



OSE Immunotherapeutics

Société Anonyme à conseil d'administration au capital de 2.848.876,80 euros

Siège social : Faculté de Médecine, 1 rue Gaston Veil, 44000 Nantes

479 457 715 RCS Nantes

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 8 juin 2016 sous le numéro R.16-052. 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 incorporées par référence dans le présent Document de Référence :

- Les comptes consolidés établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté par l'Union européenne au 31 décembre 2014 ainsi que le rapport des commissaires aux comptes afférent présentés aux pages 122 à 147 du document de référence enregistré auprès de l'AMF le 12 juin 2015 sous le numéro R. 15-051 ;
- Le Rapport Financier Annuel de OSE Pharma publié sur son site le 21 mars 2016 ;
- Le Document de OSE Pharma et Effimune enregistré par l'AMF le 26 avril 2016 sous le numéro E.16-026.

Des exemplaires du présent Document de Référence sont disponibles sans frais auprès de la société OSE Immunotherapeutics, Faculté de Médecine, 1 rue Gaston Veil, 44000 Nantes, et sur son site Internet (www.ose-immuno.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.....	10
1.1	PERSONNES RESPONSABLES DU DOCUMENT DE REFERENCE	10
1.2	ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE	10
1.3	RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE	11
1.4	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES	11
2	CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES.....	12
2.1	COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES.....	12
2.2	COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS.....	13
2.3	INFORMATION SUR LES CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE, AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUVELES	13
3	INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES.....	14
3.1	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES	14
3.2	COMPTES ANNUELS	15
3.2.1	<i>Bilan annuel consolidé au 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015.....</i>	<i>15</i>
3.2.2	<i>Compte de résultat consolidé au 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015</i>	<i>16</i>
3.2.3	<i>Etat de variation des capitaux propres consolidé au 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015.....</i>	<i>17</i>
3.2.4	<i>Flux de trésorerie consolidé au 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015</i>	<i>18</i>
3.3	INFORMATIONS PRO FORMA	20
3.3.1	<i>Informations complémentaires</i>	<i>20</i>
3.3.2	<i>Bilan Pro Forma au 31 Décembre 2015.....</i>	<i>20</i>
3.3.3	<i>Compte de résultat Pro Forma au 31 Décembre 2015</i>	<i>22</i>
4	FACTEURS DE RISQUES	23
4.1	RISQUESSTRATEGIQUES	25
4.1.1	<i>Risque de liquidité.....</i>	<i>25</i>
4.1.2	<i>Risque de dépendance ou de retard opérationnel vis-à-vis des programmes en développement</i>	<i>26</i>
4.1.3	<i>Risques liés aux approches immuno thérapeutiques retenues par la Société.....</i>	<i>28</i>
4.1.4	<i>Risques liés à la recherche et à la dépendance vis-à-vis de partenariats actuels et futurs.....</i>	<i>30</i>
4.1.5	<i>Risques liés au besoin de financement de l'activité</i>	<i>31</i>
4.1.6	<i>Risque lié aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles</i>	<i>32</i>
4.1.7	<i>Risques liés à la finalisation de la Phase 3 du produit phare Tedopi.</i>	<i>33</i>
4.1.8	<i>Risques liés à la réalisation de phases cliniques de ses produits</i>	<i>34</i>
4.1.9	<i>Risques liés à l'environnement concurrentiel.....</i>	<i>34</i>
4.1.10	<i>Risques liés à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle.....</i>	<i>36</i>
4.1.11	<i>Risques liés à des brevets et des droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers.....</i>	<i>37</i>
4.1.12	<i>Risques liés à l'absence de réussite commerciale des produits.</i>	<i>37</i>
4.1.13	<i>Risques liés à la réalisation d'opérations stratégiques.....</i>	<i>38</i>
4.2	RISQUESOPERATIONNELS	38

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>	38
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>	39
4.2.3	<i>Risques de pénurie de matières premières et des matières clés nécessaires à ses activités</i>	40
4.3	RISQUES REGLEMENTAIRES	40
4.3.1	<i>Risques liés à l'environnement réglementaire</i>	40
4.3.2	<i>Risques liés à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)</i>	41
4.3.3	<i>Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments</i>	42
4.4	RISQUES LIES AUX RESSOURCES HUMAINES	43
4.4.1	<i>Risques liés à la nécessité de conserver, d'attirer et de retenir le personnel clé et les conseillers scientifiques</i>	43
4.5	RISQUES FINANCIERS	43
4.5.1	<i>Risque de taux</i>	43
4.5.2	<i>Engagements hors bilan</i>	44
4.5.3	<i>Risque de change</i>	45
4.5.4	<i>Risque pays</i>	45
4.5.5	<i>Risque sur actions</i>	46
4.5.6	<i>Risque de dilution</i>	46
4.5.7	<i>Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche</i>	48
4.5.8	<i>Valorisation des actifs incorporels et tests de dépréciation</i>	48
4.5.9	<i>Risques liés aux changements des normes comptables</i>	48
4.5.10	<i>Risques liés aux engagements hors bilan générés par l'acquisition des droits auprès de Takeda pour Memopi et de l'INSERM pour FR-104</i>	49
4.6	ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES	49
5	INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR	52
5.1	HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE	52
5.1.1	<i>Raison sociale</i>	52
5.1.2	<i>Lieu et numéro d'enregistrement</i>	52
5.1.3	<i>Date de constitution et durée</i>	52
5.1.4	<i>Siège social, forme juridique et législation</i>	52
5.1.5	<i>Historique de la Société</i>	52
5.2	INVESTISSEMENTS	54
5.2.1	<i>Principaux investissements réalisés par la Société en 2015 et 2014</i>	54
5.2.2	<i>Principaux investissements réalisés par la Société au cours du 1^{er} semestre 2016</i>	54
5.2.3	<i>Principaux investissements à venir</i>	54
6	APERÇU DES ACTIVITES	55
6.1	INTRODUCTION	55
6.1.1	<i>Profil de la Société</i>	55
6.1.2	<i>Objectif de la fusion</i>	56

6.2	TECHNOLOGIES ET PRODUITS DE LA SOCIÉTÉ	60
6.2.1	Technologies et Produits	60
6.2.1.1	La technologie Memopi® des « néo-épitopes » à affinité accrue aux récepteurs de la réponse T cytotoxique	61
6.2.1.2	Tedopi® immunothérapie T spécifique, le principal produit issu de cette technologie en Immuno Oncologie	63
6.2.1.3	FR104 conçu pour les transplantations et les maladies auto immunes	81
6.2.1.4	Effi-7 conçu pour les transplantations et les maladies auto immunes.....	86
6.2.1.5	Effi-DEM conçu pour l'immuno-oncologie.....	88
6.2.1.6	une plateforme R&D avec des candidats porteurs.....	89
6.2.1.7	Le produit OSE-1101 dans la mucoviscidose.....	90
6.2.2	Les pathologies ciblées, les traitements et les marchés de la nouvelle entité.....	90
6.2.2.1	L'Immuno-oncologie	90
6.2.2.2	Les maladies auto immunes	101
6.2.2.3	La transplantation et la greffe de moelle	107
6.2.2.4	Les marchés.....	112
7	ORGANIGRAMME.....	118
7.1	PRESENTATION GENERALE DE LA SOCIÉTÉ	118
7.2	FILIALES ET PARTICIPATIONS	119
8	PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS	120
8.1	PROPRIETES IMMOBILIERES	120
8.2	QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES	120
9	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET RESULTAT	121
9.1	SITUATION FINANCIERE	121
9.2	RESULTAT D'EXPLOITATION	121
9.2.1	PRINCIPAUX FACTEURS AYANT UNE INCIDENCE SUR LES RESULTATS.....	121
9.2.2	ETATS FINANCIERS ANNUELS COMPARÉS	122
9.2.2.1	Chiffres comparés des comptes d'exploitation consolidés au 31 décembre 2015 et 2014.....	122
9.2.2.2	Chiffres comparés du bilan consolidé au 31 décembre 2015 et 2014.....	125
9.2.3	Liquidités et sources de financement	130
10	TRESORERIE ET CAPITAUX.....	132
10.1	INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX DE L'ÉMETTEUR	132
10.2	FLUX DE TRESORERIE	133
10.3	CONDITIONS D'EMPRUNTS	134
10.3.1	Dettes financières non courantes	134
10.3.2	Dettes en crédit-bail	135
10.3.3	Dettes obligataires	135
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	136
10.5	SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES	136

11	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	137
11.1	PROPRIETE INDUSTRIELLE	137
11.2	MARQUES ET NOMS DE DOMAINE.....	142
12	INFORMATION SUR LES TENDANCES.....	144
12.1	PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE.....	144
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.....	145
13	PREVISION OU ESTIMATION DU BENEFICE	146
14	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE	147
14.1	DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS	147
14.1.1	<i>Composition du Conseil d'Administration.....</i>	<i>147</i>
	<i>Renseignements personnels relatifs aux membres du Conseil d'Administration</i>	<i>149</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>153</i>
14.1.2	AUTRES MANDATS SOCIAUX	154
	<i>Composition de la Direction Générale</i>	<i>154</i>
	<i>Renseignements personnels relatifs aux membres de la Direction Générale</i>	<i>154</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>154</i>
	<i>Présentation de l'équipe de Direction.....</i>	<i>155</i>
14.1.3	DECLARATIONS RELATIVES AUX MEMBRES DE LA DIRECTION ET AUX ADMINISTRATEURS	157
14.2	CONFLITS D'INTERETS POTENTIELS AU NIVEAU DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE	158
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>158</i>
15	REMUNERATION ET AVANTAGES	159
15.1	REMUNERATION BRUTE GLOBALE DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE	159
15.2	SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR AILLEURS PAR LA SOCIETE AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES.....	168
16	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.....	169
16.1	FONCTIONNEMENT ET MANDATS DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE	169
16.1.1	<i>Le Conseil d'Administration (articles 18 à 21 des statuts)</i>	<i>169</i>
16.1.2	<i>La Direction Générale (articles 22 à 25 des statuts).....</i>	<i>174</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.....	175
16.2.1	<i>Conventions entre la Société, un administrateur, le Directeur Général ou un Directeur Général délégué... ..</i>	<i>175</i>
16.3	COMITES.....	176
16.3.1	<i>Comité d'audit.....</i>	<i>176</i>
16.3.2	<i>Comité des nominations et rémunérations</i>	<i>178</i>
16.3.3	<i>Conseil scientifique consultatif</i>	<i>179</i>
16.4	DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	179

16.5	CONTROLE INTERNE	181
16.5.1	<i>Objectifs du contrôle interne</i>	181
16.5.2	<i>Organisation du contrôle interne</i>	181
16.5.3	<i>Mise en œuvre du contrôle interne</i>	182
16.6	RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT DU CONTROLE INTERNE	184
16.7	ADMINISTRATEURS INDEPENDANTS	186
16.8	PACTE D'ACTIONNAIRES	186
17	SALARIES	188
17.1	RESSOURCES HUMAINES	188
17.1.1	<i>Organigramme fonctionnel</i>	188
17.1.2	<i>Nombre de salariés</i>	188
17.2	BONS ET PARTICIPATION	190
17.2.1	<i>Bons de souscription d'actions (BSA)</i>	190
17.2.2	<i>Contrats d'intéressement et de participation</i>	194
17.2.3	<i>Récapitulatifs des instruments dilutifs existants</i>	194
18	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	195
18.1	EVOLUTION DE L'ACTIONNARIAT SUR 3 ANS	195
18.1.1	<i>Evolution de l'actionnariat sur 3 ans</i>	195
18.1.2	<i>Répartition du capital à la date d'enregistrement du présent Document de Référence</i>	195
18.2	DROITS DE VOTE DOUBLE	195
18.3	CONTROLE DE L'EMETTEUR	196
18.4	ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE	196
19	OPERATIONS AVEC DES APPARENTES	197
19.1	CONVENTIONS SIGNIFICATIVES CONCLUES AVEC DES APPARENTES	197
19.1.1	<i>Convention entre les filiales de la Société et des actionnaires</i>	197
19.1.2	<i>Transactions entre parties liées</i>	197
20	INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE.....	201
20.1	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES	201
20.1.1	<i>Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2015.</i>	201
20.1.2	<i>Comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2014 et 2015</i>	204
20.2	INFORMATIONS PRO FORMA.....	246
20.2.1	<i>Informations complémentaires</i>	246
20.2.2	<i>Bilan pro forma au 31 décembre 2015</i>	247
20.2.3	<i>Compte de résultat pro forma au 31 décembre 2015</i>	248
20.2.4	<i>Notes relatives aux informations financières pro forma</i>	248
20.2.5	<i>Rapport des commissaires aux comptes sur les informations financières pro forma</i>	259

20.3	POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES	261
20.3.1	<i>Dividendes versés au cours des trois derniers exercices</i>	261
20.3.2	<i>Politique de distribution de dividendes</i>	261
20.4	PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	261
20.5	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE	261
21	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.....	262
21.1	CAPITAL SOCIAL.....	262
21.1.1	<i>Montant du capital social</i>	262
21.2	CAPITAL POTENTIEL	262
21.3	ACTIONS NON-REPRESENTATIVES DU CAPITAL	264
21.4	AUTOCONTROLE.....	264
21.5	CAPITAL AUTORISE NON EMIS	265
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	267
21.7	NANTISSEMENT.....	267
21.8	TABEAU D'EVOLUTION DU CAPITAL DE LA SOCIETE	268
21.9	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS A LA DATE DU PRESENT DOCUMENT DE REFERENCE	268
21.9.1	<i>Objet social (article 2)</i>	268
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>	268
21.9.3	<i>Droits attachés aux actions (articles 11 à 17)</i>	269
21.9.4	<i>Assemblées générales d'actionnaires (articles 28 à 34)</i>	271
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>	273
21.9.6	<i>Modification du capital (article 10)</i>	273
22	CONTRATS IMPORTANTS	275
23	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS	276
24	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	277
25	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS.....	278
26	GLOSSAIRE.....	279

1 Personnes Responsables

1.1 Personnes responsables du Document de Référence

Madame Dominique Costantini

Directeur Général

Siège social Ose Immunotherapeutics Faculté de Médecine, 1 rue Gaston Veil, 44000 Nantes

Téléphone : + 33 (0)2 40 41 28 34

Email : dominique.costantini@ose-immuno.com

Bureau de Paris : pépinière Paris Santé Cochin, 29 bis rue du faubourg Saint Jacques, 75014 Paris +33 (0) 1 43 29 78 57

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.

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

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2015 ont fait l'objet d'un rapport des commissaires aux comptes figurant en page 160 et suivantes du Rapport Financier Annuel incorporé par référence dans le présent document.

Les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2015 d'OSE Pharma ont fait l'objet d'un rapport des commissaires aux comptes figurant en page 160 et suivantes du Rapport Financier Annuel incorporé par référence dans le présent document.

Par ailleurs, les comptes sociaux des exercices clos les 31 décembre 2013, 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015 d'Effimune ont fait l'objet de rapports du commissaire aux comptes figurant en annexe 4 au document enregistré auprès de l'Autorité des Marchés Financiers le 26 avril 2016 sous le numéro d'enregistrement E. 16-026, incorporé par référence au présent document.

A Paris, le 8 juin 2016

Madame Dominique Costantini

Directeur Général

1.3 Responsable de l'information financière

Alexis Peyroles

Directeur Général Délégué

Téléphone : + 33 (0)2 40 41 28 34

E-mail : alexis.peyroles@ose-immuno.com

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 2014 et 2015 et le rapport des commissaires aux comptes afférent présentés dans le rapport financier annuel publié le 21 mars 2016 sur le site internet de la Société ;
- les comptes consolidés établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté par l'Union européenne au 31 décembre 2014 et le rapport des commissaires aux comptes afférent présentés aux pages 122 à 147 du document de référence enregistré auprès de l'AMF le 12 juin 2015 sous le numéro R. 15-051 ;
- les comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2015 d'Effimune établis selon le référentiel IFRS et le rapport du commissaire aux comptes présenté en annexe 4 au document enregistré auprès de l'Autorité des Marchés Financiers le 26 avril 2016 sous le numéro d'enregistrement E. 16-026, incorporé par référence au présent Document de Référence.

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 2015		Exercice 2014		Exercice 2015		Exercice 2014	
	Montant (HT)	%	Montant (HT)	%	Montant (HT)	%	Montant (HT)	%
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes annuels	96	80%	86	42%	60	100%	24	56%
Autres diligences directement liées à la mission du CAC *	23	20%	121	58%	-	0%	19	44%
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement	-	0%	0	0%	-	0%	0	0%
TOTAL	119	100%	207	100%	60	100%	43	100%

**honoraires divers en 2015 et à l'introduction en bourse en 2014*

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 consolidés de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015. Ces informations financières figurent au paragraphe 20.1 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

(montants en milliers d'euros)

3.2.1 Bilan annuel consolidé au 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015

ACTIF	31/12/2015	31/12/2014
ACTIFS NON-COURANTS		
Immobilisations corporelles	65	25
Actifs financiers	54	28
Actif d'impôt différé	-	-
TOTAL ACTIFS NON COURANTS	119	53
ACTIFS COURANTS		
Créances clients et comptes rattachés	-	-
Autres actifs courants	1 742	816
Actifs financiers courants	5 801	-
Trésorerie et équivalent de trésorerie	9 332	1 111
TOTAL ACTIFS COURANTS	16 876	1 927
TOTAL ACTIF	16 995	1 980

PASSIF	31/12/2015	31/12/2014
CAPITAUX PROPRES		
Capital social	2 010	1 605
Primes d'émission	20 969	1 700
Titres en auto-contrôle	(279)	-
Réserves et report à nouveau	(2 640)	(1 273)
Résultat consolidé	(5 584)	(2 835)
TOTAL CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS	14 476	(803)
PASSIFS NON COURANTS		
Dettes financières - part non courante	204	894
Provisions non courantes	10	-
TOTAL PASSIF NON COURANTS	214	894
PASSIFS COURANTS		
Dettes financières - part courante	776	284
Fournisseurs et comptes rattachés	1 129	1 518
Dettes fiscales et sociales	302	87
Autres dettes	98	-
TOTAL PASSIF COURANTS	2 304	1 889
TOTAL CAPITAUX PROPRES ET PASSIFS	16 995	1 980

3.2.2 Compte de résultat consolidé au 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
Chiffre d'affaires	4	-
Autres produits de l'activité	-	-
TOTAL DES PRODUITS DE L'ACTIVITE	4	-
Frais de recherche et développement	(2 245)	(2 015)
Frais généraux	(1 322)	(665)
Charges liées aux paiements en actions	(1 857)	(135)
RESULTAT OPERATIONNEL	(5 420)	(2 815)
Produits financiers	71	8
Charges financières	(225)	(26)
RESULTAT AVANT IMPÔT SUR LE RESULTAT	(5 573)	(2 833)
IMPÔT SUR LE RESULTAT	(11)	(2)
RESULTAT NET CONSOLIDE	(5 584)	(2 835)
<i>dont résultat consolidé attribuable aux actionnaires des entités consolidées</i>	<i>(5 584)</i>	<i>(2 835)</i>
Résultat consolidé par action revenant aux actionnaires des entités consolidées		
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	9 536 584	7 809 693
- Résultat de base et dilué par action (€/ action)	(0,59)	(0,36)

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
RESULTAT NET	(5 584)	(2 835)
<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		
Ecart de conversion	(95)	(17)
<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	(95)	(17)
RESULTAT GLOBAL CONSOLIDE	(5 679)	(2 852)

3.2.3 Etat de variation des capitaux propres consolidé au 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015

En milliers d'euros	Capital des entités consolidées	Primes liées au capital	Impacts cumulés des variations de change	Titres auto-détenus	Réserves et résultats consolidés	Total capitaux propres consolidés
CAPITAUX PROPRES COMBINES AU 31 DECEMBRE 2013	527	1	13	0	(1 403)	(864)
Résultat consolidé de la période					(2 835)	(2 835)
<i>Ecart de conversion</i>			(17)			(17)
Résultat global consolidé	-	-	(17)	-	(2 835)	(2 852)
Variations de capital	1 078	2 037				3 115
Souscription de BSA		15				15
Païement en actions					135	135
Frais d'augmentation de capital		(353)				(353)
CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS AU 31 DECEMBRE 2014	1 605	1 700	(4)	0	(4 104)	(803)
Résultat consolidé de la période					(5 584)	(5 584)
<i>Ecart de conversion</i>			(95)			(95)
Résultat global consolidé	-	-	(95)	-	(5 584)	(5 679)
Variations de capital	397	20 967				21 364
Souscription de BSA		157				157
Frais d'augmentation de capital		(2 146)				(2 146)
Païement en actions	7	291			1 559	1 857
Opérations sur titres auto-détenus				(279)	5	(274)
CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS AU 31 DECEMBRE 2015	2 010	20 969	(98)	(279)	(8 125)	14 476

3.2.4 Flux de trésorerie consolidé au 31 décembre 2014 et 31 décembre 2015

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
Résultat net consolidé	-5 584	-2 835
+/- Dotations nettes aux amortissements et provisions	99	0
+/- Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés (1)	1 857	135
+/- Autres produits et charges calculés	-4	0
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt	-3 632	-2 700
+ Coût de l'endettement financier net	43	0
+/- Charge d'impôt (y compris impôts différés)	11	2
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt (A)	-3 578	-2 698
- Impôts versés	-11	-2
+/- Variation du B.F.R. lié à l'activité	-1 025	763
FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE (D)	-4 614	-1 937
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	-43	-25
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations financières	-279	0
+/- Variation des OPCVM classés en actifs financiers courants	-5 888	0
+/- Variation des prêts et avances consentis	-26	0
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT (E)	-6 235	-25
+ Augmentation de capital (incluant la prime d'émission) (2)	20 188	2 763
+/- Acquisition et cession d'actions propres	5	0
- Frais d'augmentation de capital	-2 146	0
+ Souscription de BSA (3)	157	15
+ Encaissements liés aux nouveaux emprunts (4)	1 263	0
- Remboursements d'emprunts	-345	0
- Intérêts financiers nets versés	-43	0
+/- Autres flux liés aux opérations de financement	4	0
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT (F)	19 083	2 778
+/- Incidence des variations des cours des devises (G)	0	0
VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE H = (D E + F + G)	8 234	816
TRESORERIE D'OUVERTURE (I)	1 096	280
TRESORERIE DE CLOTURE (J)	9 330	1 096
ECART : H (J-I)	0	0

(1) Dont 298 milliers d'euros ont été utilisés pour souscrire des BSA (4 milliers d'euros) et pour les exercer (294 milliers d'euros)

(2) Hors augmentation par conversion des 1 177 milliers d'euros d'emprunts obligataires et intérêts liés (cf 4) et augmentation de 294 milliers d'euros liée aux transactions dont le paiement est fondé sur des actions (cf 1)

(3) Hors souscription de 4 milliers d'euros liée aux transactions dont le paiement est fondé sur des actions (cf 1)

(4) Dont la souscription d'emprunts obligataires et intérêts liés pour 1 177 milliers d'euros et convertis en actions (cf note 5)

A la clôture, la trésorerie disponible du groupe est la suivante :

En milliers d'euros	31/12/2015
Trésorerie et équivalents de trésorerie selon IAS 7	9 330
Actifs financiers courants ne répondant pas aux critères d'IAS 7	5 801
TRESORERIE DISPONIBLE	15 131

3.3 Informations PRO FORMA

3.3.1 Informations complémentaires

Les informations financières pro forma sont présentées en application de l'Annexe II de l'instruction de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF) n° 2005-11 en date du 13 décembre 2005 dans la mesure où la fusion proposée d'OSE Pharma avec Effimune implique un changement de la taille d'OSE Pharma, l'acquéreur au sens comptable, de plus de 25% en termes de total des actifs et de capitalisation boursière.

