion aux statuts et aux décisions des assemblées générales.

Chaque action donne le droit de participer, dans les conditions fixées par la loi et les statuts, aux assemblées générales et au vote des résolutions.

Chaque fois qu'il est nécessaire de posséder plusieurs actions pour exercer un droit quelconque, ou encore en cas d'échange, de regroupement ou d'attribution d'actions, ou en conséquence d'une augmentation ou d'une réduction du capital, d'une fusion ou de toute autre opération, les titulaires d'actions isolées ou en nombre inférieur à celui requis ne peuvent exercer ce droit qu'à la condition de faire leur affaire personnelle du regroupement et, le cas échéant, de l'achat ou de la vente des actions nécessaires.

Article 12 – Forme des actions

Les actions sont nominatives ou au porteur au choix des titulaires. Elles ne peuvent revêtir la forme au porteur qu'après leur complète libération.

La Société est autorisée à identifier les détenteurs de titres au porteur par simple demande, à l'organisme chargé de la compensation des titres au porteur par simple demande, à l'organisme chargé de la compensation des titres, du nom ou de la dénomination, de la nationalité, de l'année de naissance ou de l'année de constitution, de l'adresse des détenteurs de titres ainsi que de la quantité des titres détenus par chacun d'eux.

Article 13 – Libération des actions

Lors d'une augmentation de capital, les actions de numéraire sont libérées, lors de la souscription, d'un quart au moins de leur valeur nominale et, le cas échéant, de la totalité de la prime d'émission.

La libération du surplus doit intervenir en une ou plusieurs fois sur appel du Conseil d'administration, dans le délai de cinq ans à compter du jour où l'opération est devenue définitive en cas d'augmentation de capital.

Les appels de fonds sont portés à la connaissance des actionnaires quinze jours au moins avant l'époque fixée pour chaque versement par lettre recommandée individuelle avec demande d'avis de réception.

L'actionnaire qui n'effectue pas les versements exigibles sur les actions à leur échéance est, de plein droit, et sans mise en demeure préalable, redevable à la Société d'un intérêt de retard calculé jour par jour, à partir de la date de l'exigibilité, au taux légal en matière commerciale, majoré de trois points.

La Société dispose, pour obtenir le versement de ces sommes, du droit d'exécution et des sanctions prévues par les articles L. 228-27 et suivants du Code de commerce.

Article 14 – Transmission des actions

Les actions sont librement négociables dès leur émission selon les modalités prévues par la loi.

Elles donnent lieu à une inscription en compte et se transmettent par virement de compte à compte sur instructions signées du cédant ou de son représentant qualifié.

Article 15 – Franchissement de seuil

En application de l'article L.233-7 du Code de commerce, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, au sens de l'article L. 233-10 du Code de commerce, qui vient à détenir ou cesse de détenir un nombre d'actions représentant une fraction égale à 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 33,33%, 50%, 66,66%, 90% ou 95% du capital social ou des droits de vote, est tenue d'en informer la Société au plus tard avant la clôture des négociations du quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil de participation susvisé, en précisant le nombre d'actions et de droits de vote détenus. La personne tenue à l'information prévue ci-dessus précise le nombre de titres qu'elle possède donnant accès à terme au capital ainsi que les droits de vote qui y sont attachés.

A défaut d'avoir été déclarées dans les conditions ci-dessus, les actions excédant la fraction qui aurait dû être déclarée sont privées du droit de vote dans les conditions prévues par le Code de commerce.

Article 16 – Indivisibilité des actions – Nue propriété – Usufruit

(i) Les actions sont indivisibles à l'égard de la Société.

Les copropriétaires d'actions indivises sont représentés aux assemblées générales par l'un d'eux ou par un mandataire unique. En cas de désaccord, le mandataire est désigné en justice à la demande du copropriétaire le plus diligent.

- (ii) Le droit de vote appartient à l'usufruitier dans les assemblées générales ordinaires et au nu-propriétaire dans les assemblées générales extraordinaires. Cependant, les actionnaires peuvent convenir de toute répartition du droit de vote aux assemblées générales. La convention est notifiée par lettre recommandée à la Société, qui sera tenue d'appliquer cette convention pour toute assemblée qui se réunirait après l'expiration d'un délai d'un mois suivant l'envoi de cette lettre.