Ces informations financières pro forma ont été préparées conformément aux dispositions de l'Annexe II de la réglementation européenne relative aux prospectus no. 809/2004, « Module d'informations financières pro forma », de la recommandation publiée par l'ESMA (ancien CESR) (ESMA/2013/319 du 20 mars 2013) et de la recommandation no. 2013-08 publiée par l'AMF sur les informations financières pro forma. Ces informations financières figurent au paragraphe 20.2 du présent Document de Référence.

Le bilan pro forma combiné (ci-après appelé le « **bilan pro forma** ») a été établi au 31 décembre 2015 en milliers d'euros et traduit la combinaison d'OSE Pharma et Effimune par application de la méthode d'acquisition, comme si la fusion d'OSE Pharma et Effimune avait été réalisée le 31 décembre 2015.

Le compte de résultat pro forma combiné (ci-après appelé le « **compte de résultat pro forma** ») a été établi au 31 décembre 2015 en milliers d'euros et traduit la combinaison d'OSE Pharma et Effimune par application de la méthode d'acquisition, comme si la fusion d'OSE Pharma et Effimune avait été réalisée le 1er janvier 2015.

Les ajustements pro forma ont été déterminés sur la base des informations disponibles et sur les hypothèses considérées comme raisonnables par la direction d'OSE Pharma.

Les informations financières pro forma combinées (ci-après appelées les « **informations financières pro forma** ») sont présentées exclusivement à des fins d'illustration et ne donnent pas une indication des résultats ni de la situation financière de l'entité combinée qui auraient été obtenus pour la période clôturant au 31 décembre 2015 si la fusion avait été réalisée à l'ouverture de cette période. De la même façon, elles ne donnent pas d'indication des résultats futurs ni de la situation financière de l'entité combinée.

3.3.2 Bilan Pro Forma au 31 Décembre 2015

(en milliers d'euros)	OSE Pharma	Effimune	Ajustements pro forma (Cf. 3.1.4.2)	Bilan d'OSE Pharma pro forma
Immobilisations incorporelles			61 100	61 100
Immobilisations corporelles	65	31		96
Actifs financiers	54			54
Actifs d'impôt différé				0
ACTIFS NON COURANTS	119	31	61 100	61 250
Clients et comptes rattachés		70		70
Autres actifs courants	1 742	2 224		3 967
Actifs financiers courants	5 801	2 700		8 501
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9 332	2 227		11 559
ACTIFS COURANTS	16 876	7 221		24 097
TOTAL ACTIFS	16 995	7 252	61 100	85 347
Capital social	2 010	128	694	2 831
Primes liées au capital	20 969	4 271	23 327	48 566
Réserves et report à nouveau	(2 640)	(2 829)	2 829	(2 640)
Titres en auto-contrôle	(279)			(279)
Résultat consolidé (1)	(5 584)	1 586	18 944	14 946
CAPITAUX PROPRES	14 476	3 154	45 794	63 424
Dettes financières - part non courante	204	1 420		1 624
Provisions non courantes	10	22		32
Impôts différés passifs			14 870	14 870
PASSIFS NON COURANTS	214	1 442	14 870	16 526
Dettes financières - part courante	776	178		954
Fournisseurs et comptes rattachés	1 129	1 397	436	2 961
Dettes fiscales et sociales	302	368		671
Autres dettes	98	713		811
PASSIFS COURANTS	2 304	2 656	436	5 396
TOTAL CAPITAUX PROPRES ET PASSIFS	16 995	7 252	61 100	85 347

(1) Le résultat consolidé pro forma, sur base d'un exercice ouvert au 1^{er} janvier 2015 (cf. 3.1.3 Compte de résultat pro forma au 31 décembre 2015) est de 16 531 milliers d'euros. Le résultat consolidé pro forma dans ce tableau, conformément à la note 3.1.1. Informations complémentaires, n'inclut pas le résultat d'Effimune. C'est la raison pour laquelle celui-ci s'élève à 14 946 milliers d'euros.

3.3.3 Compte de résultat Pro Forma au 31 Décembre 2015

(en milliers d'euros)	OSE Pharma	Effimune	Ajustements pro forma (Cf. 3.1.4.3)	Compte de résultat d'OSE Pharma pro forma
Chiffre d'affaires	4	4 865		4 869
Autres produits de l'activité		192		192
Total des produits de l'activité	4	5 057	0	5 061
Frais de recherche et développement	(2 245)	(2 701)		(4 946)
Frais généraux	(1 322)	(670)		(1 992)
Charges liées aux paiements en actions	(1 857)	(18)		(1 875)
Résultat opérationnel courant	(5 420)	1 667	0	(3 752)
Autres produits opérationnels - Ecart d'acquisition négatif			16 974	16 974
Résultat opérationnel	(5 420)	1 667	16 974	13 222
Produits financiers	71	79	0	151
Charges financières	(225)	(161)	0	(386)
Résultat avant impôt sur le résultat	(5 573)	1 586	16 974	12 987
Impôt sur le résultat	(11)		3 556	3 545
RESULTAT NET CONSOLIDE	(5 584)	1 586	20 530	16 531

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 de commencer sa phase de traitement des premiers patients dans l'essai pivot de Phase 3 relatif à son produit Tedopi®, elle 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 et aux projets actuellement en clinique, en préclinique ou en recherche.

L'activité de la société OSE Immunotherapeutics se situe dans le secteur des biotechnologies et en particulier dans le domaine de l'immunothérapie. Elle combine une expertise en recherche et en développement dans les domaines de l'immunorégulation et de l'immunoactivation, avec des équipes complémentaires développant des projets aux stades de démarrage et plus avancés en clinique.

Les risques rencontrés sont liés aux risques de recherche et développement de produits innovants.

Historique d'OSE-2101 : une technologie appelée Memopi®, ce sont des néoépitopes (petits peptides) optimisés et combinés pour réaliser une immunothérapie spécifique d'activation de cellules lymphocytaires T effectrices et des cellules T mémoires avec plusieurs applications cliniques différentes possibles en cancérologie.

Le produit Tedopi® est issu de cette technologie et associe 10 néoépitopes issus de 5 antigènes tumoraux différents présents dans de nombreux cancers. Il est actuellement en cours d'essai clinique de phase 3 dans le cancer du poumon. Tedopi®, est envisagé également en association avec une autre immunothérapie du cancer en phase 2 dans le cancer du poumon. Il pourrait entrer en phase 2 dans d'autres types de cancer.

Le risque principal sur ce produit est lié plus spécifiquement à l'essai pivot de phase 3 ne démontrant pas un rapport bénéfices/risques suffisant et à des demandes supplémentaires des agences d'enregistrement.

La fusion avec Effimune le 31 mai 2016 a intégré une société spécialisée dans la Régulation Immunitaire pour des applications cliniques de produits innovants dans l'auto-immunité, en transplantation et en immuno-oncologie, en particulier des check-points inhibiteurs de nouvelle génération agissant sur de nouvelles cibles immunologiques.

Le nouvel ensemble OSE Immunotherapeutics développe en parallèle le produit FR104, un anticorps monoclonal actuellement en fin de phase 1 clinique avec des applications cliniques dans des maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, et dans la transplantation. FR104 est un fragment d'anticorps monoclonal optimisé ciblant le récepteur CD28. C'est un antagoniste de CD28 bloquant ainsi sélectivement une fonction de destruction à médiation lymphocytaire entraînée par l'interaction du CD28 avec un ligand, ceci sans activer le récepteur CD28.

Fin 2013, en préclinique, FR104 a fait l'objet d'une option de licence avec la société Janssen Biotech appartenant au groupe J&J (Johnson et Johnson est un des premiers groupes mondiaux de santé très actif dans de nombreux domaines, en particulier le secteur des maladies inflammatoires et auto-immunes). FR104 a depuis franchi les premières étapes de clinique de phase 1 et du développement industriel. Les résultats préliminaires définissent un profil pharmacologique avec une relation effet/dose et un profil de tolérance satisfaisant.

Le risque est à nouveau un risque de développement clinique mais également un risque spécifique comme la non levée d'option par le groupe Johnson et Johnson, la société est néanmoins confiante sur les premiers résultats observés pour se donner la possibilité de trouver un nouveau partenaire industriel sur ce produit en 2017.

Le pipeline des produits suivants de la société est actuellement en préclinique :

Effi-7 est développé dans les maladies auto immunes et la transplantation. Effi-7 est un anticorps monoclonal immunomodulateur qui vise le récepteur CD127, la chaîne alpha du récepteur de l'Interleukine 7, avec des preuves de concept établies in vivo dans plusieurs modèles auto immuns. Développé dans le cadre du consortium EFFIMab (total de 20 M€), dont Effimune est le chef de file, le projet Effi-7 est financé par Bpifrance pour un montant de 9,1 M€ (avec l'INSERM, l'APHP, le CHR de Lille et PxTherapeutics, une société de bioproduction, filiale d'Aguettant).

Effi-DEM est développé en immuno-oncologie. C'est un checkpoint inhibiteur de deuxième génération. Il vise certaines cellules suppressives présentes dans le microenvironnement tumoral et de mauvais pronostic. Ce sont des cellules myéloïdes suppressives dites « MDSC » et des cellules macrophagiques associées aux Tumeurs appelées « TAM ». Les cellules TAM représentent une partie importante du microenvironnement tumoral dans les tumeurs agressives et elles sont liées à la progression maligne. Effi-DEM peut devenir un produit d'envergure en oncologie en bloquant ces cellules suppressives particulières permettant de restaurer l'immunosurveillance. Il peut être développé en monothérapie et également se révéler un médicament à effet synergique en combinaison avec d'autres immunothérapies et d'autres checkpoint inhibiteurs enregistrés ou en développement agissant sur d'autres cellules cibles de l'immunité du cancer.

La société développe en R&D d'autres anticorps monoclonaux ou bispécifiques visant de nouveaux récepteurs d'intérêt en Immuno-oncologie, dans les maladies auto immunes et inflammatoires.

Les risques liés à ces produits sont les risques habituels de la recherche et développement

Les technologies d'Effimune sont issues de l'Institut de Transplantation Urologie-Néphrologie (ITUN) de Nantes. La société identifie et valide de nouvelles cibles thérapeutiques en collaboration étroite avec l'UMR 1064 (centre de recherche académique en immunologie de Nantes) et les développe dans différents modèles d'intérêt thérapeutique en immunologie (greffes/maladies auto-immunes/cancers). La société maîtrise des technologies d'optimisation d'anticorps monoclonaux humanisés mono ou bispécifiques et conçoit des produits de biotechnologie agonistes ou antagonistes de récepteurs, permettant la restauration de désordres immunologiques

Les risques liés à cette collaboration académique sont les risques habituels liés à la recherche.

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, et de l'apport de trésorerie par l'effet de la fusion avec Effimune en mai 2016, OSE Immunotherapeutics 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 18 prochains mois, période nécessaire à la continuation de la phase 3 sur le cancer du poumon Tedopi® (essai estimé à environ 24 mois à compter de la date d'enregistrement de ce document, et 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 2016 est de 16.355 K€ dont 7.402 K€ d'actifs financiers courants (non audité). La Société estime que celle-ci devrait lui permettre de financer à la fois les essais cliniques lancés actuellement en particulier poursuite des développements cliniques et précliniques relatifs à Tedopi®, FR104, Effi-7, Effi-DEM et la R&D en cours pendant les 18 prochains mois à compter de la date de l'enregistrement du présent Document de Référence.

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

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.

Afin de couvrir les besoins de financement dont la Société pourrait avoir besoin pour accélérer le développement clinique de ses produits ou en développer de nouveaux, l'Assemblée générale mixte du 31 mai 2016 a délégué au Conseil d'administration les pouvoirs pour réaliser des opérations de levées de fonds primaires ou secondaires.

La Société dispose ainsi des financements lui permettant de poursuivre ses activités de développement clinique, et d'accélérer sa recherche ou sa mise en production selon les opportunités.

4.1.2 Risque de dépendance ou de retard opérationnel vis-à-vis des programmes en développement

Les programmes de recherche et de développement visant à identifier de nouveaux produits candidats exigent d'importants moyens techniques, financiers et humains. Si, dans un premier temps, les programmes de recherche peuvent s'avérer prometteurs dans l'identification de possibles produits candidats, rien ne garantit pour autant qu'ils parviennent à générer des produits aptes au développement clinique qui pourraient éveiller l'intérêt d'éventuels partenaires, notamment en raison des facteurs suivants :

- la méthode de recherche employée pourrait ne pas permettre d'identifier d'éventuels produits candidats ;
- ou les produits candidats pourraient, à l'issue de nouvelles études ou dans des essais cliniques, être difficiles à produire, se révéler inefficaces, instables, avoir des effets secondaires dangereux, présenter des propriétés indifférenciées ou d'autres caractéristiques suggérant leur probable inefficacité ou leur éventuelle dangerosité.

Si la Société ne parvenait pas à mettre au point ces produits innovants pour différentes cibles immunologiques visées à l'issue de ses programmes de recherche et développement, elle rencontrerait des difficultés pour trouver de nouveaux partenaires, et son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement et ses perspectives à moyen et long terme s'en trouveraient significativement affectés.

Le développement d'un médicament exige l'implication d'un personnel très qualifié. Le départ d'experts de la recherche et du développement pourrait présenter un risque pour la société avec un éventuel retard au développement avant le recrutement d'éléments clés complémentaires.

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 d'activation ou de régulation développés contre le cancer ou dans les maladies auto-immunes et les greffes et notamment de la survenance de nombreux facteurs, tels que :

- Pour Tedopi® la réussite de la Phase 3 pour le programme de développement dans le cancer du poumon et, dans une moindre mesure, la réussite de la Phase 2 envisagée en combinaison avec une autre immunothérapie.
- Pour le FR104 la suite du développement en phase 1b chez le patient puis en phase 2, est actuellement envisagée avec un partenaire industriel.
- Pour les programmes de recherche et développement sur les autres produits développés par la Société la mise en place de partenariats et/ou d'accords de licence.
- L'autorisation de mise sur le marché (« AMM ») accordée ou non par les autorités réglementaires.
- La production à l'échelle industrielle et en quantités suffisantes de lots pharmaceutiques de qualité constante et reproductible ;
- L'acceptation ou non 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 effectif.

Ainsi les risques les plus courants rencontrés sont les suivants

En règle générale, comme pour tout développement de nouveaux médicaments, il existe un risque significatif si le manque d'efficacité du produit est avéré, ou en cas de survenance d'événements indésirables graves, ce qui aurait un effet négatif sur l'issue de l'étude. De même, le projet pourrait ne pas aboutir si le nombre de patients admis dans les études cliniques était insuffisant pour tenir les délais. En outre, des risques d'innocuité imprévus, ou des modifications des dispositions réglementaires applicables pourraient avoir une influence sur le calendrier et la nature des activités de développement clinique, les coûts relatifs ainsi que sur les échéances de paiement conditionnées à la réalisation des différentes phases et les remboursements de frais.

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.

- Pour le Tedopi® des autorisations réglementaires pourraient ne pas être obtenues, retardées dans l'attente de nouveaux essais cliniques, ou obtenues qu'à des conditions plus restrictives ;
- FR104 pourrait ne pas conserver les accords existants suite à une non levée d'option par le groupe pharmaceutique Johnson et Johnson, ce développement pourrait être ralenti dans l'attente d'un autre partenariat industriel, ou la société pourrait ne pas conclure les accords de partenariat appropriés pour terminer le développement et la future commercialisation de son médicament candidat FR104 ;
- Les partenaires laboratoires pharmaceutiques identifiés pourraient ne pas terminer le développement et la commercialisation des médicaments candidats en raison de priorités internes, ou ne pas disposer des ressources adéquates, pour les terminer ;
- Les droits de propriété exclusive de tiers pourraient empêcher la société et ses partenaires de commercialiser les médicaments candidats ;
- Les produits autorisés pourraient ne pas trouver leur place sur le marché ; et/ou être limités dans leur prix de vente
- Le cas échéant, les estimations effectuées sur les perspectives commerciales offertes par le marché pourraient se révéler trop optimistes.

En l'absence d'aboutissement du développement, de l'autorisation de mise sur le marché, ou de la commercialisation de ses médicaments, la société serait dans l'incapacité de générer un chiffre d'affaires significatif. En cas de retard des programmes de développement, la société pourrait être obligée de lever des capitaux supplémentaires, ou encore de réduire ou d'arrêter ses activités d'exploitation, soit en entier, soit pour certains projets ou médicaments candidats.

Depuis la fusion avec Effimune, OSE Immunotherapeutics est une société de biotechnologie dédiée au développement d'immunothérapies innovantes agissant sur les cellules activatrices ou sur les cellules suppressives pour stimuler ou inhiber la réponse immune et restaurer les désordres immunitaires en immuno-oncologie, dans les maladies auto immunes et en transplantation. Elle développe des produits de nouvelle génération optimisés pour mieux cibler les récepteurs clés de la réponse immune activatrice ou régulatrice, permettant une pérennisation de l'effet thérapeutique dans le temps. La Société vise à devenir un acteur international de premier plan dans le domaine de l'immunothérapie en disposant d'un socle technologique innovant, d'un savoir-faire de sélection et d'optimisation du ciblage de récepteurs permettant des avancées thérapeutiques significatives.

Elle maîtrise les technologies d'immuno-régulation et d'immuno-activation du système immunitaire avec des équipes et des expertises internationales complémentaires impliquées dans la recherche et l'optimisation des candidats médicaments, le développement pharmaceutique, le développement clinique et l'enregistrement.

Elle dispose désormais d'un portefeuille de produits diversifiés d'immunothérapie avancés en clinique en phase 3, en phase 2 et en préclinique. Ces produits de nouvelle génération ont des risques de développement indépendants et pourraient être attractifs pour des acteurs différents de l'industrie pharmaceutique. Ils pourront faire l'objet de licences précoces ou tardives sur des régions spécifiques et/ou avec des partenaires laboratoires pharmaceutiques intéressés par un des domaines cliniques visés par la société (Immuno oncologie- maladies auto-immunes, transplantation).

4.1.3 Risques liés aux approches immuno thérapeutiques retenues par la Société

La Société développe des produits d'immunothérapie d'activation ou de régulation destinés à lutter contre les cancers et les désordres immunitaires liés aux maladies auto-immunes et à la transplantation.

a) En immuno-oncologie :

A la date du présent document de Référence, il existe encore peu de produits d'immunothérapie du cancer enregistrés sur le marché.

Les premiers produits d'immunothérapie du cancer sont des checkpoints inhibiteurs agissant sur les cellules T (Yervoy®, Opdivo® et Keytruda®), et un vaccin Thérapeutique, le Provenge®.

Les Checkpoints inhibiteurs enregistrés concernent le mélanome depuis 2011 et le cancer du poumon en 2014 /2015.

Le premier produit d'activation immunitaire le Provenge® 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 ou 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. Ainsi en 2015 deux traitements de type checkpoint inhibiteurs ou CKI produisant une activation non spécifique des lymphocytes T cytotoxiques en levant les freins (Opdivo® et Keytruda® CKI anti PD-1) sont maintenant enregistrés en deuxième ligne dans le cancer du poumon, le nivolumab (Opdivo® BMS) enregistré dans les cancers épidermoïdes, le pembrolizumab (Keytruda® Merck) enregistré en deuxième ligne chez des patients exprimant le ligand de PD-1 appelé PD-L1 (20% des patients environ expriment ce marqueur PD-L1) quelle que soit l'histologie. L'Opdivo® a également obtenu l'enregistrement dans les cancers du poumon avancés en progression après une première ligne thérapeutique fin 2015 aux USA et en avril 2016 en Europe.

Par ailleurs ces deux produits anti PD-1 ont obtenus des enregistrements supplémentaires en 2016 dans le cancer du rein, le lymphome Hodjkinien.

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

D'autres nombreux checkpoint inhibiteurs sont en développement dans le cancer du poumon et dans d'autres cancers comme le cancer avancé de la vessie (enregistrement de l'atezolizumab Tecenttriq® Genentech Roche par la FDA en Mai 2016), de la tête et du cou, le cancer du rein, ils visent essentiellement à lever les freins lymphocytes T.

Le nouveau Checkpoint inhibiteur de nouvelle génération agissant sur des cellules myéloïdes suppressives développé par OSE Immunotherapeutics Effi-DEM, est pour l'instant en préclinique et n'a pas encore de résultats cliniques, aucune certitude n'existe pour l'instant pour l'obtention de résultats cliniques appropriés pour la suite du développement avec des atouts concurrentiels qui restent à démontrer cliniquement.

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 en cours 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.

b) En ce qui concerne les maladies auto immunes ou les transplantations

Le traitement immunologique des maladies auto-immunes repose sur trois points :

Supprimer les auto Anticorps pathogènes (méthode de plasmaphérèse), moduler l'activation des lymphocytes et la synthèse de cytokines (immunosuppresseurs tels que les corticoïdes, cyclosporine A, les molécules interférant avec le métabolisme des purines telles que l'azathioprine (Imurel®) ou le mycophénolatemofétil (Cellcept®) et, de façon plus ciblée, modifier la réponse immune pour la rendre non-pathogène (principe de l'immunomodulation par exemple en inhibant l'action cytotoxique du TNFα par des anticorps anti-TNFα ou en bloquant les lymphocytes B par des anti-CD20)

Les principaux acteurs dans le marché des maladies auto immunes sont des groupes pharmaceutiques Johnson & Johnson (J&J), AbbVie, Amgen, Genentech / Roche, Astellas, UCB, Eli Lilly, Sanofi, Astra- Zeneca, Novartis, Biogen.

Les produits et les sociétés pharmaceutiques impliquées dans le marché de la transplantation sont à titre d'exemple : Cellcept® de Roche, Prograf® et Advagraf® d'Astellas, Neoral®/Sandimmun® de Novartis, Belatacept® de BMS.

Les produits de la société sont développés sur de nouvelles cibles :

FR104 finalise positivement la première étude de phase 1, les premiers résultats peuvent ne pas être confirmés par les phases cliniques ultérieures.

Effi-7 est pour l'instant en préclinique et n'a pas encore de résultats cliniques ; aucune certitude n'existe pour l'instant pour l'obtention de résultats cliniques appropriés pour la suite du développement avec des atouts concurrentiels qui restent à démontrer cliniquement.

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.

4.1.4 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 a deux accords.

Un premier accord de licence et de distribution pour Tedopi® en Israël est signé avec Rafa Laboratories, société pharmaceutique spécialisée en oncologie et maladies pulmonaires rares, implantée de longue date sur ce marché favorisant l'innovation.

Un accord d'option de licence avec licence exclusive et mondiale avec Janssen Biotech Inc., filiale du groupe Johnson and Johnson (J&J), pour le FR104, la levée d'option est attendue au deuxième semestre 2016.

La collaboration avec J&J représente un enjeu important pour son activité, ainsi que pour sa croissance future. Une partie significative du chiffre d'affaires futur, en particulier les versements subordonnés à l'avancement des différentes phases de développement ainsi que les redevances sur les ventes futures de produit, dépend de la poursuite de cette collaboration dans de bonnes conditions. Si J&J était dans l'impossibilité de remplir ses obligations, cela pourrait avoir des conséquences négatives sur l'activité de la société.

En outre, la société sera confrontée aux risques commerciaux standards dans le domaine biopharmaceutique, y compris, sans que cette liste ne soit limitative :

- La concurrence résultant de traitements existants et/ou de nouveaux médicaments ;
- La taille du marché des indications du produit chef de file ;
- La tarification des produits et les politiques de remboursement ;
- Les intérêts émanant des partenaires et investisseurs potentiels ;
- Le délai de développement de nouveaux essais cliniques ;
- La protection donnée par les brevets et la capacité à empêcher les contrefaçons.

La société développe par ailleurs son deuxième produit en sein d'un consortium français, EffiMab, qui est un programme préclinique et clinique de 20 M€ visant à établir la preuve de concept d'Effi-7. EffiMab est financé en partie par la banque publique d'investissement Bpifrance dans le programme Industrial-Strategic-Innovation (ISI). Le consortium est composé de plusieurs partenaires privés et publics. En cas de désistement ou de retrait d'un des partenaires, malgré les meilleurs efforts des autres partenaires, le consortium pourrait être déstabilisé et ceci pourrait conduire à l'échec du programme dans son ensemble.

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 BSPCE 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 Tedopi® dans le secteur de l'immunothérapie du cancer, l'expérience dans le domaine des greffes, des maladies auto immunes et de ses plateformes d'optimisation de produits et l'expérience et le réseau professionnels de ses 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.

4.1.5 Risques liés au besoin de financement de l'activité

La Société a acquis en 2014 les actifs et droits mondiaux sur la technologie OSE-2101, sans recours à des financements. La société Effimune, absorbée en mai 2016, avait pour sa part financé son développement par des levées de fonds et par le biais d'un accord industriel avec Janssen Biotech ainsi que par des aides publiques. La Société issue de la fusion dispose au 31 mai 2016 d'une trésorerie de 16.355 K€, lui permettant de financer la continuation de ses programmes cliniques et précliniques (Tedopi®, FR104, Effi-7 pris en charge jusqu'en phase 2 dans le cadre du consortium EffiMab) sur 18 mois à compter de la date de l'enregistrement du présent Document de Référence.

Au-delà de la fusion et des produits en phase préclinique ou clinique, la Société considère que compte-tenu de son activité, 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.

OSE Immunotherapeutics pourra faire appel aux investisseurs et aux marchés selon ses besoins de développement et en fonction des circonstances économiques favorables. Elle pourra également bénéficier d'aides publiques dans le cadre de consortium de soutien à l'innovation à titre d'exemple le Consortium Effimab sur le programme Effi-7 (dont Effimune est le leader).

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;
- 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.

4.1.6 Risque lié aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles

Depuis le début de ses activités en 2012, la Société OSE Pharma a enregistré des pertes opérationnelles. Au 31 décembre 2015, les pertes nettes cumulées s'élevaient à 10 105 k€ (en normes IFRS) y compris une perte nette de 5 584 k€ au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2015. Ces pertes résultent principalement des investissements importants dans les programmes de recherche et développement et l'absence de revenus significatifs. La société Effimune a quant à elle généré un bénéfice de 1 586 k€ (en normes IFRS) au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2015.

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 commercial. 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 ses essais précliniques et cliniques, ou entraîneraient une redéfinition de l'allocation des besoins de financement de la Société en fonction de la potentialité des produits en Phase 2.

4.1.7 Risques liés à la finalisation de la Phase 3 du produit phare Tedopi.

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.

4.1.8 Risques liés à la réalisation de phases cliniques de ses produits

Si J&J exerce son droit de prise de licence et organise une Phase 1b ou une Phase 2 pour FR104, celle-ci pourrait ne pas avoir lieu pour des raisons scientifiques, comme de nouvelles données non prévisibles à ce jour, ou non scientifiques, liées par exemple à une orientation stratégique différente de J&J. Si J&J n'exerce pas son droit de prise de licence, la Société cherchera un nouveau partenaire ou cherchera à lever des fonds pour poursuivre elle-même le développement.

Effi-7 et Effi-DEM étant des produits en développement pré-clinique, il existe un risque que ces produits s'avèrent toxiques lors de leur évaluation préclinique réglementaire et ne puissent entrer en phase 1 clinique. En outre, leur efficacité n'ayant été démontrée qu'au niveau pré-clinique, il est possible que la preuve du concept chez l'homme ne soit pas obtenue.

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 dans les maladies auto immunes et les transplantations (voir paragraphe 6.2.2, Les pathologies ciblées, les traitements et les marchés de la nouvelle entité). 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.

FR104, Effi-7 et Effi-DEM sont des médicaments « First In Class », qui n'ont pas d'équivalent actuellement sur le marché. D'autres sociétés, en particulier les grands laboratoires pharmaceutiques développent également des First-In-Class dont certains ciblent le système immunitaire de manière similaire et ont donc le potentiel de concurrencer la Société sur les marchés visés.

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 par exemple 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 Immunotherapeutics 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 pour Tedopi® 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.

Elle détient directement les droits de propriété intellectuelle sur les produits venant de la société Effimune, soit 5 familles de brevet concernant le FR104, 2 familles de brevet pour Effi-7 et 3 familles de brevet pour Effi-DEM. Ces derniers sont développés dans le paragraphe 11.1 du document de référence 2015.

La capacité à se protéger en cas de procès portant sur des brevets apparaît insuffisante ce qui représente un risque significatif, notamment dans les cas où la propriété intellectuelle ne serait pas suffisamment protégée ou si les produits portaient atteinte aux droits de propriété intellectuelle d'un concurrent. Par conséquent, la société s'efforcera de déposer toutes demandes de brevets nécessaires afin de protéger au mieux les produits et les technologies qu'elle développe. En outre, elle veillera au maintien de normes de confidentialité très strictes et à l'application des accords de confidentialité conclus avec ses salariés et toutes les parties avec qui elle collabore pour protéger les secrets inhérents à son activité.

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 ou à trouver des partenaires commerciaux en cours de développement lui permettant à terme 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.

4.1.13 Risques liés à la réalisation d'opérations stratégiques

De manière ponctuelle, la Société pourrait envisager des opérations stratégiques telles que l'achat d'actifs ou la cession ou l'achat de licences de produits, de produits candidats ou de technologies, ou encore l'acquisition de sociétés. De telles opérations pourraient contraindre la Société à engager des frais exceptionnels, augmenter ses dépenses à court et/ou long terme et poser des problèmes d'intégration significatifs ou encore perturber la direction ou l'activité de la Société, ce qui pourrait nuire à ses opérations et à ses résultats financiers. De telles opérations peuvent entraîner de nombreux risques opérationnels et financiers, parmi lesquels :

- L'exposition à des risques inconnus ou imprévus ;
- La perturbation de l'activité de la Société et le détournement du temps et de l'attention de sa direction afin de développer et d'intégrer les produits, les produits candidats ou les technologies ainsi acquis ;
- Un endettement substantiel ou l'émission dilutive de nouvelles actions afin de financer les acquisitions ;
- Des coûts d'acquisition et d'intégration plus élevés que prévu ;
- Des dépréciations d'actifs, des écarts d'acquisition ou des charges de dépréciation ;
- L'augmentation des amortissements ;
- Des difficultés ou l'engagement de dépenses afin de regrouper les activités ou le personnel d'une entreprise acquise avec les autres activités et le reste du personnel de la Société ;
- La dégradation des relations avec les principaux fournisseurs ou clients d'une entreprise acquise en raison des changements de direction et d'actionnariat ; et
- L'incapacité à retenir les collaborateurs clés d'une entreprise acquise.

Par conséquent, bien qu'il n'existe aucune assurance que la Société engagera les opérations décrites ci-dessus, toute opération de ce type que la Société mènerait effectivement pourrait avoir un effet défavorable significatif sur son activité, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

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 envisagée en combinaison thérapeutique (fabrication des lots de médicaments et études cliniques) ou encore pour les phases 1b ;

phases 2 et 3 ultérieures de FR104, pour la production de lots pilotes et l'évaluation toxicologique de Effi-7 et Effi-DEM ainsi que pour leur introduction en clinique. 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.

Les activités des autres projets moins avancés en cliniques peuvent être affectées par les dispositions réglementaires applicables dans les pays concernés et leurs modifications. Une législation modifiée, ou une réinterprétation de la législation dans les pays où Effimune a une activité pourraient entraîner des coûts non prévus ou des prolongations de délai.

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 OSE Pharma en normes IFRS au 31 décembre 2015, ainsi que des comptes annuels de la société Effimune en normes IFRS au 31 décembre 2015.

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 OSE Immunotherapeutics.

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*	28			28	28			28
Emprunt chirographaire*	559			559	559			559

Avance remboursable OSEO - OSE 2101*	324		324	324		324
Avance remboursable OSEO - OSE 1101*	66		66	66		66
Contrat « Prêt Régional de Redéploiement Industriel »		378	1 131	1 509	378	1 132
Avance remboursable OSEO – EFFI-DEM*	87		87	87		87
Concours bancaires courants		4	4		4	4
Total	1 064	382	1 131	2 577	1 064	2 578

*Aucune couverture n'a été prise pour ces emprunts.

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 2015 est nul.

Enfin, le montant des disponibilités de la Société pour un total de 20 060 k€ étaient placées au 31 décembre 2015 :

- sur des comptes de dépôt non rémunérés pour 1 051 k€,
- sur des comptes de dépôt à terme rémunérés pour 10 508 k, et
- sur des dépôts à terme qualifiés d'actifs financiers courants pour 8 501 k€.

4.5.2 Engagements hors bilan

Pour son établissement parisien, 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. Le contrat a été renouvelé pour une année supplémentaire.

Le montant des loyers comptabilisés à fin 2015 et les engagements jusqu'à la prochaine période s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	Dates du bail		Charges au 31/12/2015	Engagements jusqu'à la prochaine période triennale	
	Début	Fin		1 an au plus	De 1 à 5 ans
Loyer	07/06/2012	06/06/2017	42	42	18

Dans le cadre de son activité, la Société a conclu un contrat avec l'Université de Nantes pour la mise à disposition de locaux pour son siège social. La Société a également conclu un contrat pour la mise à disposition d'équipements au sein des locaux du laboratoire de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM).

Le montant des loyers comptabilisés à fin 2015 et les engagements jusqu'à la prochaine période s'analysent comme suit :

Contrats	Date de début effectif du bail	Date de fin du bail	Charges de l'exercice 2015	Engagement jusqu'à la prochaine période de renouvellement TTC	
				A 1 an au plus	De 1 à 5 ans
Mise à disposition de locaux <i>Université de Nantes</i>	01/07/2009	31/12/2016	21 480	25 776	-
Mise à disposition d'équipements <i>INSERM</i>	01/01/2013	31/12/2015	76 300	91 560	91 560

Au 31 décembre 2015, les engagements hors bilan s'élèvent pour Effimune à 31 949 €, décomposés comme suit :

Nantissement de compte bancaire rémunéré au profit du Crédit Mutuel pour 10 000 € ;

Engagement de retraite pour 21 949 €.

Dans le cadre du contrat d'étude clinique relative à OSE-2101, la Société s'est engagée sur un budget estimé minimum de prestations de 11,6 millions d'euros dont 1 millions d'euros maximum seront payables en BSA. Au 31 décembre 2015, un total de 637 milliers d'euros ont fait ou feront l'objet d'un paiement en BSA.

4.5.3 Risque de change

A la date du présent Document de Référence, la société a des charges libellées en dollars, en livres sterling et en francs suisses.

<u>Charges de l'exercice 2014 (en k€)</u>		<u>Charges de l'exercice 2015 (en k€)</u>	
USD	1 132	USD	243
CHF	47	CHF	38
GBP	3 015	GBP	680
Euros	3 110	Euros	7 852
Total	7 304	Total	8 813

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, à Nantes, 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 et des bons de souscription de parts de créateur d'entreprise ainsi que des actions gratuites. 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 – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **151 982** actions nouvelles ; 31 250 BSA 2014-2 ont été exercés soit un solde restant à exercer pour les BSA 2014-1 et 2014-2 de 120 732.
 - 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 ; l'intégralité de ces BSA 2014-4 a été exercée au 31 mai 2016.
 - 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 ;
 - 50 000 **BSA 2014-7** ont été émis et attribués – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **50 000** actions nouvelles ;

Si l'intégralité de ces BSA restant était exercée, ceux-ci donneraient droit à **413 988** actions nouvelles. L'enveloppe ayant expiré le 2 décembre 2015, ces 413 988 BSA 2014 attribués constituent l'intégralité de l'enveloppe sur les 500 000 autorisés.

- 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 BSPCE 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 BSPCE 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 BSPCE était exercée, ceux-ci donneraient droit à **25 000** actions nouvelles.
- Emis et attribué 98.000 actions gratuites aux dirigeants d'Effimune qui sont devenus salariés et dirigeants d'OSE Immunotherapeutics.

Si l'intégralité de ces instruments était exercée (BSA 2015, BSPCE 2015 et actions gratuites), ceux-ci donneraient droit à **299 222** actions nouvelles. L'enveloppe fixée par l'Assemblée générale du 17 septembre 2014 étant de 300.000 instruments (actions gratuites, BSA, BSPCE). Compte tenu des 136 222 BSA 2015 et des 65 000 BSPCE 2015 attribués lors de la réunion du Conseil en date du 27 mars 2015, et des 98.000 actions gratuites émises lors de la réunion du Conseil d'administration

du 31 mai 2016, il reste 778 actions gratuites à la main du Conseil d'Administration d'ici le 17 novembre 2017, étant précisé que la délégation pour l'enveloppe de BSA et BSPCE 2015 a expiré le 17 mars 2016 (cf section 17.2 du présent document de référence).

Par ailleurs, il existait 48.820 BSA émis par Effimune et exerçables au 31 décembre 2015 qui, par l'effet de la fusion donnent droit de plein droit à autant de BSA OSE Immunotherapeutics. Compte tenu de la parité d'échange de 1,93, ces BSA pourront donner lieu à la création de **94.223** actions nouvelles OSE Immunotherapeutics (auxquelles pourront, le cas échéant, s'ajouter les actions destinées à assurer le maintien des droits des porteurs de BSA Effimune conformément aux stipulations des termes et conditions des BSA Effimune et aux dispositions légales et réglementaires applicables).

L'Assemblée générale mixte du 31 mai 2016 a délégué au Conseil d'administration l'émission d'une enveloppe de 400.000 instruments (actions gratuites, BSA, BSPCE). Cette autorisation n'a pas été mise en œuvre par le Conseil à la date du présent Document de Référence.

Suite à la fusion, après avis du comité des rémunérations, le Conseil d'administration du 31 mai 2016 a attribué 98.000 actions gratuites aux dirigeants d'Effimune qui sont devenus salariés et dirigeants d'OSE Immunotherapeutics. Ces instruments, issus de l'enveloppe restant au titre de l'Assemblée générale du 17 septembre 2014, sont attribués comme suit :

- 40.000 actions gratuites pour Maryvonne Hiance
- 40.000 actions gratuites pour Bernard Vanhove
- 9.000 actions gratuites pour Nicolas Poirier
- 9.000 actions gratuites pour Anne-Laure Autret-Cornet

Le détail des plans de BSA 2012, de BSA 2014, de BSA/BSPCE 2015, des BSA Effimune et des instruments 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 BSA 2015	En cas d'exercice uniquement des BSPCE 2015	En cas d'exercice uniquement des actions gratuites	En cas d'exercice des BSA Effimune	En cas d'exercice des instruments 2016	En cas d'exercice de l'intégralité des instruments dilutifs
Nbre d'actions créées	14 156 128	200 000	413 988	136 222	65 000	98 000	94 223	400 000	1 407 433
Pourcentage de participation	1%	0,99%	0,97%	0,99%	1,00%	0,99%	0,99%	0,97%	0,91%
Dilution		1.4%	2.8%	1.0%	0.5%	0.7%	0.7%	2.7%	9.0%

A la date du présent Document de Référence, le nombre total d'actions susceptibles d'être créées par l'exercice et, selon le cas, l'acquisition intégrale des instruments donnant accès au capital de la Société attribués et en circulation s'élève à 1.407.433 actions nouvelles, représentant 8,99 % du capital social pleinement dilué.

La Société pourrait procéder à l'avenir à l'attribution ou à l'émission de nouveaux instruments donnant accès au capital. La Société a de plus été autorisée par l'Assemblée Générale des actionnaires du 31 mai 2016 à réaliser des augmentations de capital par placement privé à hauteur de 20% du capital maximum.

L'exercice des instruments donnant accès au capital en circulation, toute attribution ou émission nouvelle de tels instruments, ou toute augmentation de capital par placement privé, entraîneraient une dilution significative pour les actionnaires.

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 (400.000 €), pour financer ses activités. OSE Pharma a reçu 114 K€ au titre du Crédit Impôt Recherche pour l'exercice 2014 et a déclaré au titre de l'exercice 2015 un crédit d'impôt recherche de 675 K€. Effimune a reçu en août 2015 le crédit d'impôt recherche au titre de l'année 2014 pour un montant de 727 K€ et a déclaré au titre de l'exercice 2015 un crédit d'impôt recherche d'un montant de 1 273 K€.

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 Valorisation des actifs incorporels et tests de dépréciation

La société OSE Pharma, dans le cadre de son rapprochement avec Effimune, a reconnu des actifs incorporels à son bilan pro forma (sur la base du cours de clôture de l'action OSE Pharma du 20 avril 2016). Dans le cadre des prochains arrêts comptables de l'entité combinée, une évolution défavorable des activités, des prévisions d'activité et des hypothèses de flux de trésorerie actualisés, pourrait se traduire par la constatation de pertes de valeur susceptibles d'avoir des impacts significatifs sur les résultats du nouvel ensemble OSE Immunotherapeutics. Ces tests seront effectués dès lors que des événements ou des circonstances indiquent qu'une réduction de valeur est susceptible d'être intervenue et au minimum une fois par an. La fusion entre la Société et Effimune ayant eu lieu le 31 mai 2016, celle-ci aura un impact sur les résultats postérieurs à l'exercice clos au 31 décembre 2015.

4.5.9 Risques liés aux changements des normes comptables

La Société prépare ses états financiers conformément aux normes internationales d'information financière (« IFRS ») publiées par l'International Accounting Standards Board (« IASB » ou Bureau International des Normes Comptables) et aux normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union européenne. Les conventions et méthodes comptables utilisées par la Société sont fondamentales pour la façon dont elle comptabilise et présente sa situation financière et son résultat d'exploitation. Certaines de ces règles nécessitent l'utilisation d'estimations et d'hypothèses qui peuvent affecter la valeur des actifs ou passifs de la Société et ses résultats financiers et sont essentielles, car elles exigent que la direction émette des jugements difficiles, subjectifs et complexes sur des questions qui sont intrinsèquement incertaines. Il arrive que l'IASB et l'Union européenne modifient les normes financières et comptables qui régissent la préparation des états financiers de la Société. En outre, les organismes de normalisation comptable et ceux qui interprètent les normes comptables (tels que l'IASB, l'Union européenne et les commissaires aux comptes) peuvent modifier, voire inverser leurs interprétations ou positions antérieures quant à la façon dont ces normes doivent s'appliquer. Ces changements peuvent être difficiles à prévoir et

peuvent avoir une incidence significative sur la façon dont la Société comptabilise et présente sa situation financière et son résultat d'exploitation. Dans certains cas, la Société pourrait être tenue d'appliquer une norme nouvelle ou révisée rétroactivement, ce qui imposerait de retraiter les états financiers d'exercices antérieurs. Pour une analyse plus détaillée de certaines des principales conventions et normes comptables et des modifications comptables récentes, voir la Note 1 aux états financiers consolidés.

A titre d'exemple, en mai 2014, l'IASB a publié l'IFRS 15, nouvelle norme comptable pour la comptabilisation des recettes provenant de contrats avec des clients. A compter de son adoption définitive par l'Union européenne, cette nouvelle norme pourrait avoir un impact significatif sur la façon dont la Société comptabilise les revenus de licences et plus précisément la proportion des versements initiaux (« downpayments ») et des redevances (« royalties ») dans ces revenus de licences (voir la Section 20.1.2 Comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2014 et 2015 – « Principes et méthodes comptables, estimations et jugements comptables déterminants » pour plus d'informations). L'IASB a également annoncé que la mise en œuvre de la norme est prévue à compter du 1er janvier 2018.

4.5.10 Risques liés aux engagements hors bilan générés par l'acquisition des droits auprès de Takeda pour Memopi et de l'INSERM pour FR-104

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 – contrats importants)

Par ailleurs, les chercheurs d'Ose Immunotherapeutics travaillent en étroite collaboration avec les chercheurs de l'Inserm. Parfois, le résultat de leurs travaux fait l'objet de dépôt de brevet en co-propriété, Effimune et l'Inserm, et font l'objet de contrat d'exploitation.

Deux contrats d'exploitation ont été établis avec l'INSERM Nantes :

- En octobre 2011 pour le projet MD707, incluant le dépôt d'un brevet en copropriété. Ce brevet n'est cependant pas exploité pour le développement d'Effi-7 ou d'Effi-DEM. Ce brevet pourrait être utilisé pour un futur projet actuellement en R&D ; et
- En mars 2013 pour le projet FR104 incluant le dépôt d'un brevet en copropriété.

Ces contrats accordent les droits d'exploitations mondiaux sur la licence de brevet pour chacun des projets.

Pour le FR104, en cas de signature par la société avec un sous licencié, le contrat prévoit de verser des redevances calculées sur les revenus de sous-licences.

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 87 K€ au cours de l'exercice 2015.

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 Immunotherapeutics 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 :

- Une 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 (1 K€ versés sur 2015) ;
- 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 (51 K€ versés sur 2015) ;
- Compte tenu de la fusion avec Effimune et à la date de l’enregistrement du présent document de référence, la Société dispose également d’une assurance multirisque professionnelle et d’une assurance informatique (1 K€ versés sur 2015) ;
- Compte tenu de l’avancée du développement de son produit Tedopi®, la Société s’est dotée d’une couverture d’assurance spécifique du fait des essais cliniques auprès de I4CT, afin de couvrir la responsabilité d’OSE Pharma vis-à-vis des patients dans les pays concernés. (51 K€ versés sur 2015).