Article 17 – Droit de vote double

Le droit de vote attaché aux actions de capital ou de jouissance est proportionnel à la quotité du capital qu'elles représentent. Chaque action donne droit à une voix.

Toutefois, un droit de vote double de celui conféré aux autres actions eu égard à la quotité du capital qu'elles représentent est attribué à toutes les actions entièrement libérées pour lesquelles il sera justifié d'une inscription nominative depuis deux ans au moins au nom d'un même actionnaire.

Dans le cas où l'obtention de droits de vote double entraînerait un franchissement de seuil de participation, dans les conditions de l'article 15 des statuts, l'actionnaire bénéficiaire des droits de vote double serait tenu au respect des dispositions dudit article.

Ce droit de vote double est également conféré dès leur émission en cas d'augmentation de capital par incorporation de réserves, bénéfices ou primes d'émission, aux actions nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions anciennes pour lesquelles il bénéficiera de ce droit.

Le transfert d'actions par suite de succession, de liquidation de communauté de biens entre époux ou de donation entre vifs au profit d'un conjoint ou d'un parent au degré successible ne fait pas perdre le droit acquis et n'interrompt pas les délais prévus ci-dessus.

Il en est de même, en cas de transfert d'actions par suite d'une fusion ou scission d'une société actionnaire.

En outre, la fusion ou la scission de la Société est sans effet sur le droit de vote double qui peut être exercé au sein de la ou des sociétés bénéficiaires si les statuts de celles-ci l'ont instauré.

21.9.4 Assemblées générales d'actionnaires (articles 28 à 34)

Article 28 – Convocation

Les assemblées générales sont convoquées par le Conseil d'administration ou, à défaut, par le Commissaire aux comptes ou par toute personne habilitée à cet effet.

Les actionnaires sont convoqués dans les formes et délais prévus par la loi et les règlements.

Article 29 – Participation aux assemblées - Vote

Tout actionnaire peut participer personnellement, par mandataire, ou par correspondance aux assemblées générales, de quelque nature qu'elles soient.

Il est justifié du droit de participer aux assemblées générales :

- pour les actions nominatives, par leur inscription dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, au deuxième jour ouvré précédent l'assemblée à zéro heure, heure de Paris ;
- pour les actions au porteur, par leur enregistrement dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité, au deuxième jour ouvré précédent l'assemblée à zéro heure, heure de Paris.

L'inscription ou l'enregistrement comptable des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité est constaté par une attestation de participation délivrée par ce dernier.

Toutefois, le Conseil d'Administration peut abréger ou supprimer ces délais, à condition que ce soit au profit de tous les actionnaires.

Les actionnaires qui n'ont pas libéré leurs actions des versements exigibles n'ont pas accès à l'assemblée. L'assemblée ne peut délibérer que sur les questions inscrites à l'ordre du jour. Elle peut toutefois, en toute circonstance, révoquer un ou plusieurs administrateurs et procéder à leur remplacement.

Un ou plusieurs actionnaires représentant la quote-part du capital prévue par la loi, peuvent, dans les conditions et délais légaux, requérir l'inscription à l'ordre du jour de projets de résolutions.

En cas de vote par correspondance, seuls les formulaires de vote reçus par la Société trois jours avant la date de l'assemblée seront pris en compte.

En cas de vote à distance au moyen d'un formulaire de vote électronique, ou d'un vote par procuration donné par signature électronique, celui-ci s'exerce dans les conditions prévues par la réglementation en vigueur.

Tout actionnaire peut également participer aux assemblées générales par visioconférence ou par tous moyens de télécommunication dans les conditions fixées par les lois et règlements et qui seront mentionnés dans l'avis de convocation de l'assemblée.

Une feuille de présence contenant les indications prévues par la loi est établie lors de chaque assemblée.

Article 30 – Bureau de l'assemblée – Procès-verbaux

Les assemblées sont présidées par le Président du Conseil d'Administration ou, en son absence, par un administrateur délégué à cet effet par le Conseil. A défaut, l'assemblée élit elle-même son Président.

En cas de convocation par les commissaires aux comptes, par un mandataire de justice ou par les liquidateurs, l'assemblée est présidée par celui ou par l'un de ceux qui l'ont convoquée.

Les fonctions de scrutateurs sont remplies par deux actionnaires présents et acceptants qui disposent par eux-mêmes ou comme mandataires du plus grand nombre de voix.

Le bureau ainsi constitué désigne le secrétaire qui peut être choisi en dehors des actionnaires.

Les délibérations des assemblées actionnaires sont constatées par des procès-verbaux établis par les membres du bureau et signés par eux.

Les procès-verbaux de délibérations sont dressés conformément aux dispositions légales et réglementaires. Les procès-verbaux sont établis sur un registre spécial tenu au siège social dans les conditions réglementaires.

Si, à défaut du quorum requis, une assemblée ne peut délibérer régulièrement, il en est dressé procès-verbal par le bureau de ladite assemblée.

Article 31 – Assemblée générale ordinaire

L'assemblée générale ordinaire est appelée à prendre toutes les décisions autres que celles qui sont réservées à la compétence de l'assemblée générale extraordinaire par la loi et les présents statuts.

Elle ne délibère valablement sur première convocation que si les actionnaires présents ou représentés ou votant par correspondance possèdent au moins un cinquième des actions ayant droit de vote.

Sur deuxième convocation, aucun quorum n'est requis.

L'assemblée générale ordinaire statue à la majorité des voix dont disposent les actionnaires présents ou représentés ou votant par correspondance.

Article 32 – Assemblée Générale Extraordinaire

L'assemblée générale extraordinaire peut seule modifier les statuts, sous réserve des éventuelles délégations consenties à cet effet, en application de la loi et des présents statuts.

Elle ne délibère valablement sur première convocation que si les actionnaires présents ou représentés ou votant par correspondance possèdent au moins un quart des actions ayant droit de vote et un cinquième des actions ayant le droit de vote sur deuxième convocation. Elle statue à la majorité des deux tiers des voix des actionnaires présents, représentés ou votant par correspondance.

Article 33 – Droit de communication des actionnaires

Le droit de communication des actionnaires, la nature des documents mis à leur disposition et les modalités de leur mise à disposition ou de leur envoi s'exercent dans les conditions prévues par les dispositions légales et réglementaires.

21.9.5 Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société qui pourraient avoir pour effet de retarder, de différer ou d'empêcher un changement de son contrôle.

Néant.

21.9.6 Modification du capital (article 10)

Augmentation du capital

Le capital social peut être augmenté par tous procédés et selon toutes modalités prévues par la loi.

L'Assemblée Générale Extraordinaire est seule compétente pour décider, sur le rapport du Conseil d'Administration, une augmentation de capital.

Les actionnaires ont proportionnellement au montant de leurs actions, un droit de préférence à la souscription des actions de numéraire émises pour réaliser une augmentation de capital, droit auquel ils peuvent renoncer à titre individuel. L'Assemblée Générale Extraordinaire peut décider de supprimer ce droit préférentiel de souscription dans les conditions légales.

Réduction du capital

La réduction du capital est autorisée ou décidée par l'Assemblée Générale Extraordinaire et ne peut en aucun cas porter atteinte à l'égalité des actionnaires.

La réduction de capital à un montant inférieur au minimum légal ne peut être décidée que sous la condition suspensive d'une augmentation de capital destinée à amener celui-ci à un montant au moins égal audit montant minimum, à moins que la Société ne se transforme en société d'une autre forme n'exigeant pas un capital supérieur au capital social après sa réduction. A défaut, tout intéressé peut demander en justice la dissolution de la Société. Celle-ci ne peut être prononcée si au jour où le Tribunal statue sur le fond, la régularisation a eu lieu.