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.

A fin avril 2016, le montant global des primes payées et des garanties souscrites par la Société pour l’ensemble des pays couverts par les essais s’élevait à 67 K€. Il a été établi en considération du nombre d’essais, de leur localisation et du nombre prévisionnel de patients à inclure dans l’essai.

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 « OSE Immunotherapeutics » et son nom commercial est « OSE Immunotherapeutics ».

5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement

La Société est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nantes 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 Faculté de Médecine, 1 rue Gaston Veil, 44000 Nantes, France.

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 : + 33 (0)2 40 41 28 34

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 (OPI) 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.

Mai 2016 : fusion avec Effimune permettant de constituer une société de biotechnologie dédiée au développement d'immunothérapies innovantes agissant sur les cellules activatrices ou sur les cellules suppressives pour stimuler ou inhiber la réponse immune et restaurer les désordres immunitaires en immuno-oncologie, dans les maladies auto immunes et en transplantation. Changement de nom en OSE Immunotherapeutics et changement de siège social à Nantes, dans les locaux de Effimune. Les modalités détaillées de la fusion sont présentées dans le document enregistré auprès de l'Autorité des Marchés Financiers le 26 avril 2016 sous le numéro d'enregistrement E. 16-026 incorporé par référence au présent Document de Référence.

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 2015 figurant au paragraphe 20.1 du présent Document de Référence.

5.2.1 Principaux investissements réalisés par la Société en 2015 et 2014

Au cours de l'exercice 2014, la Société 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, la Société 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.

La société n'a pas réalisé d'investissements significatifs au cours de l'année 2015.

5.2.2 Principaux investissements réalisés par la Société au cours du 1^{er} semestre 2016

La société a réalisé une opération de fusion avec la société Effimune afin de créer OSE Immunotherapeutics. Les objectifs de la fusion sont exposés au point 2.5.1.6 du document enregistré auprès de l'Autorité des Marchés Financiers le 26 avril 2016 sous le numéro d'enregistrement E. 16-026, incorporé par référence au présent Document de Référence.

Dans le cadre de cette opération, le rapport d'échange et la rémunération des apports ont été déterminés d'un commun accord par les managements et les conseils d'administration des deux sociétés, tel qu'exposé au point 2.4.1.1 du document enregistré auprès de l'Autorité des Marchés Financiers le 26 avril 2016 sous le numéro d'enregistrement E. 16-026, incorporé par référence au présent Document de Référence.

5.2.3 Principaux investissements à venir

OSE Immunotherapeutics envisage de développer Tedopi® dans une nouvelle Phase 2 dans une nouvelle combinaison thérapeutique ou en partenariat pour d'autres cancers (sein, colon, ovaires) en 2016. La société prévoit par ailleurs de renforcer ses équipes avec des collaborateurs expérimentés.

Des investissements dans les outils industriels de production ainsi que dans les premiers lots et les développements réglementaires et cliniques des produits Effi-7 et Effi-DEM sont envisagés en 2016 et 2017.

Enfin OSE Immunotherapeutics prévoit de déménager dans des nouveaux locaux sur le 1^{er} semestre 2017. Ceci devrait générer des investissements d'agencements ainsi que de matériels de laboratoires.

6 Aperçu des Activités

6.1 Introduction

La société OSE Pharma ayant fusionné avec la société Effimune le 31 mai 2016, les activités de la société OSE Immunotherapeutics recouvrent celles réalisées précédemment par chacune des deux entités.

6.1.1 Profil de la Société

La fusion a donné naissance à une nouvelle société de biotechnologie dédiée au développement d'immunothérapies innovantes agissant sur les cellules activatrices ou sur les cellules suppressives pour stimuler ou inhiber la réponse immune et restaurer les désordres immunitaires en immuno-oncologie, dans les maladies auto immunes et en transplantation.

Ces produits de nouvelle génération sont **optimisés** pour mieux cibler **les récepteurs clés de la réponse immune activatrice ou régulatrice, permettant une pérennisation de l'effet thérapeutique dans le temps.**

L'objectif de la nouvelle société est de devenir un acteur international de premier plan dans le domaine de l'immunothérapie. Au terme de la fusion, la nouvelle société disposera d'un socle technologique innovant, d'un savoir-faire de sélection et d'optimisation du ciblage de récepteurs permettant des avancées thérapeutiques significatives.

La nouvelle entité maîtrise les technologies d'immuno-régulation et d'immuno-activation du système immunitaire avec des équipes et des expertises internationales complémentaires impliquées dans la recherche et l'optimisation des candidats médicaments, le développement pharmaceutique, le développement clinique et l'enregistrement.

Le portefeuille produit comporte deux produits en phase clinique.

Développement clinique avancé,

- Le Tedopi® immunothérapie T spécifique engagé dans un essai de phase 3 pivot d'enregistrement en immuno-oncologie dans le cancer du poumon.
- Le FR104 en cours d'évaluation en phase 1 chez le volontaire sain, ce produit fait l'objet d'un financement et d'une option de licence exclusive mondiale depuis 2013 avec le groupe pharmaceutique mondial leader Janssen / J&J pour des indications dans les maladies auto immunes et la transplantation.

Le portefeuille produit comporte aussi des produits en préclinique.

Développement préclinique,

En particulier un immunomodulateur et un checkpoint inhibiteur (CKI). Ils poursuivront activement leur développement en préclinique :

- Effi7 est un anticorps monoclonal bloquant la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine 7. Cet immunomodulateur sera développé dans les maladies auto immunes et la transplantation.
- Effi-DEM, un checkpoint inhibiteur (CKI) de deuxième génération est un anticorps monoclonal bloquant les cellules Myéloïdes/ Macrophagiques suppressives du micro environnement tumoral. Ce checkpoint inhibiteur sera développé en Immuno-oncologie en monothérapie ou sera combiné à d'autres immunothérapies et/ou d'autres CKI agissant sur d'autres cellules cibles.

En recherche et développement,

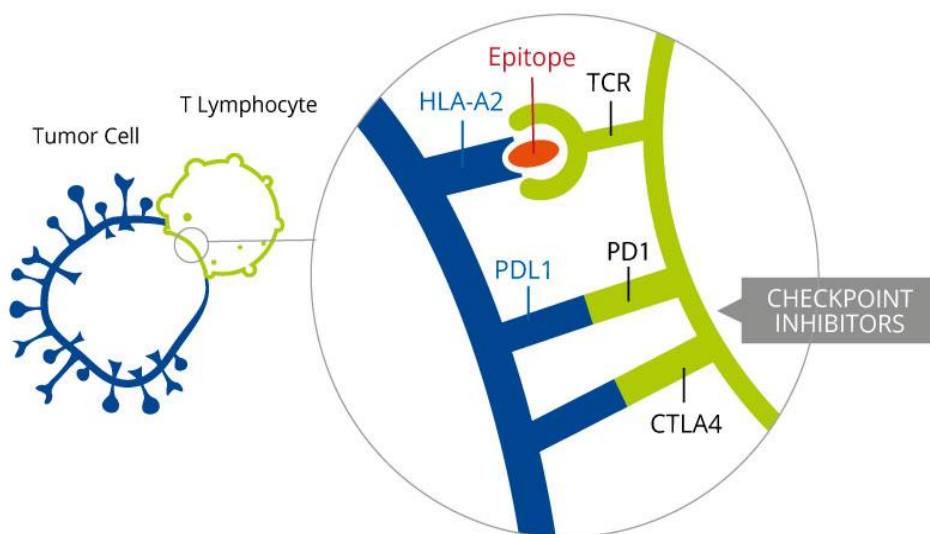
La nouvelle société poursuivra la sélection de cibles nouvelles et l'optimisation de produits identifiés pour l'Immuno Oncologie, les maladies auto-immunes, la transplantation avec des preuves de concept établies en préclinique.

La nouvelle entité envisage en 2017 une phase 2 de Tedopi® en combinaison avec un checkpoint inhibiteur (produits actuellement enregistrés ou cliniquement probants agissant sur l'axe PD-1/ PD-L1, les checkpoints ou les « freins » impliquant les lymphocytes T) dans le cancer du poumon et souhaite poursuivre ses programmes en développement vers la clinique, seule ou dans le cadre de collaborations industrielles pertinentes.

6.1.2 Objectif de la fusion

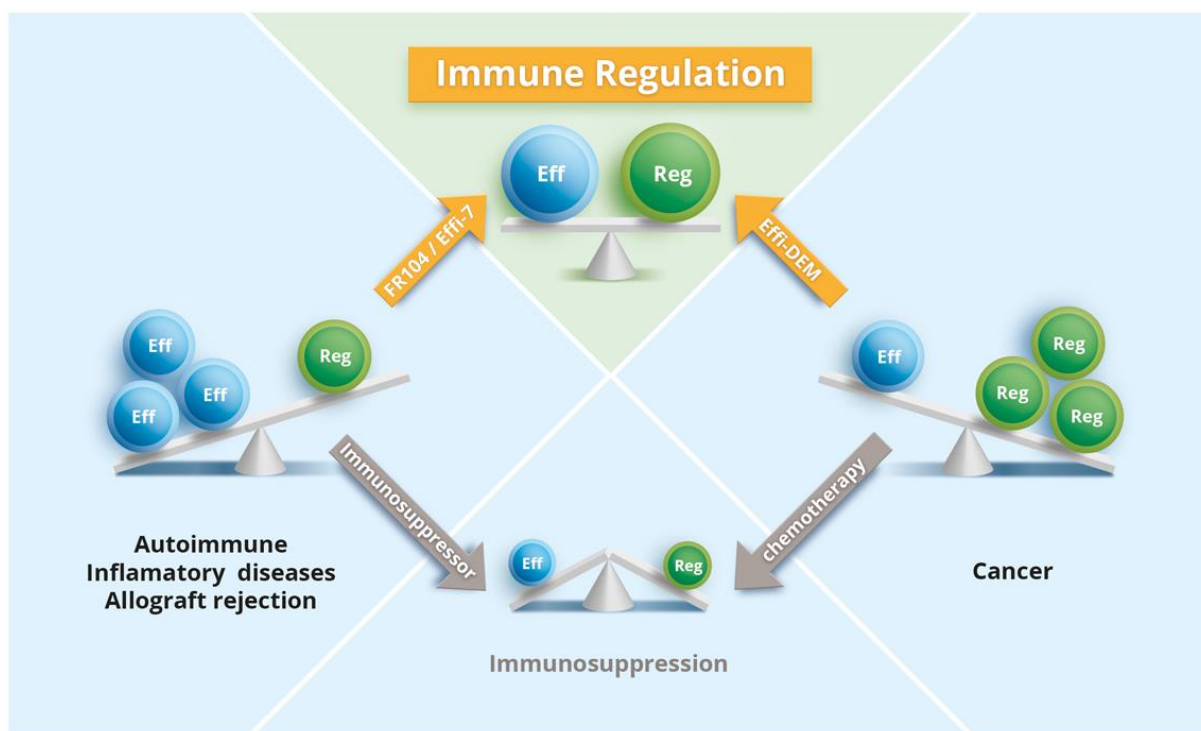
La fusion d'OSE Pharma et d'Effimune a rassemblé les deux portefeuilles de produits et les technologies optimisées issues des deux sociétés. La nouvelle entité dispose à présent d'un portefeuille de produits d'immunothérapie avancés en clinique en phase 3 et en phase 2. La Société développera ses plateformes et choisira les candidats les plus innovants pour entrer en développement préclinique puis clinique. Elle développera des produits activateurs ou régulateurs immunologiques.

La fusion a permis de consolider son portefeuille avec un savoir-faire de plateforme sur de nouvelles cibles immunologiques (anticorps monoclonaux ou bispécifiques) et des « néoépitopes » combinés induisant des cellules T effectrices, des cellules T mémoires spécifiques.



La Société s'appuie sur des expertises internes et internationales en immunothérapie avec notamment des modèles ad hoc de maladies auto-immunes, de transplantation et de microenvironnement des tumeurs permettant une accélération du développement. Elle se développe également grâce à son réseau d'experts cliniques dans ces pathologies à composante immunitaire.

Les produits à effets agonistes ou antagonistes de la régulation immunitaire obtenus permettront une restauration des désordres immunitaires et pourront être étudiés seuls ou associés. La Société entend développer un portefeuille de R&D équilibré présentant un profil de risque diversifié.



(i) **Prochaines étapes:**

Le portefeuille sera axé sur ses produits actuels, combinant le portefeuille OSE Pharma à celui d'Effimune :

Tedopi® : seul ou en combinaison en immuno-oncologie

Essai clinique de **phase 3** d'enregistrement en cours en Europe et aux USA dans le cancer du poumon ; fin prévue en 2018

Essai clinique de **phase 2** Tedopi® en préparation en 2016 en combinaison avec un checkpoint inhibiteur (agissant sur PD-1 ou PD-L1) dans le cancer du poumon, est envisagé en 2017.

De nouvelles indications dans des cancers d'intérêt sont envisagées avec des partenaires industriels.

FR-104 : poursuite du développement clinique en **phase 2** en partenariat industriel après la finalisation de son premier essai clinique de phase 1 dans les maladies auto immunes et la transplantation. Cette poursuite est envisagée en phase 2, après la levée d'option par J&J prévue en fin de deuxième semestre 2016.

Effi-7 dans les maladies auto immunes et la transplantation est actuellement en pharmacologie préclinique dans les maladies auto-immunes.

Le passage est prévu dans les étapes suivantes de **développement préclinique** (fabrication GMP et toxicologie)

Effi-DEM actuellement en pharmacologie préclinique en immuno-oncologie, les étapes suivantes sont prévues en **développement préclinique** (transposition, fabrication GMP et toxicologie)

R&D d'autres checkpoints ou des immunomodulateurs pourront également être sélectionnés et optimisés sur la base de preuves de concept étayées en R&D pour entrer en développement.

(ii) Développement de la société - partenariats - création de valeur :

Les deux sociétés ont une solide connaissance du développement de produits d'Immunologie avec des applications en oncologie ou dans des maladies auto-immunes. Les deux sociétés présentent des expertises complémentaires et des compétences synergiques en termes de développement et d'enregistrement international.

Il s'agit de créer une organisation optimale, dirigée par une équipe managériale expérimentée, avec une équipe de R&D de pointe en charge d'optimiser les activités de recherche et de développement, les développements cliniques et l'industrialisation des programmes.

La nouvelle entité entend poursuivre le développement des produits du portefeuille en interne ou à travers des partenariats industriels stratégiques à différents stades de leur développement.

Les activités d'accords et licences renforcées (Business Développement) assureront le développement de la société.

La stratégie de croissance de la société résultante sera portée par le développement de ses produits en Immuno- oncologie avancés, par le développement de produits visant des cibles nouvelles de l'immuno-restauration, par la synergie recherchée sur la combinaison de produits agonistes et /ou antagonistes pour réaliser des innovations thérapeutiques majeures.

Ces objectifs sont créateurs de valeur pour les actionnaires de l'entité résultante de la fusion à court, moyen et long terme.

L'entité résultante avec l'avancement de ses programmes, entend bénéficier de revenus à moyen/long terme permettant de contribuer de manière significative à couvrir ses besoins en trésorerie avec des royalties et des paiements d'étape dans le cadre de partenariats.

La collaboration avec J&J sur le FR104 sera poursuivie, espérant sa mise sur le marché si les essais sont concluants vers 2020 dans une première maladie auto immune. Cette molécule, qui a fait l'objet d'un accord d'option de licence mondiale avec Johnson & Johnson en 2013, pourrait ensuite s'appliquer à d'autres maladies, dont la sclérose en plaques, le psoriasis ou l'uvéïte, une inflammation de l'œil. Si toutefois l'option de licence J&J n'était pas confirmée par ce groupe, l'entité résultante, confiante dans les résultats préliminaires de phase 1 obtenus sur le plan de la tolérance et des premiers signaux d'efficacité observés, envisage un nouvel accord avec un industriel actif dans le monde de l'auto immunité, dans les mois suivants cette étape de finalisation de la phase 1.

De nouveaux accords de collaboration et de licence relatifs aux autres programmes pourront également être mis en place avec des acteurs industriels impliqués dans le domaine de l'immunologie d'activation ou de régulation et dans des combinaisons thérapeutiques de fort intérêt cliniques.

A plus long terme, l'entité résultante pourrait envisager de commercialiser certains médicaments issus de sa recherche afin de bénéficier de revenus directs sur ces médicaments à forte valeur ajoutée, si une telle commercialisation s'avérait à haute rentabilité sur une cible de prescripteurs bien identifiés.

6.2 Technologies et produits de la Société

6.2.1 Technologies et Produits

OSE Pharma

Technologie : néo-épitopes optimisés et combinés, technologie appelée Memopi®

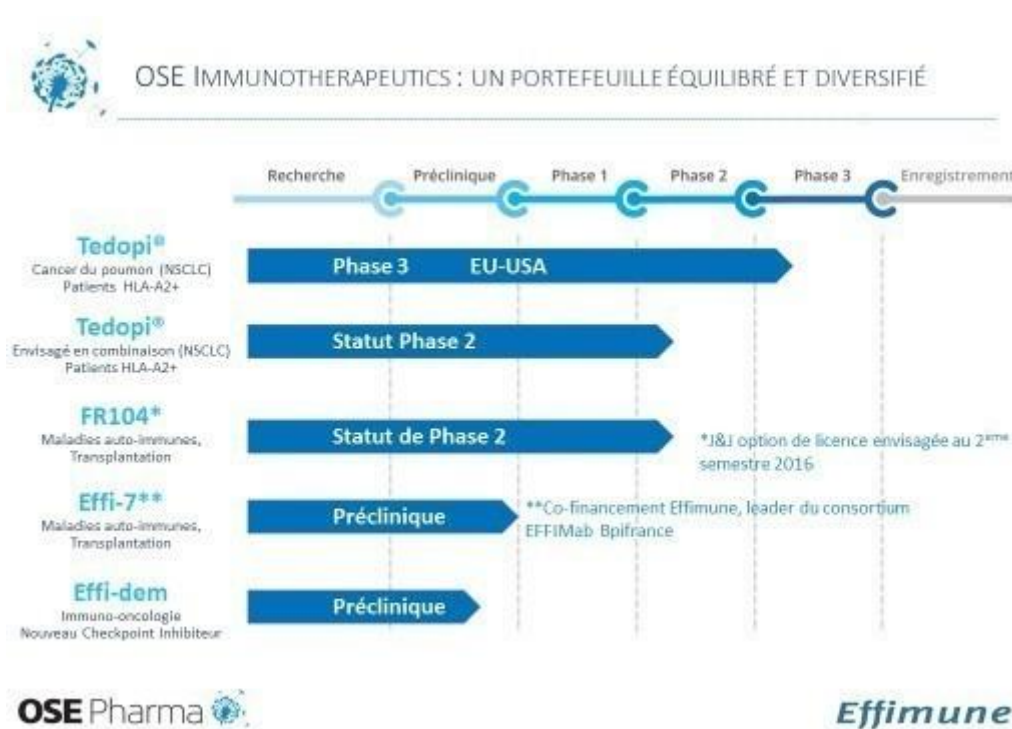
Produits : Tedopi® (OSE2101), (autre produit chimique OSE1101)

Effimune

Technologie : anticorps monoclonaux ou bispécifiques optimisés

Produits : FR104 ; Effi-7 ; Effi-DEM, produits en recherche et développement

Le portefeuille de l'entité résultante de la fusion OSE Immunotherapeutics est décrit ci dessous



6.2.1.1 La technologie Memopi® des « néo-épitopes » à affinité accrue aux récepteurs de la réponse T cytotoxique

Technologie de « néo-épitopes » optimisés et combinés (Memopi®) pour activer spécifiquement des lymphocytes T et restaurer l'immunosurveillance. Tedopi® est un produit fait de 9 néoépitopes issus des 5 antigènes tumoraux différents pour lutter contre l'hétérogénéité du cancer ainsi que d'un épitope stimulant la fonction « helper » des lymphocytes T.

Il s'agit d'une technologie d'activation du système immunitaire T spécifique, une activation de lymphocytes T pour détruire spécifiquement les cellules tumorales porteuses d'un des antigènes tumoraux visé. Ces cellules cancéreuses sont reconnues et détruites par des lymphocytes T cytotoxiques ou « tueurs ».

Une affinité accrue (un meilleur ancrage) sur les récepteurs de la réponse T a été l'objet de l'optimisation des épitopes. Si la liaison est forte, la réponse spécifique T cytotoxique est alors plus forte, elle permet au système immunitaire d'éliminer les cellules cancéreuses qui expriment ces fragments d'antigènes tumoraux.

C'est une technologie propriétaire basée sur des épitopes optimisés et combinés. Un épitope est un petit peptide d'une dizaine d'acides aminés. En effet, ce sont des petits fragments d'antigène tumoral pertinents (capables de déclencher un signal d'activation). Alors que l'antigène tumoral est une grosse macromolécule, l'épitope ne comprend qu'une dizaine d'acides aminés reconnus par le système HLA.

Le système HLA est fait de marqueurs exprimés sur les cellules de l'organisme constituant un système de reconnaissance propre, appelé complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH. Ces marqueurs servent au système immunitaire pour déterminer si une cellule fait partie de l'organisme ou s'il s'agit d'un envahisseur, c'est donc un système d'immunosurveillance. Ce système d'immunosurveillance est défaillant en cancérologie. Une réponse lymphocytaire T peut restaurer cette immunosurveillance des cancers.

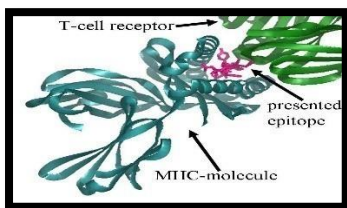
Pour déclencher un signal entraînant une réponse lymphocytaire T, il faut l'intervention d'un autre récepteur membranaire exprimé sur les lymphocytes T (le récepteur TCR). Ce récepteur TCR ne reconnaît que des antigènes protéiques qui ont été découpés en petit peptides ou épitopes.

Les épitopes définis dans Memopi® sont chimiquement synthétisés. Ils sont ensuite modifiés chimiquement (optimisation pour créer de nouveaux épitopes différents des épitopes naturels) pour obtenir une liaison accrue pour certains aux récepteurs HLA-A2 ou pour d'autres épitopes, créer une affinité augmentée vis à vis des récepteurs TCR.

Plus de 10 000 épitopes ont été sélectionnés pour obtenir un « vaccin thérapeutique T universel » il ne s'agit pas d'un vaccin classique à visée préventive, mais d'une immunothérapie T spécifique. Ce traitement utilise les Lymphocytes T cytotoxiques comme arme de destruction des cellules cancéreuses qu'ils reconnaissent. Ce travail de sélection et de détermination a été réalisé par l'équipe d'Alexandre Sette (San Diego).

164M\$ ont été investis dans la mise au point de ces technologies innovantes d'épitopes, sélection, modifications chimiques pour optimisation puis combinaisons pour entrer en clinique (rapport annuel de la société Epimmune société cotée au Nasdaq jusqu'en 2005).