22 Contrats importants

- Contrat de licence OSE Pharma- OPI sa Genève concernant le produit OSE-2101 le développement et les droits commerciaux sur le territoire Européen -Juillet 2012
- Contrat d'acquisition de la société OPI sa Genève le 25 mars 2014 :

La Société a conservé les obligations contractuelles confidentielles vis-à-vis de Takeda avec un paiement d'étapes à l'enregistrement du produit Tedopi® aux Etats- Unis et en Europe, puis des versements complémentaires (redevances ou royautés) correspondant à un pourcentage sur les ventes de produit Tedopi® par OSE Pharma, ce pourcentage étant limité à un seul chiffre.

Remarque (cf chapitre 7) : le contrat de licence Europe est maintenu car la propriété intellectuelle est détenue par la société OPI. La Société envisage dans le cadre de ses relations intra- groupe d'étendre ce contrat de licence aux autres territoires hors Europe. L'intérêt du maintien du contrat de licence est d'assurer le financement de la propriété industrielle au travers la filiale OPI et de financer via ces paiements, les engagements pris par OPI vis-à-vis du groupe pharmaceutique Takeda. En effet la Société s'est engagée à verser auprès Takeda, un complément de prix lors de l'enregistrement de son produit aux Etats-Unis et en Europe, puis des royautés sur les ventes futures, limitées à un seul chiffre.

La Société a sélectionné son partenaire pour la sous-traitance de la réalisation de l'essai pivot de phase 3 Tedopi® et a conclu un accord de coopération en vue de la réalisation prochaine de l'étude. La société Simbec-Orion assurera la gestion de cette étude multicentrique et multi-pays impliquant jusqu'à 70 sites et 500 patients aux Etats-Unis et en Europe et a lancé l'étude de faisabilité puis se chargera de la sélection des sites, du recrutement des patients, du suivi clinique, de la gestion des données, de l'analyse statistique et des questions réglementaires. Cette société, Orion- Simbec, a accepté de voir une partie de sa rémunération payée sous la forme de BSA 2014 donnant droit à des actions OSE Pharma pour l'équivalent d'une valeur nominale totale de 1 million d'euros. Compte tenu de la conversion automatique des Actions B de la Société à la date de la première cotation des actions de la Société sur Euronext, l'exercice des BSA attribués à Orion-Simbec donnera lieu à émission, en deux fois, d'environ 125.000 actions OSE Pharma au plus tôt le 31 août 2015 dans les conditions suivantes : les BSA 2014-4 seront souscrits et exercés par compensation de créances avec la créance que la Société doit à Orion-Simbec au titre de la réalisation des essais cliniques (y compris pour ce qui concerne le paiement du prix d'acquisition desdits BSA 2014-4 à dix centimes (0,10) d'euro par BSA 2014).

La Société a signé en mai 2015 un accord exclusif de long-terme avec le laboratoire israélien RAFA comprenant la licence, la distribution et la vente de Tedopi® en Israël. Selon les termes de l'accord de distribution, RAFA soumettra le médicament pour approbation aux autorités de santé en Israël. La commercialisation et la distribution seront réalisées sur le territoire sur le long-terme. RAFA effectuera un versement numéraire à la signature et des paiements d'étape au fur et à mesure du développement du produit, et partagera à égalité avec OSE Pharma les profits liés aux ventes de Tedopi® en Israël.

23 Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts

Néant.

24 Documents accessibles au public

Pendant la durée de validité du présent Document de Référence, les documents suivants (ou copie de ces documents) peuvent être consultés, sur support physique, au siège social de la Société : Pépinière Paris Santé Cochin - 29 bis, rue du Faubourg Saint Jacques – 75014 Paris.

- L'acte constitutif et les statuts de la Société ;
- Tous rapports, courriers et autres documents, informations financières historiques, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la Société, dont une partie est incluse ou visée dans le présent Document de Référence ;
- Les informations financières historiques de la Société pour chacun des trois exercices précédant la publication du présent Document de Référence.

L'information réglementée au sens du règlement général de l'AMF sera disponible sur le site Internet de la société (www.osepharma.com) ainsi que sur les sites de l'AMF (www.amf-france.org) et d'Euronext (www.euronext.com).

25 Informations sur les participations

Il est renvoyé sur ce point au paragraphe 7.2 « *Filiales et Participations* » du présent Document de Référence qui précise que la Société détient une filiale Suisse OPI sa à Genève mais ne détient aucune autre participation.

26 Glossaire

Adjuvant : un antigène mélangé par exemple à une huile minérale (adjuvant) génère au point d'injection une réaction inflammatoire et une activation des cellules de l'immunité innée (cellules présentatrices d'antigènes) pour entraîner une reconnaissance de ces antigènes. puis des signaux de co-stimulation à la surface des cellules présentatrices d'antigènes qui seront nécessaires à l'activation des lymphocytes T.

Anticorps : ce sont des protéines produites par des cellules, les plasmocytes, issues de l'activation des lymphocytes B (cellules lymphocytaires B à l'origine des anticorps). Les anticorps sont spécifiquement dirigés contre les antigènes tumoraux. Ils se fixent sur ces derniers pour former un complexe immun. L'existence de ce complexe déclenche plusieurs mécanismes de défense dont le recrutement de cellules dites immunocompétentes innées comme les macrophages ou les cellules NK.

Antigènes tumoraux ou antigènes associés aux tumeurs : ce sont des macromolécules, des protéines et des fragments de protéines spécifiques de la tumeur. Ils trahissent sa présence. Lorsqu'ils sont reconnus par le système immunitaire, ils induisent une réponse spécifiquement dirigée contre les cellules tumorales. Parfois partagés avec d'autres tissus sains, ils ne sont pas reconnus, car considérés comme « antigènes du soi ».

Cellules dendritiques : ce sont des cellules « sentinelles » présentes dans les tissus et migrant dans les tissus lymphoïdes. Elles ont la capacité de présenter les antigènes tumoraux aux lymphocytes T pour les activer. Elles secrètent également des substances, les cytokines, messagers qui stimulent globalement la réponse immunitaire.

Cytokines : des molécules qui jouent le rôle de messagers permettant la communication entre cellules. Ce sont les principaux régulateurs de la réponse immunitaire.

Echappement tumoral : capacité des cellules tumorales à échapper à la surveillance du système immunitaire et à créer des métastases dans d'autres parties du corps. **HLA** : le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (MHC) humain est aussi appelé HLA (Human Leukocyte Antigènes). Il intervient dans l'acceptation ou le rejet de greffe. La présentation de l'antigène (en réalité un petit peptide appelé épitope ou déterminant antigénique) est assurée par le système HLA. Deux classes existent : classe I et classe II.

HLA- A2 (nommé aussi HLA-A*02 ou A*02) est un sérotype HLA (appartenant au MHC de classe I, il est mesuré par un test positif ou négatif sérologique). Ce récepteur est impliqué dans l'immunosurveillance et dans la réponse T cellulaire. Il est exprimé environ chez 45% de la population générale.

Epitopes : ce fragment d'antigène tumoral appelé « déterminant antigénique », est la structure moléculaire souvent très petite qui se fixe à des récepteurs cellulaires et déclenche alors une réponse immune.

Lymphocytes T : ces cellules assurent la réponse cellulaire spécifique. On distingue d'une part, les lymphocytes T-CD8, activés en lymphocytes cytotoxiques qui vont directement attaquer les cellules tumorales et, d'autre part, les cellules T-CD4, T helper ou auxiliaires, qui assurent principalement des fonctions de stimulation/régulation de la réponse immunitaire. Initialement naïves c'est-à-dire « non informées », ces cellules sont éduquées par les cellules dendritiques qui leur apprennent à reconnaître spécifiquement les antigènes tumoraux.

Lymphocytes NK : ces cellules de l'immunité innée peuvent reconnaître et tuer les cellules tumorales sans avoir été activées. Leur mécanisme de reconnaissance est non spécifique des antigènes tumoraux. En l'absence de récepteurs uniques pour une cible antigénique particulière, les cellules NK ne savent pas distinguer le soi du non-soi.