L'équipe d'Alex Sette s'est appuyée tout d'abord sur des algorithmes de choix d'épitopes pertinents à partir de plusieurs familles d'antigènes tumoraux fréquemment exprimés dans plusieurs cancers. Puis les optimisations chimiques ont été menées sur ces épitopes (modification de certains acides aminés) pour réaliser des néo-épitopes. Des travaux *in vitro* vérifiant l'augmentation de la liaison aux récepteurs clés, puis des travaux *in vivo* ont permis de mesurer la réponse immune de ces nouveaux épitopes et enfin des combinaisons d'épitopes venant d'antigènes tumoraux différents ont été testées pour obtenir une synergie des réponses immunes permettant de lutter contre l'hétérogénéité des cancers.



La mise du point d'une immunothérapie T cytotoxique spécifique telle que Memopi® nécessite de choisir des épitopes restreints à HLA-A2, c'est à dire définis par leur sélection à partir de HLA-A2. Cet élément définira les patients répondeurs qui devront exprimer positivement ce marqueur pour que ces épitopes soient reconnus. Ce marqueur HLA-A2 est exprimé chez 45% de la population.

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 le récepteur des cellules T (TCR), ancré 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 néo-épitopes. Les deux familles d'épitopes sont ensuite combinées (ceux fortement liés à HLA-A2 et ceux fortement liés aux récepteurs TCR) pour une réponse T cytotoxique accrue.

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

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

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

6.2.1.2 Tedopi® immunothérapie T spécifique, le principal produit issu de cette technologie en Immuno Oncologie

Tedopi® (code du produit OSE-2101) est une combinaison de 10 néo-épitopes (9 « néo-épitopes » issus de 5 antigènes tumoraux à la fois (TAA) et d'un épitope T helper facilitant la réponse). Ces 5 antigènes tumoraux (CEA, p53, HER-2/neu, MAGE-2 et MAGE-3) ont été sélectionnés car leur présence représente un facteur de mauvais pronostic dans plusieurs types de cancers. 90% des tumeurs invasives expriment au moins un de ces 5 antigènes tumoraux. Les 10 épitopes choisis déclenchent une réponse lymphocytaire T accrue synergique sans immuno-dominance (c'est à dire pas de réponse préférentielle à un ou deux épitopes). Ces fortes réponses spécifiques de cellules T cytotoxiques conduisent le système immunitaire à détruire les cellules tumorales qui expriment HLA-A2 et un des antigènes tumoraux visés.

Tedopi® constituerait une avancée très significative en immuno-oncologie chez des patients HLA-A2 positifs si les résultats observés en phase 2 sont confirmés en phase 3.

L'application clinique la plus avancée de Tedopi® est une étude pivot de Phase 3 mise en place en 2016 en Europe et aux Etats-Unis dans le cancer du poumon « non à petites cellules », NSCLC.

Par ailleurs Tedopi® peut être développé en Phase 2 dans le cancer du poumon en combinaison avec d'autres produits d'immunothérapie ou de thérapie ciblée. Il est également envisagé dans d'autres indications en oncologie (ovaire, colon, prostate, sein, mésothéliome un cancer de la plèvre), toujours chez des patients répondeurs HLA- A2 positifs.

Le mode d'action et l'efficacité et la sécurité de Tedopi® ont été évalués in vitro et in vivo, puis dans 2 essais cliniques de phase 1/2 et un essai clinique de phase 2 mené aux USA dans des cancers à des stades précoces et à des stades avancés métastatiques.

En 2013, ce traitement a obtenu le statut de médicament orphelin aux États-Unis auprès de la FDA chez des patients HLA-A2 positifs atteints d'un cancer du poumon. 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 s'adressant à un groupe de patients répondeurs préalablement identifiés par un test sanguin.

Fin juin 2014, l'ensemble des résultats obtenus et l'essai clinique pivot de Phase 3 prévu ont été présentés aux deux agences réglementaires en Europe et aux États-Unis : l'EMA et la FDA. Le principe du protocole de phase 3 est accepté par les deux agences d'enregistrement aux États-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 synopsis de phase 3 proposé).

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 (néo-épitopes) 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'hyper activation 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 y compris pour le dossier complet de transposition et de fabrication industrielle, avec des méthodes validées nécessaires pour l'essai pivot de phase 3.

En Europe, l'ensemble du dossier a été présenté à 7 pays d'Europe pour entrer en phase 3 et le feu vert pour réaliser la phase 3 été donné en janvier 2015 pour 3 pays, les 4 autres autorisations nationales sont attendues début 2016.

Les trois 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 utilisé 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 standards 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.

Dans cet essai de phase 1 / 2, l'activité effectrice des lymphocytes T issus de patients traités, a été également mesurée dans leur capacité à détruire des cellules tumorales qui leur sont présentées, si ces cellules tumorales présentent les récepteurs requis (résultats ex vivo). A partir de prélèvements sanguins de 3 Patients traités, l'activité effectrice de leurs lymphocytes T est établie significativement vis-à-vis de cellules tumorales humaines qui expriment HLA-A2 versus des tumeurs humaines qui ne l'expriment pas. Les tumeurs étudiées expriment

également un des antigènes tumoraux visés par les épitopes (lignées tumorales humaines fraîches et lignées tumorales humaines de référence de colon ou de sein).

Le schéma et les doses ont été validés dans ces essais de phase 1/2. 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 de traitement

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 (M. Barves et al Journal of Clinical Oncology, 2008).

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%) avec en particulier des réactions inflammatoires.

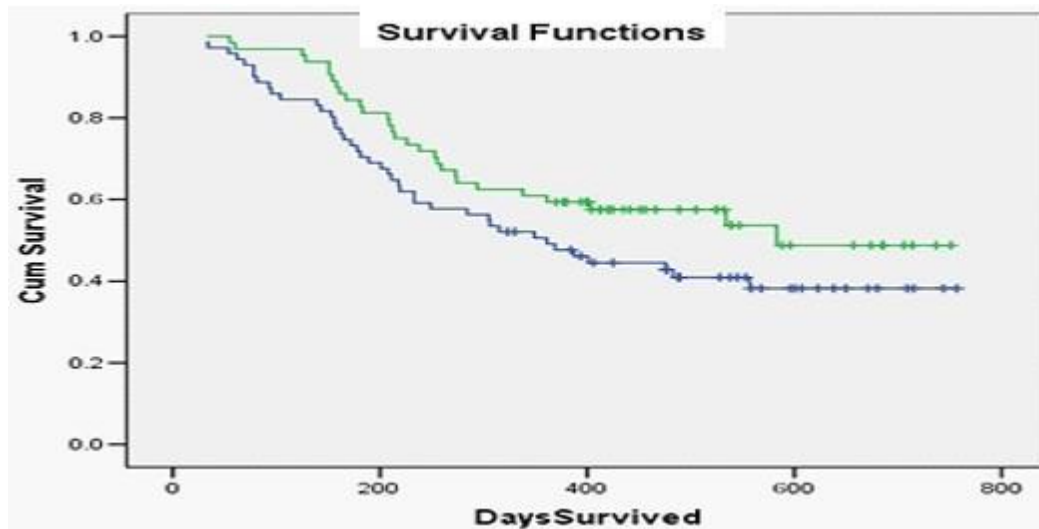
Les caractéristiques de ces 64 patients étaient les suivantes : un âge médian de 64 ans, des patients masculins en majorité pour 55%, les patients caucasiens représentaient 83 % de la population ; les afro- américains 9 % et les patients asiatiques 8 %.

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)

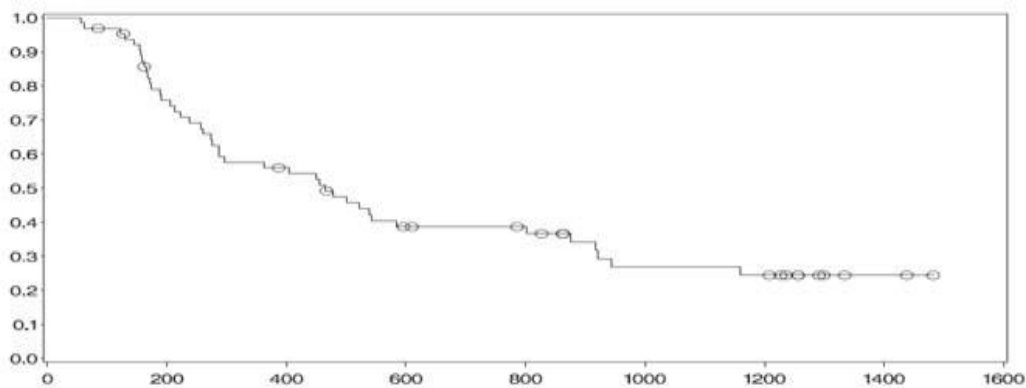
Médiane de survie (jours) : p = 0.086 :

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

Evaluation du temps sans progression :

En parallèle, le temps sans progression pour les patients traités par Tedopi® était estimé en médiane à 9,4 mois, avec 47% des patients toujours sans progression de leur cancer à un an.

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 :

Cet essai de phase 2 mené aux USA a montré une différence de 5 mois de survie en faveur du produit OSE-2101 (17, 3 mois dans le groupe HLA-A2 positif traité par Tedopi® versus 12 mois dans le groupe HLA A2 négatif qui constitue le groupe d'observation parallèle et qui recevait un traitement standard). 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 (Nagata et al 2009, Bulut et al 2009). 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 présente des résultats de survie de 12 mois qui sont plus élevés que ceux constatés avec les traitements enregistrés en deuxième ligne (pour les traitements de chimiothérapie comme pemetrexed et docetaxel la médiane est inférieure 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 (patients traités en 3eme ligne) et 92 % ont reçu au moins une chimiothérapie à base de platine.

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.

Les patients avec un mauvais pronostic particulier entrés dans l'essai de phase 2 ont fait l'objet d'une analyse additionnelle en 2015. Ainsi Ose Pharma a présenté des résultats cliniques et immunologiques de son étude de Phase 2 pour les patients avec métastases cérébrales traités avec Tedopi® lors de la Conférence Mondiale sur le Cancer du Poumon à Denver aux Etats Unis (septembre 2015 International Association for the Study of Lung Cancer). L'inclusion de patients présentant des métastases cérébrales était possible dans l'essai de phase 2. Le pronostic spontané de ces patients est de quelques mois et ce type de métastases est un critère avéré de gravité dans le cancer du poumon.

Une analyse à partir de l'ensemble de la population incluse dans l'essai a permis d'identifier un sous-groupe de 9% des patients avec métastases cérébrales (6 patients sur 64 patients traités par Tedopi®). Ces 6 patients avec un pronostic compromis, car ils ont déjà été lourdement prétraités puisqu'en plus d'une radiothérapie cérébrale ils ont reçus antérieurement entre 1 et 3 lignes différentes de chimiothérapie, l'étude de la survie sous traitement par Tedopi® (OSE 2101) a montré une survie médiane de 13,75 mois avec des extrêmes allant de 7 mois, chez un patient pour lequel le cancer a continué sa progression, jusqu'à une survie

dépassant 41 mois (patient toujours en vie en fin d'étude), ce qui est un résultat particulièrement intéressant pour ce groupe habituellement de mauvais pronostic. Pour 5 de ces 6 patients, l'étude des réponses immunitaires a montré qu'ils avaient effectivement développé une réponse T cytotoxique à au moins 1 épitope et jusqu'à 5 des épitopes testés inclus dans Tedopi®. Un brevet international d'application sur ce domaine clinique a d'ailleurs été déposé en Novembre 2014.

(M. Barve et al JCO 2008 - J. Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abst 8057) (Janus et al 2012) (J. Nemunaitis et al, Denver IASLC 2015).

Traitements actuels en deuxième ligne thérapeutique et choix du comparateur pour la phase 3

Actuellement, les traitements enregistrés en deuxième ligne thérapeutique (après échec d'un premier traitement) sont le docetaxel et le pemetrexed, deux chimiothérapies (et l'erlotinib, une thérapie ciblée). La survie médiane est de 5 à 8 mois pour ces 3 produits et le taux de survie à un an est de 33% (Hanna N 2004 ; Shepherd FA 2005 ; Ciuleanu T 2012 ; Garassino MC 2013). Docetaxel et pemetrexed sont considérés comme traitements de référence en deuxième ligne et ils sont les comparateurs dans l'essai de phase 3 du Tedopi®.

Tout récemment les checkpoints inhibiteurs (CKI) se sont comparés à ces chimiothérapies. Opdivo® un checkpoint inhibiteur ou CKI (nivolumab enregistré en 2015 en deuxième ligne de traitement des cancers NSCLC épidermoïdes) a obtenu une survie médiane de 9 mois (versus une médiane de 6 mois pour le docetaxel dans ce sous-groupe de patients qui a une histologie particulière). Les autres CKI ont également publié une survie médiane qui se situe autour de 11 mois chez les patients avec un cancer épidermoïde ou non épidermoïde en deuxième ligne de traitement (Nivolumab : Brahmer J. and al NEJM 2015 ; Paz-Ares L. et al, J Clin Oncol 33, 2015); (Atezolizumab : Spira A et al J Clin Oncol 33, 2015 - abs 8010) ; (Pembrolizumab, Garon et al NEJM April).

Un échappement à l'un des checkpoints inhibiteurs sera accepté comme un des critères d'inclusion de l'essai de phase 3 du Tedopi® qui prend en compte des patients avec au moins un échec à une première ligne thérapeutique.

L'essai pivot international de phase 3 en cours

L'étude prévoit l'inclusion de 500 patients. L'essai pivot de Phase 3 avec Tedopi® porte sur des patients atteints d'un cancer invasif de stade IIIb ou des patients atteints d'un cancer NSCLC métastatique de stade IV après échec d'au moins une première ligne thérapeutique. Les patients expriment tous le récepteur HLA-A2 (représentant 45% de la population atteinte de NSCLC). C'est un récepteur clé de la réponse cytotoxique et les patients HLA-A2 sont les patients répondeurs au Tedopi®. Tedopi® est comparé aux standards thérapeutiques de chimiothérapie (docetaxel ou pemetrexed tous deux approuvés en deuxième ligne de traitement).

Tedopi® est administré en 2eme ligne de traitement (après échec d'un traitement à base de platine) ou en 3eme ligne de traitement (après échec d'un traitement par checkpoint inhibiteur).

Le critère principal porte sur la survie globale.

Parmi les centres d'excellence, spécialisés dans le cancer du poumon, OSE Pharma travaille, à titre d'exemple, en étroite collaboration avec l'Institut Gustave Roussy en France (Paris), avec l'université médicale en Pologne (Medical University -Gdansk) et avec le Georgetown Lombardi Comprehensive Cancer Center aux Etats-Unis (Washington).

La société a choisi Simbec-Orion, comme organisme de gestion clinique de son essai pivot. Cette société spécialisée en oncologie et partenaire stratégique d'OSE Pharma en charge de la gestion de l'étude, a retenu fin 2015, les 70 centres investigateurs internationaux qui mèneront l'étude multicentrique de phase 3. Ces sites cliniques ont été sélectionnés selon des critères d'excellence dans le domaine du cancer du poumon et sur leur potentiel de recrutement dans cette pathologie en Europe et aux USA.

Les premiers lots cliniques de Tedopi® ont été réalisés par la société sous contrat Baccinex, fin 2015 une société spécialisée dans la production BPF (BPF Bonne pratique de fabrication) de lots cliniques et commerciaux. Ces produits stériles sont utilisés par voie sous-cutanée dans l'essai clinique pivot de Phase 3 dans le cancer du poumon dit « non à petites cellules » (NSCLC, Non Small Cell Lung Cancer).

La société a obtenu en novembre 2015 via une procédure d'harmonisation européenne, l'accord de principe de 7 agences en Europe après présentation et revue de son dossier pharmaceutique, préclinique, clinique et présentation et revue du protocole de phase 3 prévu.

Cet accord en Europe s'est concrétisé au plan national en Janvier 2016 dans 3 premiers pays donnant les 3 accords parallèles des comités d'éthiques nationaux (France, Italie, Tchéquie) permettant l'ouverture de la sélection et du recrutement des patients.

La revue du dossier et l'accord pour initier l'essai aux USA a été obtenu début février 2016 permettant d'accélérer le recrutement prévu de cet essai d'enregistrement sur les territoires européen et américain.

L'inclusion des patients a débuté en février 2016 ; la fin du recrutement des patients est prévue en 2017 pour des résultats attendus fin 2018, si le recrutement, la survie observée et la tolérance du produit répondent aux critères définis dans ce type d'essai.

L'essai nommé « Atalante 1 » est mené à l'international (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02654587>) sous la conduite d'un comité de pilotage co-présidé par deux experts cliniques spécialistes du cancer du poumon : le Docteur Benjamin Besse, Responsable du Comité de Pathologie Thoracique de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) en Europe et, le Professeur Giuseppe Giaccone, professeur d'oncologie médicale et de pharmacologie au sein du « Georgetown Lombardi Comprehensive Cancer Center », à Washington, aux Etats-Unis. Sur les 500 patients à inclure dans l'étude, environ 80 % sont prévus par les centres cliniques européens et 20 % par les centres américains.

OSE Pharma conduit ce développement en interne et assure une externalisation fournie par des organisations internationales sous contrat de fabrication des produits ou de suivi d'essais cliniques bien établies (CRO – « Contract Research Organization », CMO- « Contract manufacturing organization »). La fabrication est externalisée mais dirigée par les experts spécialisés de la société. La société PPL est en charge de la fabrication des principes actifs, située à San Diego, Baccinex intervient pour la formulation stérile finale des 10 peptides située en Suisse. Simbec Orion pour le management de l'essai international est située en Angleterre et est en charge du suivi continu des essais en Europe et aux Etats-Unis.

OSE Pharma détient l'ensemble des droits sur le Tedopi® via un portefeuille de brevets couvrant les épitopes leurs modifications chimiques et leur combinaison avec des épitopes de nature différente dans leur capacité de liaison aux récepteurs de la réponse T (HLA- A2 ou TCR) (voir propriété intellectuelle d'OSE Pharma au chapitre 4.4)

Autres indications envisagées pour Tedopi® :

La société envisage un essai de phase 2 en 2017.

La combinaison de Tedopi® avec un Checkpoint inhibiteur (agissant sur les cibles liées aux Lymphocytes T appelées PD-1 ou PD-L1) dans le cancer du poumon est explorée en priorité.

Le choix définitif de l'indication et du protocole 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 où le besoin médical est fort ;
- Un cancer où le rôle de HLA-A2 dans les défaillances de l'immunosurveillance est établi ;
- Un cancer où 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 permet d'analyser ces critères, de définir cette deuxième priorité et de mettre au point le protocole de phase 2.

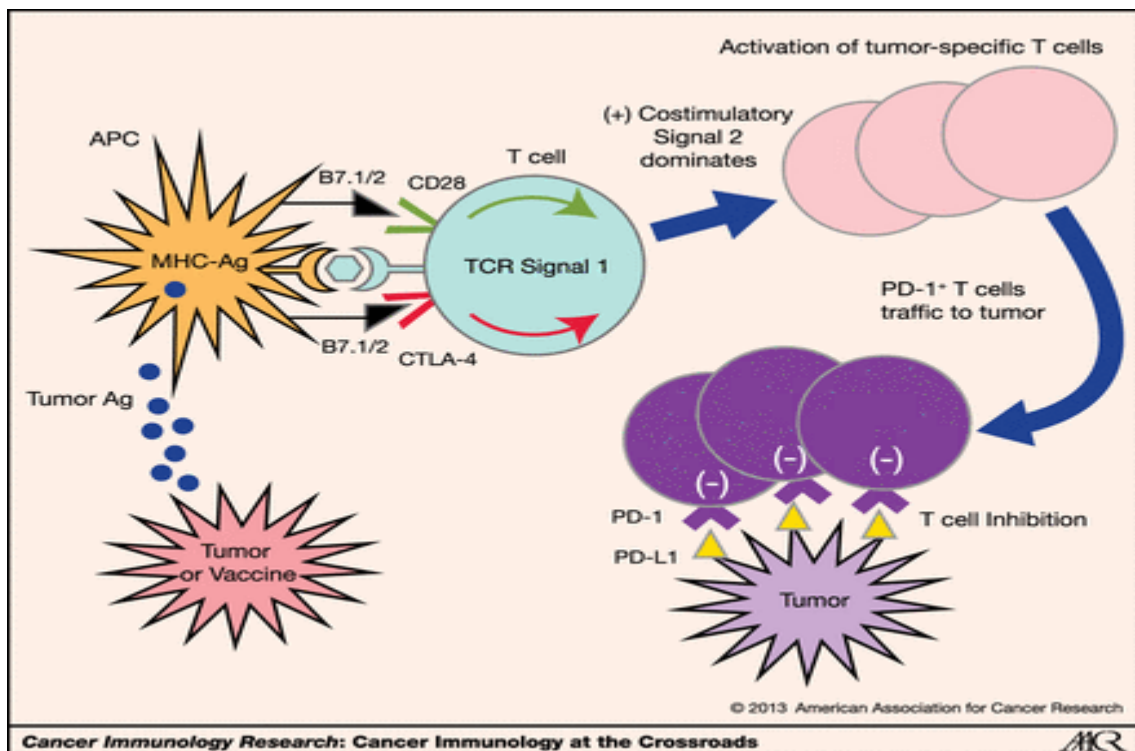
En parallèle la production du produit fini intégrera les traitements nécessaires à cet essai. Il n'est pas prévu de commencer cet essai thérapeutique avant le quatrième trimestre 2016.

Trois exemples sont donnés ci-dessous :

1) La combinaison avec un checkpoint inhibiteur dans le cancer du poumon

Le blocage des checkpoints par des inhibiteurs (CKI) est l'approche la plus avancée de l'immunothérapie des cancers pour activer l'immunité anti-tumorale avec deux produits enregistrés à la fois dans le cancer du poumon (NSCLC) et dans le mélanome (nivolumab et pembrolizumab). Si cette activité clinique est très prometteuse avec une différence de survie observée vis à vis de la chimiothérapie, d'autres stratégies sont attendues pour augmenter les résultats en termes de survie, en temps de survie sans progression, en qualité de vie, en contrôle des réactions auto immunes observées. L'élimination effective d'une tumeur nécessite des mécanismes immunitaires coordonnés impliquant à la fois l'activation des cellules immunitaires effectrices et la suppression des mécanismes suppresseurs. Par conséquent, il y a un fort rationnel pour combiner des « vaccins thérapeutiques agissant spécifiquement sur les T » anti-cancer avec des Checkpoint Inhibiteurs. Pour contrer l'attaque du système immunitaire, les cellules cancéreuses utilisent une grande variété de mécanismes, y compris une faible expression des molécules d'histocompatibilité ou CMH (les récepteurs du CMH s'associent aux peptides pour déclencher une réponse des lymphocytes T), l'expression de molécules inhibitrices de cellules T comme certains membres de la famille de molécules B7 (PD-L1, PD-L2, B7-H3, VISTA).