MHC ou CMH Complexe Majeur d'histocompatibilité (CMH) les molécules du CMH sont à la surface des cellules présentatrices de l'antigène et assurent la présentation de l'antigène aux lymphocytes T afin de les activer. On distingue les CMH de classe I et de classe II. Chez l'être humain, on parle d'antigènes HLA. Cet ensemble de gènes est exprimé à la surface des cellules et a été analysé de façon internationale pour les greffes d'organes. Les gènes de classe I sont les gènes A, B, C ; les gènes de classe II sont les gènes DP, DQ et DR.

Les molécules de CMH I sont présentes sur toutes les cellules nucléées de l'organisme et présentent l'antigène aux lymphocytes T cytotoxiques.

Les molécules CMH II sont retrouvées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) comme les cellules dendritiques, les lymphocytes B activés, les macrophages, afin d'éduquer les lymphocytes à la non-reconnaissance des peptides du soi et à la reconnaissance des peptides « étrangers » du non soi.

Ces deux systèmes participent aux réponses immunitaires, c'est la clef de l'immunité cellulaire et de la communication entre les cellules assurant la protection de l'organisme.

TCR : c'est un immuno-récepteur spécifique, les lymphocytes T expriment ce récepteur TCR (T-Cell Receptor) sur leur surface. Il ne reconnaît que les épitopes présentés par le système majeur d'histocompatibilité (ou système HLA).

LISTE DES ABBREVIATIONS

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase : anomalie génétique avec activation anormale de la protéine ALK soit 4 à 5 % des cancers du poumon non à petites cellules objet de thérapies ciblées
APC	Antigen-Presenting Cells : cellules dendritiques, macrophage... présentant les antigènes
ASCI	Antigen-Specific Cancer Immunotherapy : vaccin visant un antigène tumoral, une macromolécule antigénique de nature protéique
ASCO	American Society Of Clinical Oncology : congrès annuel de cancérologie aux Etats Unis
BRCA1	Breast Cancer Gene 1 : mutations de ce gène avec un risque accru de cancers
CEA	Carcino Embryonic Antigen: antigène tumoral très fréquemment exprimé à la surface les cellules tumorales
CMC	Chimie Manufacturing Control: partie du dossier pharmaceutique d'un médicament
CMO	Contract Manufacturing Organisation : organisation de production des lots industriels
CMH type I	Complexe majeur d'histocompatibilité ou système HLA: Les molécules de classe I du CMH permettent la présentation du peptide (ou déterminant antigénique= épitope) aux lymphocytes T CD8- Les plus importantes sont les molécules HLA-A, HLA-B et HLA-C
CMH type II	Les molécules de classes II du CMH permettent la présentation du peptide antigénique aux lymphocytes T CD4. Les plus importantes sont les molécules HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR
CPA	Cellules Présentatrices D'antigènes : ou APC voir plus haut
CRO	Contract Research Organisation : organisation sous -traitant des essais
CTLA4	Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Protein 4 : checkpoint bloquant les réponses T
EBV	Epstein Barr Virus : virus oncogène à l'origine de certains cancers
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status: indice d'état général d'un patient
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor : mutations du gène EGFR dans certains cancers, surexpression de la protéine EGFR, thérapies ciblées sur cette cible, la fréquence des mutations EGFR est de 5 à 20%
ELISPOT	Enzyme-Linked Immunosorbent Spot assay: mesure des réponses spécifiques des lymphocytes T
EMA	European Medicines Agency : agence européenne du médicament
EP-2101	Ancien code d'OSE2101 :
ER	Estrogen receptor : RE récepteur Estrogène, un marqueur dans le cancer du sein influençant les options thérapeutiques
ErbB	Famille de récepteurs de facteurs de croissance épidermiques EGFR et HER2/neu appartiennent à cette famille de récepteurs impliqués dans de nombreux cancers
FDA	Food And Drug Administration : agence américaine du médicament
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique
GCP	Good Clinical Practice (Bonnes Pratiques Cliniques)
GLP	Good Laboratory Practice (Bonnes Pratiques de Laboratoire)
GMP	Good Manufacturing Practice (Bonnes Pratiques de Fabrication)
HER-2/neu	Human Epidermal Receptor-2/Neurological : Antigène tumoral
HLA	Human Leukocytes Antigens molécules à la surface des cellules qui permettent l'identification par le système immunitaire. Ces protéines sont nommées « molécules du Complexe majeur d'histocompatibilité CMH ».
ICH	International Conference on Harmonization (of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) Normes internationales pharmaceutiques
IFN	Interféron: cytokine produite par les cellules du système immunitaire,
IL	Interleukine cytokine produite par les cellules pour communiquer entre elles
IND – Etats Unis	Investigational New Drug Application : documentation complète d'un dossier pharmaceutique aux Etats Unis
IMPD -Europe	Investigational Medicinal Product Dossier : documentation complète d'un dossier pharmaceutique en Europe
Ligand	Molécule capable de se lier à une protéine spécifique
MAGE 2/ MAGE 3	Melanoma Antigens type 2/ type 3 : antigènes tumoraux exprimés dans de nombreux cancers

MHC	Major Histocompatibility Complex : Complexe Majeur d'histocompatibilité
MUC	Antigène tumoral associé à de nombreux cancers
NSCLC	Non-Small-Cell Lung Carcinoma : cancer du poumon non à petites cellules ou carcinome bronchique non à petites cellules CBNPC, le plus fréquent des cancers du poumon
NK	Natural Killer : ces cellules tueuses naturelles sont des cellules de l'immunité innée
ORR	Overall Response Rate : taux de réponse tumoral
OSE-2101	Code du produit des multi-épitopes visant 5 antigènes tumoraux -marque Tedopi® issus de la technologie des multiépitopes optimisés- marque Memopi®
PARP	Enzyme Poly ADP Ribose Polymerase, thérapies ciblées du cancer visant cette enzyme
PCT	Patent Cooperation Treaty : Traité de coopération en matière de brevets (PCT) au niveau international
PDCD1	Programmed Cell Death 1 : checkpoint bloquant les réponses T
PD-L1	PD-1 Ligand 1: checkpoint bloquant les réponses T
PR	Récepteurs de Progestérone : un marqueur dans le cancer du sein influençant les options thérapeutiques
p53	A Nuclear -Regulatory Protein Oncogene : Le gène codant pour la protéine p53 est inactivé dans la moitié des cancers chez l'Homme. Cette protéine est un antigène tumoral
QP	Qualified Person: personne qualifiée au plan de la responsabilité pharmaceutique en Europe
RCC	Renal Cell Carcinoma : cancer du rein
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumor : Critères RECIST permettent une évaluation et une mesure de la réponse tumorale
T CD4	lymphocytes T CD4 : T helper ou auxiliaire est une cellule « amplificatrice » de la réponse immune ». Elles portent à leur surface un marqueur CD4.
T CD8	Les lymphocytes T cytotoxiques (TCD8 ou T killer) détruisent les cellules infectées ou « étrangères », elles peuvent détruire des cellules cibles qui présentent des antigènes spécifiques à travers le CMH de classe I. Elles portent à leur surface un marqueur CD8.
TCR	T-Cell Receptor : le récepteur TCR exprimé en surface des cellules T reconnaît un peptide présenté dans une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)
TIL	Tumor Infiltrating Lymphocytes : infiltrat lymphocytaire intra-tumoral
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitors : thérapies ciblées sur certaines mutations ou altérations moléculaires de la cellule cancéreuse (exemples erlotinib gefitinib)
TNBC	Triple Negative Breast Cancer: cancer du sein triple négatif, cellules cancéreuses négatives pour 3 marqueurs (les récepteurs d'oestrogènes (ER), les récepteurs de progestérone (PR), la surexpression de la protéine HER2) de pronostic
UE	Union Européenne
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor facteur de croissance de l'endothélium vasculaire jouant un rôle dans la croissance des tumeurs. Le bevacizumab est le premier anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF et commercialisé dans le traitement contre certains cancers en 2004