Les Combinaisons de thérapies spécifiques contre le cancer avec des Checkpoints inhibiteurs non spécifiques ont été testées avec succès en clinique dans certaines tumeurs comme le cancer du pancréas (Le D.T. et al , 2013) , le cancer de la prostate [Jochems C. et al , 2014] et le mélanome [Hodi F.S. et al, 2010] .



(d'après Brahmer J R. et Pardoll D.M. 2013)

Les rôles distincts des checkpoints comme CTLA-4 et PD-1 dans la régulation des cellules effectrices de la réponse T anti-tumorale, sont décrits dans le micro-environnement tumoral par Brahmer J R. et Pardoll D.M. dans le schéma ci-dessus.

Intrication des mécanismes entre immunité spécifique et non spécifique

CMH/ épitope/ TCR : le premier signal d'activation spécifique des lymphocytes T se fait via l'épitope présenté par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH/ MHC en anglais) au récepteur du lymphocytes T (TCR - signal 1). L'interaction entre le TCR et le complexe peptide-CMH doit être prolongée et de forte intensité pour être efficace dans l'activation du lymphocyte T. L'affinité entre le récepteur TCR et le peptide présenté, dans le sillon de la molécule du CMH joue un rôle majeur dans la stabilité de cette liaison. CD28 est le récepteur de co-stimulation majeur exprimé sur les lymphocytes T, il favorise l'activation des cellules T lors de la reconnaissance de l'antigène qui se produit quand la cellule présentatrice de l'antigène (APC) exprime les ligands du CD28 que sont B7-1 et B7-2. La cellule tumorale (ou un vaccin « tumoral » dans le schéma) est source d'antigènes tumoraux qui doivent être traités et présentés sous forme d'épitopes par le complexe majeur d'histocompatibilité CMH pour activer les cellules Lymphocytaires T.

CTLA-4, un frein des lymphocytes T, est exprimé rapidement sur les cellules T dès que l'antigène est reconnu, CTLA-4 se lie aux mêmes ligands (B7.1 /B7.2) que ceux du CD28, mais avec une plus grande affinité, contrebalançant de ce fait les effets de co-stimulation du CD28 sur l'activation des lymphocytes T. L'activation des cellules T spécifiques de la tumeur aboutit à des proliférations des cellules T et à une fonction effectrice, mais aussi à **la surexpression de PD-1**. Dans le microenvironnement de la tumeur, les cellules T exprimant PD-1 pourraient rencontrer les ligands PD-L1, ce qui pourrait les empêcher d'exprimer leur fonction cytotoxique de

mise à mort. La molécule PD-1 («programmed cell death-1») est exprimée après CTLA-4 et est reconnue par deux ligands (PDL-1 et PDL-2).

Aujourd'hui les checkpoints inhibiteurs les plus avancés en clinique visent CTLA4, PD-1, PD-L1 exprimés sur les lymphocytes T.

D'autres acteurs du microenvironnement tumoral sont également impliqués avec la génération d'un microenvironnement tumoral immunosuppresseur comprenant les lymphocytes T régulateurs (appelés Treg identifiés comme CD4+ CD25+ foxp3+) et la différenciation de lignées suppressives d'origine myéloïdes (MDSC) inhibant les T effecteurs (par sécrétion de médiateurs comme TGF beta et l'IL-10). **Les Treg** sont des lymphocytes T exerçant une activité suppressive des réponses immunes T. Les Treg s'accumulent dans la tumeur, empêchant également les fonctions de mise à mort. L'interaction avec leur ligand des molécules CTLA-4, PD-1 et PDL-1 est nécessaire à la fonction suppressive des Treg tandis que les signaux activateurs passant par CD28 inhibent cette fonction suppressive. Les checkpoints inhibiteurs favorisent donc également l'inhibition de l'activité suppressive des Treg. Des **cellules myéloïdes suppressives** peuvent également s'accumuler dans les tumeurs et perturber la fonction des lymphocytes cytotoxiques. Il n'y a pas actuellement de traitement permettant de les éliminer.

2) Le cancer de l'ovaire

Diagnostiqué chez 238 719 femmes par an mondialement (Globocan 2012), c'est le sixième 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 est 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 (Banerjee 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 et al 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 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 IIIC : le cancer s'est étendu au péritoine, sous forme de métastases de plus de deux centimètres 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.

3) 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) et 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 canaux 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 diagnostiquées 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 types 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 le produit Tedopi® :

- 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).
- Les 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+ à un stade avancé (Gamzatova 2006 ; Masucci 2010)
- Les cancers de l'ovaire au stade III-IV ont des anomalies locales du système HLA-A2 (Andersson 2008).

Principales Références liées à Tedopi® et aux traitements actuels du cancer du poumon

1. American Joint Committee on Cancer 7th edition of TNM classification of malignant cancers. Quick reference: Lung cancer staging, Available at <http://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/documents/lungmedium.pdf> as of July 19th, 2015

2. Azzoli, C.G., Temin, S., Aliff, T., Baker, S., Brahmer, J., Johnson, D.H., Laskin, J.L., Masters, G., Milton, D., Nordquist, L., et al.
2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer.
J Clin Oncol 2011;29(28), 3825–31. doi: 10.1200/JCO.2010.34.2774.
3. Barve M, Bender J, Senzer N, Cunningham C, Greco FA, McCune D, Steis R, Khong H, Richards D, Stephenson J, et al.
Induction of immune responses and clinical efficacy in a phase II trial of IDM-2101, a 10-epitope cytotoxic T-lymphocyte vaccine, in metastatic non-small-cell lung cancer.
J Clin Oncol. 2008;26(27):4418–25. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6462.
4. Beebe M, Qin M, Moi M, Wu S, Heiati H, Walker L, Newman M, Fikes J, Ishioka GY. Formulation and characterization of a ten-peptide single-vial vaccine, EP-2101, designed to induce cytotoxic T-lymphocyte responses for cancer immunotherapy.
Hum Vaccin. 2008;4(3):210–8.
5. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudalet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR.
Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer.
N Engl J Med. 2015;373(2):123–35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627.
6. Bulut I, Meral M, Kaynar H, Pirim I, Bilici M, Gorguner M.
Analysis of HLA class I and II alleles regarding to lymph node and distant metastasis in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009;66(2):231–6.
7. Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, Nawrocki S, Ciuleanu TE, Bosquée L, Trigo JM, Spira A, Tremblay L, Nyman J, Ramlau R, Wickart-Johansson G, Ellis P, Gladkov O, Pereira JR, Eberhardt WE, Helwig C, Schröder A, Shepherd FA; START trial team.
Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2014;15(1):59–68. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70510-2.
8. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cienas S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, Johannsdottir HK, Klughammer B, Gonzalez EE.
Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study.
Lancet Oncol. 2012;13(3):300–8. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70385-0.
9. Ford CH, Newman CE, Mackintosh P.
HLA frequency and prognosis in lung cancer.
Br J Cancer. 1981;43(5):610–4.
10. Garassino MC, Martelli O, Broggin M, Farina G, Veronese S, Rulli E, Bianchi F, Bettini A, Longo F, Moscetti L, Tomirotti M, Marabese M, Ganzinelli M, Lauricella C, Labianca R, Floriani I, Giaccone G, Torri V, Scanni A, Marsoni S; TAILOR trialists.
Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial.
Lancet Oncol. 2013;14(10):981–8. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70310-3.
11. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, Park K, Gorbunova V, Kowalyszyn RD, Pikiel J, Czyzewicz G, Orlov SV, Lewanski CR, Thomas M, Bidoli P, Dakhil S, Gans S, Kim JH, Grigorescu A, Karaseva N,

- Reck M, Cappuzzo F, Alexandris E, Sashegyi A, Yurasov S, Pérol M.
Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicenter, double-blind, randomized phase 3 trial.
Lancet. 2014;384(9944):665-73. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60845-X.
12. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Hellmann MD, Hamid O, Goldman JW, Soria JC, Dolled-Filhart M, Rutledge RZ, Zhang J, Lunceford JK, Rangwala R, Lubiniecki GM, Roach C, Emancipator K, Gandhi L; KEYNOTE-001 Investigators.
Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer.
N Engl J Med. 2015;372(21):2018-28. doi: 10.1056/NEJMoa1501824.
 13. Goldberg SH, Gettinger SN, Mahajan A et al.
Activity and safety of pembrolizumab in patients with metastatic non-small cell lung cancer with untreated brain metastasis.
J Clin Oncol 2015; 33 (suppl; abstr 8035)
 14. Gonzalez Marinello GM, Santos ES, Raez LE.
Epidermal growth factor vaccine in non-small-cell lung cancer.
Expert Rev Anticancer Ther. 2012;12(4):439-45. doi: 10.1586/era.12.24.
 15. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA Jr.
Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1589-97.
 16. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015
 17. Iversen TZ, Engell-Noerregaard L, Ellebaek E, Andersen R, Larsen SK, Bjoern J, Zeyher C, Gouttefangeas C, Thomsen BM, Holm B, Thor Straten P, Mellemegaard A, Andersen MH, Svane IM.
Long-lasting disease stabilization in the absence of toxicity in metastatic lung cancer patients vaccinated with an epitope derived from indoleamine 2,3 dioxygenase.
Clin Cancer Res. 2014 Jan 1;20(1):221-32. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1560.
 18. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, Varella-Garcia M, Franklin WA, Aronson SL, Su PF, Shyr Y, Camidge DR, Sequist LV, Glisson BS, Khuri FR, Garon EB, Pao W, Rudin C, Schiller J, Haura EB, Socinski M, Shirai K, Chen H, Giaccone G, Ladanyi M, Kugler K, Minna JD, Bunn PA.
Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA.* 2014;311(19):1998-2006. doi: 10.1001/jama.2014.3741
 19. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, Sebastian M, Neal J, Lu H, Cuillerot JM, Reck M.
Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study.
J Clin Oncol 2012; 30(17): 2046-54. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4032.
 20. Masucci GV, Andersson E, Villabona L, Helgadottir H, Bergfeldt K, Cavallo F, et al. *Survival of the fittest or best adapted: HLA-dependent tumor development.* *J Nucleic Acids Investig [Internet].* 1 mars 2010 [Accessed 23 sept 2013];1(1). Available at: <http://www.pagepress.org/journals/index.php/jnai/article/view/1654>.

21. Nagata Y, Hanagiri T, Mizukami M, Kuroda K, Shigematsu Y, Baba T, Ichiki Y, Yasuda M, So T, Takenoyama M, Sugio K, Nagashima A, Yasumoto K.
Clinical significance of HLA class I alleles on postoperative prognosis of lung cancer patients in Japan. Lung Cancer. 2009;65(1):91-7. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.10.012.
22. Nemunaitis J, Cunningham, C, Bender, J, Ishioka, G, Maples, P, Pappen, B, Stephenson, J, Morse, M, Mills, B, Greco, A, McCune, D, Steis, R, Nugent, F, Khong, HT, Richards, D. Phase II trial of a 10-epitope CTL vaccine, IDM-2101, in metastatic NSCLC patients: Induction of immune responses and clinical efficacy.
International Society for Biological Therapy of Cancer 2007, p 891-2.
23. Nemunaitis J, Nemunaitis M, Senzer N, Snitz P, Bedell C, Kumar P, Pappen B, Maples PB, Shawler D, Fakhrai H. Phase II trial of Belagenpumatucel-L, a TGF-beta2 antisense gene modified allogeneic tumor vaccine in advanced non small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Cancer Gene Ther. 2009;16(8):620-4. doi: 10.1038/cgt.2009.15.*
24. Nemunaitis J. et al, T-cytotoxic specific immunotherapy in NSCLC with brain metastases. P2.01-003 - Abstract 1202 16th world conference on lung cancer, September 2015
25. Novello S, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Griebisch I, Palmer M, Reck M; LUME-Lung 1 Study Group. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-lung 1 trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer. 2015;51(3):317-26. doi: 10.1016/j.ejca.2014.11.015.*
26. Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, Spigel DR, Steins M, Ready N, Quan Man Chow L, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhaufl M, Rodriguez O, Burgio MA, Fayette J, Gettinger SN, Harbison C, Dorange C, Graf Finckenstein F, Brahmer JR.
Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 33; 2015 (suppl; abstr LBA109).
27. Quoix E, Losconzy G, Fogel F et al.
TIME, a phase 2B/3 study evaluating TG4010 in combination with firstline therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Phase 2b results. Ann Oncol 2014; 25: Abstract 1055 PD.
28. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Gann CN, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Novello S; LUME-Lung 1 Study Group.
Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014 ;15(2):143-55. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70586-2.
29. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S; ESMO Guidelines Working Group.
Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii27-39. doi: 10.1093/annonc/mdu199.
30. Rizvi N, Brahmer J, Ou SH et al.
Safety and clinical activity of MEDI4736, an anti-programmed cell death-ligand (PD-L1) antibody in patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl; abstr 8032)
31. Rizvi NA, Garon E, Leighl N et al.
Optimizing PD-L1 as biomarker of response with pembrolizumab as first-line therapy for PD-L1 positive metastatic non-small cell lung cancer: updated data from KEYNOTE-001. J Clin Oncol 2015; 33 (suppl; abstr 8026)

32. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P, Seymour L; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(2):123–32.
33. So T, Takenoyama M, Sugaya M, Yasuda M, Eifuku R, Yoshimatsu T, Osaki T, Yasumoto K. Unfavorable prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma associated with HLA-A2. *Lung Cancer* 2001;32(1):39–46.
34. Spira AI, Park K, Mazières J et al. Efficacy, safety and predictive biomarkers results from a randomized phase II study comparing MPDL3280A vs docetaxel in 2/3L NSCLC (POLAR). *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl; abstr 8010)
35. Travis WD, Brambilla E, Noguchi, M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011; 6(2): 244–285. doi:10.1097/JTO.0b013e318206a221
36. Vansteenkiste JF, Cho B, Vanakesa T, De Pas T, Zielinski M, Kim MS, Jassem J, Yoshimura M, Dahabreh J, Nakayama H, Havel L, Kondo H, Mitsudomi T, Zarogoulidis K, Gladkov KA, Spiessens B, Brichard Y, Debruyne C, Therasse P, Altorki NK. MAGRIT, a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III study to assess the efficacy of the recmage-a3 + as15 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected mage-a3-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2014;25(suppl_4): iv409-iv416. doi: 10.1093/annonc/mdu347.
37. Yadav M. et al, Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing. *Nature* vol 515, Nov 2 0 1 4
38. Yamaguchi Y, Yamaue H, Okusaka T, Okuno K, Suzuki H, Fujioka T, Otsu A, Ohashi Y, Shimazawa R, Nishio K, Furuse J, Minami H, Tsunoda T, Hayashi Y, Nakamura Y. Guidance for Peptide Vaccines for the Treatment of Cancer, The Japanese Society for Biological Therapy. Guidance for peptide vaccines for the treatment of cancer. *Cancer Sci*. 2014;105(7):924–31. doi: 10.1111/cas.12443.

6.2.1.3 FR104 conçu pour les transplantations et les maladies auto immunes

Normalement, le système immunitaire défend l'organisme vis-à-vis d'agressions extérieures et tolère ses propres constituants. Une maladie auto-immune survient quand les mécanismes de tolérance au soi deviennent défaillants, permettant aux lymphocytes auto-réactifs d'attaquer les constituants de l'organisme. Le système immunitaire devient alors pathogène et induit des lésions tissulaires ou cellulaires. Ces maladies évoluent de façon chronique tout au long de la vie, avec des phases de poussées et de rémissions. Des signaux de co-stimulation sont nécessaires pour que l'activation néfaste du lymphocyte T se poursuive. Bloquer ces signaux de co-stimulation et une nouvelle voie thérapeutique dans laquelle le FR104 s'inscrit.

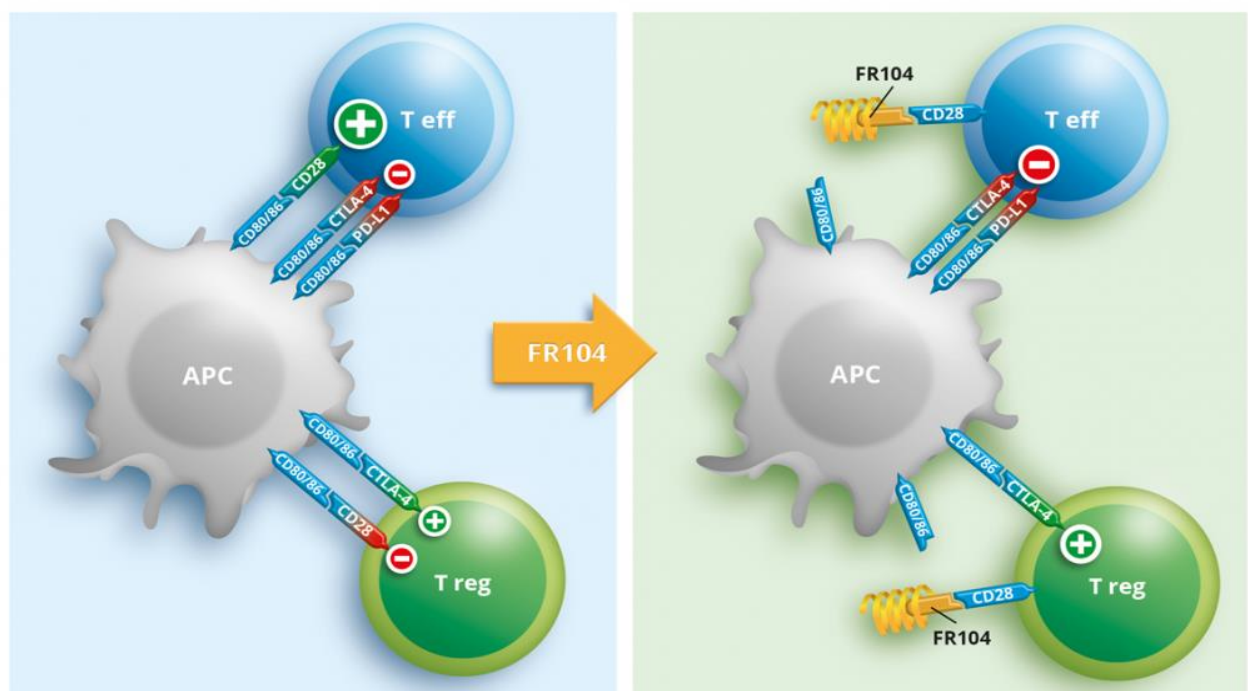
Dans la transplantation et la greffe, le système immunitaire cherche à éliminer ce qu'il considère comme étranger. Dans la greffe de moelle, les cellules immunocompétentes contenues dans le greffon sont capables de reconnaître comme étrangers les alloantigènes de l'hôte et de les rejeter. Il s'agit de la maladie du greffon contre l'hôte ou GVHD (Graft Versus Host Disease). L'alloréactivité (c'est-à-dire les antigènes provenant d'un

individu de la même espèce mais dont la structure génétique et tissulaire est différente) reste un obstacle majeur aux transplantations d'organes et de tissus puisque les rejets immunologiques aboutissent à la perte du greffon relativement rapide sans traitement immunosuppresseur. Les lymphocytes alloréactifs sont au cœur de ces rejets et développent de réponses immunes de forte intensité que l'on cherche à bloquer.

La cible : La liaison de CD28 exprimée à la surface d'un lymphocyte avec ses ligands B7-1 (aussi appelé CD80) ou B7-2 (aussi appelé CD86) exprimés à la surface d'une cellule présentatrice d'antigène fournit au lymphocyte T un signal nécessaire à son activation complète, c'est un signal de co-stimulation. Les signaux de co-stimulation régulent les réponses lymphocytaires. L'action pharmacologique sur ce signal de co-stimulation représente donc une voie thérapeutique nouvelle pour moduler des réponses immunes, ici pour combattre les réactions auto-immunes en diminuant les réponses immunes indésirables, et pour éviter le rejet de greffe.

Le produit : FR104 est un fragment d'anticorps monoclonal, choisi et optimisé pour être un antagoniste spécifique de CD28. CD28 est un élément central dans la voie de signalisation des lymphocytes T. En effet, FR104 bloque de manière ciblée la fonction de destruction des lymphocytes T effecteurs, mais il ne bloque pas la fonction de régulation des lymphocytes T régulateurs, favorisant ainsi l'immunotolérance recherchée dans les maladies auto immunes et dans la transplantation.

FR104 est un fragment d'anticorps monoclonal anti-CD28 monovalent humanisé et pégylé.



FR104 est un anticorps monoclonal anti-CD28, c'est un fragment humanisé Fab monovalent hétérodimérique et il est pégylé.

Il neutralise l'interaction du CD28 avec ses ligands CD80 et CD86 (et également CD275/ICOS-L). FR104 est actuellement en fin de développement clinique de phase 1 pour des applications prévues dans la polyarthrite

rhumatoïde et la transplantation. Du fait de sa forme monovalente, FR104 **bloque les interactions CD28-CD80/86 sans activer les lymphocytes T**¹⁶ (voir Figure ci-dessus).

Contrairement aux antagonistes de CD80/86, FR104 n'empêche pas l'activité régulatrice puissante que produisent les interactions CTLA4-CD80/86. Ces interactions, sont essentielles pour l'activité suppressive des cellules lymphocytaires T régulatrices (Treg)¹. FR104 renforce donc l'activité suppressive dépendant de CTLA4 tout en inhibant les cellules effectrices T (Teff)¹⁵. FR104 est un produit pégylé bi-branché, il s'agit d'une modification chimique amplifiant sa pharmacocinétique pour une présence accrue du produit au niveau sanguin, cet ajout se fait sur son extrémité C terminale (cysteine C-terminale²). Le produit ainsi pégylé induit un taux sanguin stable dans le temps, du fait de cette modification chimique.

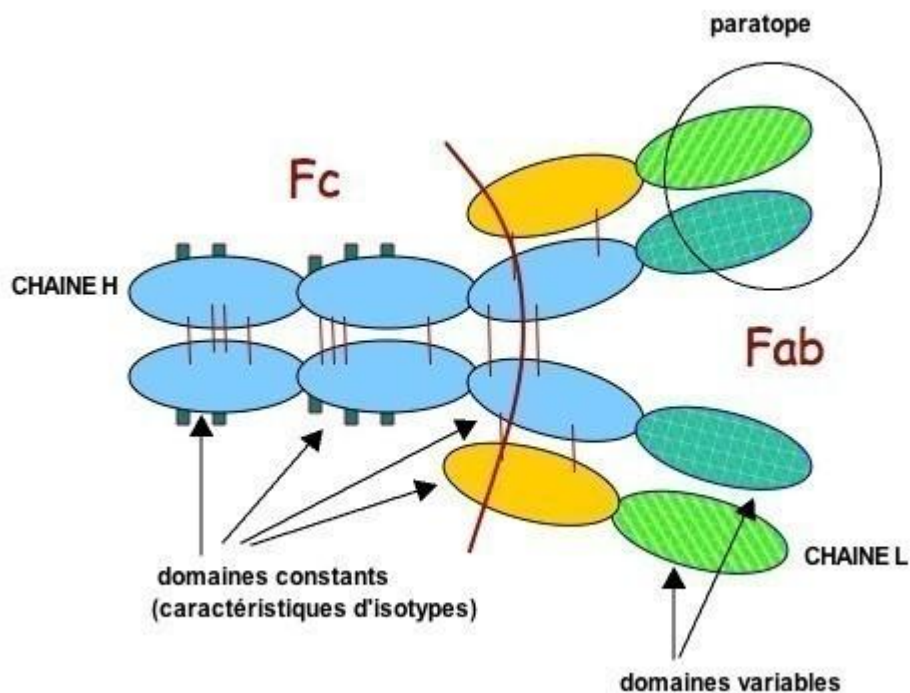


Schéma général descriptif d'un anticorps avec un fragment Fc et deux fragments Fab

Résultats cliniques et prochaines étapes

Un premier essai de phase 1a est en cours de finalisation pour le FR104. Un statut de phase 2 est obtenu par un produit après la fin de la phase 1. La phase 1 peut se découper en phase 1a étudiant la tolérance, la pharmacocinétique (présence du produit sur sa cible ou dans le sang) et la pharmacodynamie (effet pharmacologique du produit en fonction d'une dose précise) chez le volontaire sain. Le produit peut ensuite être étudié en phase 1b (tolérance, pharmacocinétique, pharmacodynamie étudiée cette fois chez les patients atteints de la pathologie indiquée pour le produit). La suite du programme clinique entre alors en phase 2.

Pour le premier essai de phase 1a en cours, la fin de phase 1a est attendue fin mai / début juin 2016.

Les résultats préliminaires de l'essai sont positifs (tolérance, pharmacocinétique cohérente avec les doses administrées du produit, et premiers signaux de réponse observés en pharmacodynamie).

Ces éléments permettront soit de passer en phase 1b chez le patient soit de passer en phase 2 chez des patients pour rechercher une efficacité liée à une dose.

Le rapport d'étude de phase 1a signe la fin de ce premier essai FR104, il est en cours de finalisation et est attendu pour fin mai / début juin. Par contrat, la société Janssen Biotech (groupe Johnson et Johnson) doit se prononcer pour lever l'option de licence, environ dans les 3 mois qui suivent la fin de l'essai de phase 1a (après réception du rapport final). Selon les prévisions du management, la levée d'option serait attendue au cours du deuxième semestre 2016.

Les conclusions définitives de l'essai de phase 1a et les résultats appartiennent à Janssen Biotech et seront publiés ultérieurement.

Dans le cas de la levée d'option, la suite du développement clinique envisagée par le groupe Janssen Biotech pour poursuivre les essais cliniques en 2016 / 2017 sera tout d'abord une phase 1b (tolérance pharmacocinétique et pharmacodynamie) chez les patients puis une phase 2. La première pathologie envisagée pour le FR104 est la polyarthrite rhumatoïde.

Mécanisme d'action établi in vitro

- FR104 inhibe sélectivement les interactions CD28-CD80/86 et celles du CD28-CD275
- Il inhibe la prolifération des cellules T et la synthèse de cytokines (Interféron gamma, interleukine -2)
- Il inhibe les réponses de cellules T effectrices particulières (cellules T effectrices mémoires)
- Il induit une réponse des cellules T régulatrices dépendantes du CTLA-4 aboutissant à une activité T suppressive
- Il n'induit pas d'activation spontanée des cellules T dépendantes du CD28

Preuves de concept confirmées dans de nombreux modèles pertinents in vivo

Dans des **modèles de transplantation** réalisés *in vivo* (greffe de cœur³⁻⁵, de foie⁶ et de rein^{1,7,8}), les antagonistes de CD28 agissent en synergie avec d'autres produits (des anticorps monoclonaux et des inhibiteurs de la calcineurine (CNI). Cette classe de médicaments CNI est un des traitements de référence avec la cyclosporine comme chef de file, souvent associée aux corticoïdes. L'allo réactivité ou le rejet de la greffe est inhibé par le FR104, des cellules T régulatrices sont induites à la fois en périphérie et dans le greffon permettant des résultats de greffe probants observés à long terme. FR104 associé à des inhibiteurs de la calcineurine (CNI sans corticoïdes ajoutés ; ou des CNI à faible dose), est capable de prévenir le rejet de la greffe, d'inhiber le développement d'allo anticorps et de prolonger la survie de la greffe¹³ à long terme.

D'autres modèles **de pathologies auto-immunes** réalisés *in vivo* ont démontré clairement l'efficacité du FR104 [encéphalomyélite¹⁴, polyarthrite rhumatoïde (Vierboom et al, 2016), uvéites¹⁰ psoriasis¹¹].

Ils ont confirmé le potentiel thérapeutique très important de cet anticorps monoclonal anti-CD28.

Le programme Européen FP7-HEALTH-2011 a permis de soutenir le développement préclinique du FR104 dans des maladies auto immunes T dépendantes (programme appelé TRIAD : « Tolerance Restoration In Autoimmune Diseases »).

Les atouts principaux du FR104, un des premiers produits de cette classe, portent sur les points suivants :

- **Il s'agit d'un immunomodulateur antagoniste du CD28**
- La sélection et l'optimisation brevetée apportée sur ce produit est essentielle pour son efficacité et sa sécurité avec le choix de développement d'un fragment monovalent (**Fab'**).
- Le processus d'humanisation et de pégylation associés, amplifiant ses propriétés de pharmacocinétique contribuent également à une meilleure efficacité et une tolérance satisfaisante.
- Il entraîne une diminution des cellules T effectrices jouant un rôle direct dans la pathologie des maladies auto immunes.
- Il entraîne une action synergique avec les cellules T régulatrices suppressives.
- Il s'appuie sur un portefeuille de brevets solide.

Produits en développement dans le domaine direct du FR104 :

FR104 : est un *anticorps antagoniste* monovalent au format Fab, dirigé contre la molécule de co-stimulation CD28, pour un effet inhibant les réponses de cellules T effectrices et induisant des cellules T régulatrices (via le CTLA-4) aboutissant à une activité T suppressive.

Lulizumab Pegol (BMS-931699) cible les cellules T et le CD28. Ce produit est étudié par la société BMS dans une étude de phase 2 (essai NCT02265744) évaluant l'innocuité et l'efficacité de lulizumab versus placebo dans le traitement d'une maladie auto immune, le lupus érythémateux disséminé.

TGN1412 (CD28-Superagonist développé par TeGenero devenu TAB08 theraluzumab développé par TheraMAB) cible aussi CD28 mais est différent dans son mécanisme d'action. C'est est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur CD28 des cellules T du système immunitaire, mais il possède une activité de "superagoniste" avec une activation des cellules T indépendante du TCR et un relargage massif de cytokines pro-inflammatoires. Les essais cliniques de phase 1 du TGN1412 ont été arrêtés en mars 2006 après l'induction de réactions inflammatoires sévères dans la première étude chez l'homme à Londres. Le médicament a été repris et rebaptisé TAB08 theraluzumab par la société de biotechnologie russe TheraMAB qui a mené des essais de phase 1 avec une dose beaucoup plus faible (0,1%) que celles utilisées dans l'étude de Londres, et cette société a annoncé une étude de phase 2 en 2014.

Références FR104

1. Poirier, N. et al, *Science Translational Medicine*, (2010)
2. Chapman, A. P. et al, *Nat Biotechnol* 17, (1999).
3. Dong, V. M. et al, *Transplantation* 73, (2002).
4. Dugast, A. S. et al, *J Immunol* 180, (2008).
5. Jang, M. S., et al, *Transplantation* 85, (2008).
6. Urakami, H., et al, *Transplant Proc* 38, (2006).
7. Laskowski, I. A. et al, *J Am SocNephrol* 13 (2002).
8. Haspot, F., et al, *Am J Transplant* 5, (2005).
9. Perrin, P. J., et al, *J Immunol* 163, (1999).
10. Silver, P. B., et al, *J Immunol* 165, (2000).
11. Raychaudhuri, S. P., et al, *J Invest Dermatol* 128, (2008).
12. Zhang, T., et al, *World Transplantation Congress, Boston*, (2006)
13. Poirier, N. et al, *Am. J. Transplant.* (2015)
14. Haanstra, K.G. et al, *J.Immunol*, 194 (2015)

15. Vierboom M. et al, *Clin Exp Immunol*, (2016)

16. Mary C, et al. *MAbs*. 2013;5(1):47-55.

6.2.1.4 Effi-7 conçu pour les transplantations et les maladies auto immunes

L'interleukine 7 est une interleukine impliquée dans la survie, le développement et l'homéostasie des cellules T. La multiplication des lymphocytes T nécessite la présence d'interleukine 7.

Remarque : l'homéostasie est la capacité d'un système à maintenir son équilibre, quelles que soient les contraintes externes.

La cible : le récepteur de l'interleukine 7 est composé de deux sous-unités, la chaîne alpha (ou CD127) et la chaîne gamma (ou CD132), qui est commune à d'autres récepteurs interleukines (récepteur de l'IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15). Une mutation sur la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine 7 conduit à une immunodéficience. Le blocage du récepteur de l'interleukine 7 représente donc une cible thérapeutique permettant de multiples applications en particulier dans des maladies auto immunes. Cette cytokine se différencie de l'IL-2 et IL-15, car sa présence est nécessaire et cruciale pour la génération et la maintenance des lymphocytes T mémoire, ainsi que pour les cellules sécrétant les IL-17 (des cellules T helper particulières). Par conséquent, l'IL-7 est considéré comme le "carburant" des réponses T pathogènes liées aux maladies auto-immunes et aux maladies inflammatoires chroniques (2) (Dooms, H. et al. 2013). Presque tous les lymphocytes T expriment l'IL-7R, avec une exception de taille pour les cellules T régulatrices (Treg) (3–5) (Michel, L. et al. 2008 ; Powell, N. et al. 2012), cette approche thérapeutique constitue une opportunité pour cibler sélectivement les T effecteurs (T eff) tout en épargnant les T régulateurs.

Le produit : Effi-7 est un anticorps monoclonal humanisé contre CD127, la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-7 (IL-7R). Effi-7 présente un nouveau mécanisme d'action : comme il bloque à la fois l'interleukine 7 et la formation de complexes alpha/gamma, il induit un effet antagoniste puissant se traduisant par un meilleur contrôle des cellules T.

Effi-7 freine et bloque la voie de l'IL-7, cette interleukine joue un rôle important dans la physiopathologie des maladies auto-immunes telles que la colite ulcéreuse et également certains cancers hématologiques tels que les leucémies aiguës lymphoblastiques T (LAL-T) qui sont les premières pathologies ciblées dans le programme subventionné appelé EFFIMAB permettant de poursuivre le développement jusqu'à la phase 2 clinique incluse.

Preuves de concept confirmées dans des modèles pertinents in vitro et in vivo

Effi-7 a démontré son efficacité dans des modèles précliniques d'inflammation médiée par des cellules T, avec un effet immédiat et à long terme, ce qui lui confère un mécanisme d'action très original.

Cette stratégie, différente de médicaments anti-inflammatoires classiques ou plus récents utilisés en clinique, a démontré son efficacité dans plusieurs modèles précliniques pour rétablir l'équilibre immunitaire altéré dans des maladies inflammatoires de l'intestin, (6–13) (Powell, N. et al 2012 ; Yamazaki, M. et al 2003), le diabète de type 1, (14-15), la sclérose en plaques, (16-17), la polyarthrite rhumatoïde (18–21).

Cette stratégie de blocage de l'IL7 permet de promouvoir la tolérance immunitaire dans les allo - transplantations comme l'a démontré le groupe de Jean-Paul Souillou (22) en collaboration avec Effimune en 2014.

Les preuves de concept précliniques puis le passage en clinique représente l'objectif principal du projet de EFFIMAB, programme pluridisciplinaire ou Effimune est le chef de file avec d'autres partenaires privés et académiques. Ce programme de consortium de 20M€ est financé par la banque publique d'investissement française (Bpifrance) dans le cadre d'un programme « Innovation Stratégique Industrielle » (ISI) et permet de couvrir une partie importante des dépenses sur ce programme.

Produits en développement dans le domaine direct d'Effi-7 :

Effi-7 : un anticorps monoclonal humanisé (IgG4), dirigé contre le récepteur alpha de l'IL7 (CD127). La caractéristique majeure de cet anticorps est qu'il reconnaît un épitope identifié et breveté du récepteur lui conférant la propriété particulière de ne pas induire l'internalisation du récepteur tout en bloquant la liaison de l'IL7 à son récepteur. Cet élément lui permet de bloquer la prolifération des cellules T effectrices sans impact sur les cellules T régulatrices. Cette caractéristique de non- internalisation du récepteur est un point très différentiant par rapport aux autres compétiteurs en particulier vis à vis des deux autres produits présents dans le domaine de l'IL7 décrits ci- dessous.

GSK2618960 est un anticorps monoclonal (IgG1) visant l'IL7 Récepteur alpha et internalisant le récepteur. Des essais cliniques de phase 1 ont été développés par la société GSK chez des volontaires (NCT02293161, essai en cours) et chez des patients souffrant de la Sclérose en plaque (NCT01808482). Cet essai NCT01808482 a été interrompu en juin 2013 (après une fraude avérée sur les données liées à une équipe de recherche située à Shanghai).

PF-06342674 est un anticorps monoclonal (IgG1) visant l'IL7 Récepteur alpha et internalisant le récepteur PF-06342674 est actuellement en essai clinique de phase 1 dans le diabète essai NCT02038764. Un essai précédent NCT02045732 en Phase 1b d'essai Clinique dans la Sclérose en plaque s'est terminé en avril 2015 pour des décisions stratégiques d'entreprise.

Références

1. Schluns, K. S. & Lefrançois, L. Cytokine control of memory T-cell development and survival. *Nat Rev Immunol* 3, 269–279 (2003).
2. Dooms, H. Interleukin-7: Fuel for the autoimmune attack. *J. Autoimmun.* 45, 40–48 (2013).
3. Liu, W. et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. *J. Exp. Med.* 203, 1701–1711 (2006).
4. Michel, L. et al. Patients with relapsing-remitting multiple sclerosis have normal Treg function when cells expressing IL-7 receptor alpha-chain are excluded from the analysis. *J. Clin. Invest.* 118, 3411–3419 (2008).
5. Seddiki, N. et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J. Exp. Med.* 203, 1693–1700 (2006).
6. Powell, N. et al. The transcription factor T-bet regulates intestinal inflammation mediated by interleukin-7 receptor+ innate lymphoid cells. *Immunity* 37, 674–684 (2012).
7. Shinohara, T. et al. Upregulated IL-7 receptor α expression on colitogenic memory CD4+ T cells may participate in the development and persistence of chronic colitis. *J. Immunol.* 186, 2623–2632 (2011).
8. Totsuka, T. et al. IL-7 is essential for the development and the persistence of chronic colitis. *J. Immunol.* 178, 4737–4748 (2007).
9. Watanabe, M. et al. Interleukin 7 transgenic mice develop chronic colitis with decreased interleukin 7 protein accumulation in the colonic mucosa. *J. Exp. Med.* 187, 389–402 (1998).

10. Watanabe, M. et al. The serum factor from patients with ulcerative colitis that induces T cell proliferation in the mouse thymus is interleukin-7. *J. Clin. Immunol.* 17, 282–292 (1997).
11. Watanabe, M. et al. Interleukin 7 is produced by human intestinal epithelial cells and regulates the proliferation of intestinal mucosal lymphocytes. *J. Clin. Invest.* 95, 2945–2953 (1995).
12. Willis, C. R. et al. Interleukin-7 receptor blockade suppresses adaptive and innate inflammatory responses in experimental colitis. *J Inflamm (Lond)* 9, 39 (2012).
13. Yamazaki, M. et al. Mucosal T cells expressing high levels of IL-7 receptor are potential targets for treatment of chronic colitis. *J. Immunol.* 171, 1556–1563 (2003).
14. Lee, L.-F. et al. Anti-IL-7 receptor- α reverses established type 1 diabetes in nonobese diabetic mice by modulating effector T-cell function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2012). doi:10.1073/pnas.1203795109
15. Penaranda, C. et al. IL-7 receptor blockade reverses autoimmune diabetes by promoting inhibition of effector/memory T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2012). doi:10.1073/pnas.1203692109
16. Lee, L.-F. et al. IL-7 promotes T(H)1 development and serum IL-7 predicts clinical response to interferon- β in multiple sclerosis. *Sci Transl Med* 3, 93ra68 (2011).
17. Liu, X. et al. Crucial role of interleukin-7 in T helper type 17 survival and expansion in autoimmune disease. *Nat. Med.* 16, 191–197 (2010).
18. Hartgring, S. A. Y. et al. Blockade of the interleukin-7 receptor inhibits collagen-induced arthritis and is associated with reduction of T cell activity and proinflammatory mediators. *Arthritis Rheum.* 62, 2716–2725 (2010).
19. Hartgring, S. A. Y. et al. Elevated expression of interleukin-7 receptor in inflamed joints mediates interleukin-7-induced immune activation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 60, 2595–2605 (2009).
20. Hartgring, S. A. Y., Bijlsma, J. W. J., Lafeber, F. P. J. G. & van Roon, J. A. G. Interleukin-7 induced immunopathology in arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 65 Suppl 3, iii69–74 (2006).
21. Van Roon, J. A. G. et al. Persistence of interleukin 7 activity and levels on tumour necrosis factor alpha blockade in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 66, 664–669 (2007).
22. Mai, H.-L. et al. IL-7 receptor blockade following T cell depletion promotes long-term allograft survival. *J. Clin. Invest.* 124, 1723–1733 (2014).

6.2.1.5 Effi-DEM conçu pour l'immuno-oncologie

La génération d'un microenvironnement tumoral immunosuppresseur est observée régulièrement dans la progression du cancer et implique plusieurs lignées cellulaires avec des fonctions suppressives. Les lymphocytes T régulateurs (appelés Treg) exercent une activité suppressive, la première génération de checkpoint inhibiteurs agit sur ces cellules T régulatrices ou Treg (via les ligands des molécules CTLA-4, PD-1 et PDL-1). En parallèle on observe la différenciation de lignées cellulaires suppressives d'origine myéloïdes (appelées MDSC) inhibant les fonctions des lymphocytes T effecteurs (par sécrétion de médiateurs comme TGF beta et l'IL-10). Ces cellules myéloïdes MDSC sont observées massivement dans le microenvironnement tumoral. En parallèle les macrophages associés aux tumeurs (TAM) s'accumulent également localement avec des fonctions suppressives favorisant la croissance tumorale.

Il n'y a pas actuellement de traitement permettant de réduire ou éliminer ces cellules myéloïdes suppressives ou ces macrophages associés aux tumeurs. Une deuxième génération de checkpoint inhibiteurs peut voir le jour en agissant sur ces nouvelles cibles cellulaires immunitaires suppressives.

La cible : Le produit Effi-DEM est un checkpoint inhibiteur, le récepteur (le checkpoint précis s'appelle SIRP alpha) choisi et l'optimisation réalisée sur ce produit font l'objet de deux brevets déposés par Effimune, dont le premier sera publié le 24 avril 2016.

Mécanisme d'action :

C'est un anticorps monoclonal : **un checkpoint inhibiteur de nouvelle génération**, il bloque de manière ciblée une fonction des cellules suppressives myéloïdes/monocytes/macrophages associées à la tumeur (TAM), ces cellules suppressives sont très nombreuses dans le microenvironnement tumoral et de mauvais pronostic dans des cancers agressifs car favorisant la croissance tumorale (Chanmee T et al cancers 2014).

Effi-DEM bloque SIRP alpha (Signal Regulatory Protein α) un récepteur fortement exprimé par les cellules myéloïdes et les cellules macrophagiques suppressives. Effi-DEM restaure les fonctions effectrices de ces cellules suppressives, cette activité favorise la restauration de l'immuno-surveillance (Hanna R.N. et al ; Science 2015). Il s'inscrit également dans la combinaison aux autres thérapies immunologiques en particulier les checkpoints inhibiteurs agissant sur les Lymphocytes T, à titre d'exemple ceux visant l'axe PD-1 / PD-L1 ou les produits entraînant une stimulation du système immunitaire.

Ce produit innovant s'inscrit dans la transformation des cellules décrites comme « TAM » macrophages associées à la tumeur et des cellules myéloïdes suppressives « MDSC » pour bloquer ces cellules à mauvais pronostic et les transformer en cellules de bon pronostic.

Preuves de concept obtenues dans des modèles in vivo

Elles ont été obtenues dans des modèles de cancer agressifs comme le cancer primitif du foie (HCC « Hepato Cell Carcinoma »), le mélanome et le cancer du sein. Ces expériences ont confirmé un effet thérapeutique lorsqu'Effi-DEM est utilisé en monothérapie ou en combinaison thérapeutique soit avec un autre Checkpoint inhibiteur soit avec un stimulateur du système immunitaire, et qui peut être durable. L'effet thérapeutique est qualifié de durable car il n'a pas été possible de ré-implanter une tumeur chez les animaux traités par Effi-DEM, qui avaient développé une immunisation anti-tumorale. Le traitement par Effi-DEM en monothérapie et également en combinaison avec d'autres traitements d'immunothérapie induit une action anti-tumorale puissante et durable.

Les maladies pour lesquelles Effi-DEM pourrait être développé concernent tous les cancers où les cellules TAM et les MDSC sont impliquées. Ces cellules TAM (TAM "tumor-associated macrophages") ou MDSC (MDSC « myeloid-derived suppressive cells ») sont des cellules clés de la progression de cancers inflammatoires. Les cytokines secrétées par ces cellules suppressives favorisent ce climat (IL-10, IL-1 β , TGF β). Les cancers liés à une inflammation chronique (cancer primitif du foie/ cancer du côlon, pourraient être à titre d'exemple, des cancers d'intérêt pour une stratégie de ce type (Zamarron B.F. et 2011) (Mallmann MR et al. 2012).

6.2.1.6 une plateforme R&D avec des candidats porteurs

D'autres cibles et produits sont actuellement identifiées et sont et seront protégés par des brevets au sein de la nouvelle société résultante. Ils feront l'objet d'informations plus précises en fonction d'étapes franchies au cours du développement

Des produits visant des marqueurs d'intérêt dans le monde de l'inflammation ou de l'immuno-oncologie utilisant une technologie d'anticorps monoclonaux ou d'anticorps bispécifiques.

A titre d'exemple MP196 est un anticorps monoclonal visant sélectivement l'interleukine 23 (anti-IL23/p19). L'interleukine 23 (IL-23) intervient dans des maladies auto-immunes et en particulier dans la physiopathologie des spondylarthrites (SpA) et dans d'autres pathologies auto-immunes. L'IL-23 est une cytokine hétérodimérique formée de 2 sous-unités, 1 sous-unité p40 commune à l'IL-12 et à l'IL-23, et 1 sous-unité p19

spécifique de l'IL-23. La source principale de cette cytokine est représentée par les cellules dendritiques, les cellules présentatrice d'antigène (CPA) et les macrophages.

Les droits de propriété intellectuelle des projets d'Effimune sont présentés au chapitre 11.1 du présent Document de référence.

6.2.1.7 Le produit OSE-1101 dans la mucoviscidose

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 l'instant la nouvelle société reste focalisée sur l'immunothérapie. La nouvelle entité envisage d'étudier ce produit chimique dans des modèles d'inflammation chronique plus intégrés existant par exemple dans la nouvelle plateforme de Nantes/Effimune avant de proposer une avancée en clinique dans le domaine de la mucoviscidose.

6.2.2 Les pathologies ciblées, les traitements et les marchés de la nouvelle entité

Agir sur les cellules activatrices ou sur les cellules suppressives via des récepteurs clés pour stimuler ou inhiber la réponse immune peut toucher plusieurs axes thérapeutiques.

Trois domaines sont passés en revue : l'immuno-oncologie, les maladies auto-immunes et la transplantation. Bien qu'apparemment distinctes, ces pathologies font intervenir des cellules clés : cellules effectrices et régulatrices jouant un rôle en oncologie, dans les maladies auto-immunes et dans le rejet de greffes.

6.2.2.1 L'Immuno-oncologie

Les cancers visés et leurs principaux traitements

- *L'épidémiologie du cancer du poumon*

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.

- *Les traitements du cancer du poumon*

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 métastasés.

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 ont été essentiellement utilisés dans la prise en charge des cancers bronchiques : la chirurgie, la radiothérapie et des traitements médicaux (chimiothérapie et thérapies ciblées). L'immunothérapie devient une réalité clinique avec les CKI ayant démontré une efficacité supérieure à la

chimiothérapie dans certains sous types de cancers, ces éléments ont été considérés à l'ASCO 2015 comme une révolution thérapeutique.

En général, la chimiothérapie du cancer du poumon consiste en des séances de perfusion intraveineuse (les « cures ») espacées d'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. Les principaux produits sont cisplatine, carboplatine, paclitaxel (Taxol®), Albumine liée au paclitaxel (nab-paclitaxel, Abraxane®), docetaxel (Taxotere®), gemcitabine (Gemzar®), vinorelbine (Navelbine®), irinotecan (Camptosar®), etoposide (VP-16®), vinblastine, pemetrexed (Alimta®).

Parmi les traitements associés à la chimiothérapie on trouve des traitements de type anti-angiogéniques agissant sur les vaisseaux. Le Vargatef® (nintedanib; Boehringer Ingelheim) associé à une chimiothérapie (le docetaxel) est un traitement anti-angiogénique, c'est à dire bloquant des récepteurs angiokinas comme le VEGF, le FGF, PDGF, exprimés sur les vaisseaux irrigant la tumeur). 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), des effets secondaires de type hémorragiques ont été décrits.

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 (Tarceva®), le gefitinib (Iressa®), l'afatinib (Gefitinib®), l'osimertinib (Tagrisso®). Ils inhibent une enzyme, indispensable à de nombreux récepteurs des membranes des cellules. S'ajoute également le necitumumab (Portrazza®) ciblant EGFR dans les cancers épidermoïdes. 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) qui va permettre le traitement à partir de la seconde ligne avec un produit agissant sur ALK. Ainsi le Crizotinib (Xalkori® Pfizer), le Ceritinib (Zykadia® Novartis), l'Alectinib (Alecensa®) ont été récemment enregistrés. Par ailleurs le Zykadia® 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, se raréfient ils sont au nombre de cinq. Ainsi la chimiothérapie se limite au docetaxel et au pemetrexed 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).

En 2015 deux traitements de type checkpoint inhibiteurs ou CKI produisant une activation non spécifique des lymphocytes T cytotoxiques en levant les freins (Opdivo® et Keytruda® CKI anti PD-1) sont maintenant enregistrés en deuxième ligne, le nivolumab (Opdivo® BMS) enregistré dans les cancers épidermoïdes et les cancers non épidermoïdes en progression en deuxième ligne de traitement, le pembrolizumab (Keytruda® Merck) enregistré en deuxième ligne chez des patients exprimant le ligand de PD-1 appelé PD-L1 (20% des patients environ expriment ce marqueur PD-L1) quelle que soit l'histologie.

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.

Concurrence et produits d'immuno-oncologie

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 2014 / 2015 avec plusieurs produits ayant montré des résultats probants 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 Oncocyte 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 checkpoints inhibiteurs, produisant des lymphocytes 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 est 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 BMS) 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). Une extension d'indication a été obtenue aux USA et en Europe pour les cancers du poumon avancés non épidermoïdes en deuxième ligne (en octobre 2015 et en avril 2016) avec une augmentation de survie significative de 12,2 mois versus 9 4 mois pour les patients traités par une chimiothérapie de deuxième ligne (582 patients)

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 les checkpoints PD-1 ou PDL-1 sont développés comme le pembrolizumab (Keytruda® Merck MSD) principalement dans le mélanome malin et le cancer du poumon NSCLC. En phase 3 les résultats positifs publiés en 2015, le sont chez des patients exprimant fortement PD-L1 au niveau tumoral, avec une indication obtenue fin 2015 dans le Cancer du poumon NSCLC en deuxième ligne dans le cadre d'expression positive du marqueur PD-L1. De nouveaux enregistrements sont obtenus en 2016 pour ces produits dans différents cancers : le cancer de la vessie Tecentriq® de Roche (anti-PD-L1 atezolizumab), le Lymphome, le cancer du rein (Opdivo® de BMS (anti-PD-1 nivolumab).

L'atezolizumab (MPDL-3280A Tecentri® 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 durvalumab (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 KGA / EMD Serono) est 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 au moins 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.

Les combinaisons thérapeutiques avec les checkpoints inhibiteurs CKI sont aujourd'hui un vaste domaine d'études.

Produits en développement en Immuno-Oncologie en fonction de leurs mécanismes d'action

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 est dit spécifique ou immunité adaptative. 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 non spécifique :

Checkpoint inhibiteurs à action T non spécifique

Les points de contrôle ou checkpoints immunitaires régulent l'ampleur de la réponse des lymphocytes T et sont essentiels pour éviter l'auto-immunité. Cependant, ils limitent également la robustesse et la durée des réponses immunitaires anti-tumorales. Les molécules qui jouent un rôle dans la régulation de ces checkpoints sont actuellement en clinique dans de nombreux cancers. Elles comprennent des molécules régulant l'activité de la cellule T : CTLA- 4, PD- 1/ PD-L1, TIM 3, LAG- 3. Ces molécules peuvent être bloquées par des anticorps monoclonaux (MAb) qui sont capables de lever les freins qu'exercent ces molécules sur les lymphocytes T, les empêchant de s'attaquer aux tumeurs mais aussi de s'attaquer à d'autres cellules du soi. Cette approche non spécifique a conduit, en 2011, à la mise sur le marché du premier Checkpoint inhibiteur : l'ipilimumab Yervoy® (BMS), un anti-CTLA-A4, 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 qui avait été appelé initialement 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 enregistré ce produit en 2015 dans le cancer du poumon en deuxième ligne thérapeutique pour les patients exprimant fortement le checkpoint PD-L1.

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) et autres cancers	3
MPDL3280A	Roche	Mélanome, Tumeurs solides, cancer de la vessie	1 à 3
avelumab	Merck KGa & Pfizer	NSCLC et d'autres cancers seul ou en combinaison	3

BMS avec Yervoy® enregistré dans le mélanome, avec le Nivolumab Opdivo® enregistré dans deux indications et en développement dans plusieurs cancers, occupe une position de leader sur ce marché.

Les associations thérapeutiques aux checkpoints inhibiteurs

La recherche est 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).

D'autres traitements visant des cellules du microenvironnement tumoral ou des checkpoints nouveaux, CKI de deuxième génération sont attendus dans ce domaine du fait de réponses tumorales intéressantes mais observées chez 20% des patients en moyenne chez des patients à un stade métastatique. Un temps sans progression et une survie sont observés mais sur un temps toujours limité lorsque ces produits sont utilisés seuls. Des réactions auto-immunes sont observées pour environ 10% des patients traités. Une résistance primaire ou secondaire a été décrite pour ces produits utilisés seuls. Toutes ces raisons ont encouragé chercheurs et cliniciens à explorer de nouvelles combinaisons thérapeutiques.

Keytruda® (Merck & Co) un checkpoint inhibiteur agissant sur PD-1 enregistré dans le mélanome et le cancer du poumon (en deuxième ligne) est associé en développement clinique, à titre d'exemple, avec de nombreuses autres thérapies :

Cyramza un Anti-VEGF-2 un anticorps monoclonal (MAb) étudié dans de multiples tumeurs (Eli Lilly) , Necitumumab un Anti-EGFr MAb dans le cancer NSCLC (Eli Lilly), Epacadostat IDO1 inhibiteurs, dans des tumeurs solides de type NSCLC (Incyte), MGA271 Anti-B7-H3 MAb dans le Melanome (MacroGenics), MK-4166 Anti-GITR MAb dans des tumeurs solides (Merck), Yervoy Anti-CTLA4 MAb dans de nombreux cancers (BMS), PF-05082566 Anti-CD137 MAb dans les tumeurs solides (Pfizer).

Opdivo® (Bristol-Myers Squibb) le checkpoint inhibiteur agissant sur PD-1 enregistré dans le mélanome et le cancer du poumon (cancer de type épidermoïde) est également associé en développement clinique à titre d'exemple, avec de nombreuses autres thérapies :

ALT-803 IL-15 superagoniste/ IL-15R α -Fc, protéine de fusion dans le cancer du poumon NSCLC (Altor BioScience), Urelumab Anti-CD137 MAb dans des tumeurs solides et des cancers hématologiques de type (B-cell) lymphome non hodgkinien à lymphocytes B (Bristol-Myers Squibb), Ulocuplumab Anti-CXCR4 MAb dans des tumeurs solides (Bristol-Myers Squibb), Yervoy Anti-CTLA-4 MAb nombreux cancers (Bristol-Myers Squibb), BMS-986016 Anti-LAG3 MAb dans de nombreux cancers (Bristol-Myers Squibb), Lirilumab Anti-KIR MAb dans les Myelomes Multiples, des lymphomes et des tumeurs solides (Bristol-Myers Squibb/ Innate), Varlilumab Anti-CD27 MAb (NSCLC, et autres tumeurs) Epcadostat IDO1 inhibiteur tumeurs multiples (Incyte), LAG525 Anti-LAG3 MAb tumeurs solides (Novartis Pidilizumab), Durvalumab Anti-PD-L1 MAb nombreux cancers (AstraZeneca MEDI0680) – AstraZeneca MEDI-551 Anti-CD19 Mab dans les lymphomes B agressifs (AstraZeneca)

Les combinaisons cliniques des checkpoints avec des vaccins thérapeutiques sont également nombreuses :

Keytruda® – Merck & Co (PD-1 MAb) est étudié en combinaison

avec ADXS-PSA un vaccin thérapeutique contre le cancer visant un antigène tumoral prostatique le PSA , dans le cancer de la prostate résistant (Advaxis), avec G100 un vaccin Thérapeutique dans le Lymphome non hodgkinien (Immune Design), avec LV305 NY-ESO-1 Melanoma l'antigène NY-ESO-1 (Immune Design), avec le BCG dans le cancer de la vessie (Merck), avec MVI-816 pTVG-HP un vaccin à ADN dans le cancer de la prostate, avec un vaccin viral exprimant p53, le MVA un virus de la vaccine exprimant cette cible pour des tumeurs solides (NIH)

Opdivo® – Bristol-Myers Squibb (PD-1 MAb) est étudié en combinaison

Avec ALVAC(2)-NY-ESO-1 (M) Bristol-Myers Squibb, un vaccin à base de cellules dendritiques pour le gliome (Bristol-Myers Squibb), avec Viagenpumatucel-un vaccin thérapeutique à base de cellules (Heat Biologics) avec ISA101 vaccin thérapeutique contre le virus HPV dans des tumeurs solides (ISA Pharmaceuticals) avec GM.CD40L un vaccin thérapeutique dans le cancer du poumon (Lee Moffitt Cancer Center) avec GVAX un vaccin thérapeutique contre le cancer du pancréas (Pancreatic cancer Sidney Kimmel Cancer Center)

Immunothérapie spécifique : une coopération entre cellules est nécessaire

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

L'immunité adaptative acquise, est spécifique et douée 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.

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.

L'immunothérapie du cancer a donc pour but d'enclencher ou de stimuler le propre système immunitaire de l'organisme afin de lutter contre la maladie. Ce type d'immunothérapie regroupe 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 de co-stimulation permet l'expression du pouvoir cytotoxique du lymphocyte.

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.

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 anti KIR 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 infiltrent en particulier les cancers de la cavité buccale (Katou, Ohtani et al. 2007). Ce produit est entré fin 2015 en essai de phase 1 / 2 dans le cancer de la tête et du cou. Il sera testé avec le produit MEDI4736, un anti-PD-L1 d'Astra Zeneca. Astra Zeneca a également accès au développement d'IPH2201 appelé maintenant monalizumab, testé 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/ ASCI</u>	<u>NSCLC / Phases</u>
	<i>CureVac GmbH</i>		
ARN m	Accord Sanofi	Vaccins à ARNm	Phase 2b
	Domaine infectieux	cellules B et T prophylaxie	
	<i>Transgène</i>		
TG4010	Groupe Mérieux	MUC 1 / IL 2 dans un virus de la vaccine recombinant	Phase 2b En première ligne associé à la Chimiothérapie
Belagenpumatocell	<i>Nova RX</i>	Cellules tumorales transfectées par un TGF beta antisens) bloquant TGF beta levant l'immunosuppression	Phase 3 résultats+ dans un sous -groupe en maintenance
TERT	<i>VAXON Celgene</i>	TERT +	Phase 2b en maintenance

Immunothérapie T spécifique

Produits combinés visant plusieurs antigènes tumoraux

Immatics (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.

Avec 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). En phase 3, en 2015, ce produit a été associé à une autre thérapie anticancéreuse, le sunitinib, contrairement à la phase 2 où le produit a été étudié seul. Cette association des deux produits (versus le sunitinib) n'a pas permis de conclure ni de retrouver les résultats de survie et de réponse immune observés en phase 2 lorsque le produit était administré seul. 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 ou « nouveaux épitoques » chimiquement modifiés pour déclencher 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 épitoque. 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).

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 thérapeutiques devient logique également du fait des échappements et des 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.

Conclusion : L'immunothérapie a tenu le devant de la scène dans les congrès internationaux d'oncologie américains et européens de 2015. Des résultats présentés pour les Checkpoint inhibiteurs ont montré une efficacité face à la chimiothérapie chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules avancés. Les combinaisons dans le mélanome ont présenté également des résultats cliniques intéressants. Pour ces immunothérapies avec des traitements déjà indiqués dans le cancer du poumon et le mélanome, ils semblent aussi efficaces dans d'autres types de cancers avec une action transversale dans des cancers de

différents types. Mais ces traitements ne sont pas efficaces pour tous les patients, pour les cliniciens impliqués, il faut mieux identifier les patients répondeurs et mieux comprendre les combinaisons à venir.

6.2.2.2 Les maladies auto immunes

Les maladies auto immunes :

Les maladies auto-immunes sont des maladies dans lesquelles les lésions observées sont dues à la mise en jeu d'une réaction immunitaire vis à vis des constituants du soi.

La tolérance est un état de non réponse immunitaire à un antigène, spécifique de cet antigène. C'est un phénomène actif, induit par un contact préalable avec l'antigène. Normalement, un organisme est tolérant à ses propres constituants : c'est la tolérance du soi ou auto-tolérance. Celle-ci implique les lymphocytes T et, à un moindre degré, les lymphocytes B.

Les maladies auto-immunes peuvent être schématiquement divisées en maladies auto-immunes spécifiques d'organes ou de tissus (comme les thyroïdites auto-immunes, la myasthénie, le pemphigus ...) et maladies auto-immunes non spécifiques d'organes encore appelées maladies systémiques (ASSIM- D. Bernard, Marseille, pathologies auto-immunes). Les maladies auto-immunes sont d'origine multifactorielle (facteurs génétiques, endocriniens et environnementaux).

Les hormones sexuelles ont un rôle important dans l'apparition de maladies auto-immunes. Ceci est démontré dans les modèles expérimentaux animaux et chez l'homme. Le nombre de femmes atteintes est nettement plus important. Les facteurs génétiques associés aux maladies auto-immunes ont initialement concerné certains marqueurs du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Par exemple les allèles de DR1 et DR4 sont des facteurs de risque pour la polyarthrite rhumatoïde, mais au vu du nombre de gènes qui sont impliqués, ce sont des maladies polygéniques.

La fréquence des MAI (« Auto Immunes Diseases » ou AID), même si certaines d'entre elles sont très rares, fait de ce groupe de maladies un problème de Santé Publique, au même titre que les maladies cardiovasculaires et cancéreuses, car il s'agit de pathologies chroniques, touchant des sujets jeunes, aux traitements longs. Une meilleure compréhension de leur physiopathologie permet des progrès considérables dans la thérapeutique des plus graves d'entre elles.

Table 1 – Principales Maladies Auto-Immunes

Maladies auto-immunes non spécifiques d'organe

Lupus érythémateux disséminé
Sclérodermie
Dermatopolymyosite
Polymyosite
Syndrome sec de Gougerot Sjögren
Polyarthrite rhumatoïde
Syndrome des Anti-Phospholipides

Maladies auto-immunes spécifiques d'organe

Glandes endocrines

Thyroïdites : maladie de Hashimoto et maladie de Basedow
Maladie d'Addison
Diabète insulino-dépendant
Polyendocrinopathies

Tractus gastro-intestinal

Maladie de Biermer
Maladie Coeliaque

Rein

Syndrome de Goodpasture

Muscle et Nerfs

Myasthénie
Polyneuropathies
Guillain-Barré
Sclérose en plaques

Œil

Uvéite
Ophtalmie sympathique

Peau

Pemphigus, pemphigoïde bulleuse, pelade, vitiligo

Foie

Hépatites auto-immunes
Cirrhose biliaire primitive

D'après D. Bernard, Marseille, pathologies auto-immunes

Epidémiologie :

L'épidémiologie des maladies auto-immunes montrent de grandes disparités de fréquence : les pathologies thyroïdiennes auto-immunes sont extrêmement fréquentes.

La prévalence des MAI est plus forte chez la femme qui est touchée 5 à 10 fois plus souvent que l'homme.

La polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Gougerot Sjögren et le diabète auto-immun (type 1, insulino-dépendant) sont des maladies systémiques fréquentes. Leur prévalence respective est de 1000 à 4000 patients atteints pour 100 000 habitants, 100 à 500 cas pour 100 000 habitants et 200 à 300 pour 100 000 habitants. La

prévalence de la maladie cœliaque serait de 100 à 200 pour 100 000 habitants. Le lupus érythémateux systémique, la sclérodermie et la dermatopolymyosite sont des maladies beaucoup plus rares avec une prévalence respective de 15 à 50 pour 100 000 habitants, 20 pour 100 000 habitants et 5 à 10 cas pour 100 000 habitants. Au total, une meilleure efficacité diagnostique, l'augmentation de la durée de vie des populations et la diminution de la mortalité des maladies auto-immunes les plus sévères grâce à une meilleure prise en charge thérapeutique donnent à ce groupe de pathologies une prévalence globale de 5 à 10%.

Exemples cliniques de Maladies Auto Immunes (MAI):

La polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique, c'est à dire une maladie des articulations qui se manifeste par une inflammation persistante. La maladie évolue par poussées inflammatoires de durée et d'intensité variables et gagne progressivement de nouvelles articulations. Elle provoque des gonflements et des douleurs, notamment au niveau des mains, des poignets et des genoux. Au début, elle se manifeste par des douleurs nocturnes, surtout en seconde partie de nuit et des raideurs matinales. La fièvre et la fatigue sont également fréquentes. Puis, dans 20 à 30 % des cas, l'inflammation provoque la dégradation progressive du cartilage et de l'os des articulations touchées et entraîne leur déformation. En l'absence de traitement et dans ses formes les plus graves, la maladie peut être responsable de handicap au bout d'une dizaine d'années et empêcher d'assurer ses gestes quotidiens et son activité professionnelle.

Des manifestations extra articulaires peuvent parfois survenir tels que des nodules rhumatoïdes, sorte de "boules" souvent situées aux coudes ou à côté des articulations des doigts ou encore une sécheresse de l'œil et de la bouche (appelée syndrome sec de Gougerot-Sjögren). Dans ses formes les plus graves, la maladie touche également d'autres organes : l'œil, le cœur, les poumons, les nerfs ou les vaisseaux.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (ou MICI) regroupent **la maladie de Crohn** et la **rectocolite hémorragique**. Elles se caractérisent toutes les deux par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif. Dans la maladie de Crohn, elle peut être localisée dans tout le système digestif, de la bouche à l'anus (le plus souvent au niveau de l'intestin) tandis que dans la rectocolite hémorragique, elle est localisée au niveau du rectum et du colon. Ces maladies évoluent par poussées inflammatoires de durée et de fréquence extrêmement variables en fonction des patients, alternant avec des phases de rémission. Les MICI sont le plus souvent diagnostiquées chez des sujets jeunes âgés de 20 à 30 ans mais peuvent survenir à tout âge ; 15 % des cas concernent des enfants. Leur fréquence varie considérablement d'un pays à l'autre mais les taux les plus importants sont retrouvés dans les pays industrialisés et notamment en Europe du Nord-Ouest et aux Etats-Unis. En France, environ 5 nouveaux cas de maladie de Crohn et autant de rectocolites hémorragiques sont diagnostiqués chaque année pour 100 000 habitants.

Lors des poussées inflammatoires, les MICI se caractérisent le plus souvent par des douleurs abdominales, des diarrhées fréquentes parfois sanglantes ou encore une atteinte de la région anale (fissure, abcès). Ces symptômes s'accompagnent souvent de fatigue, d'anorexie et de fièvre, voire de manifestations extra-intestinales : articulaires, cutanées, oculaires, hépatiques.

Chez environ 20 % des patients, les crises sont sévères. Leur intensité peut imposer l'hospitalisation, l'arrêt de l'alimentation et un traitement par perfusion pendant quelques jours. En outre, l'évolution de la maladie peut entraîner le rétrécissement du segment intestinal atteint puis éventuellement une occlusion ou encore un

abcès pouvant aboutir à une fistule, c'est-à-dire à l'ouverture d'un trajet anormal partant de l'intestin malade vers un autre organe. Ces complications nécessitent une intervention chirurgicale. Enfin, les MICI sont associées à un risque accru de cancer colorectal, notamment lorsque des lésions sont présentes au niveau du côlon.

La maladie cœliaque

C'est une maladie fréquente avec une prévalence en Europe pouvant aller jusqu'à 1/200 (France, 120 000 à 600 000 sujets). Elle est surtout observée chez l'enfant entre 6 et 12 mois (après l'introduction du gluten dans l'alimentation du nourrisson- forme typique). Elle peut aussi être diagnostiquée à tout âge. Une hypersensibilité à un antigène contenu dans le gluten alimentaire se développe. Le gluten est présent dans les céréales : blé (protéines riches en lysine et en glutamine = gliadines), seigle (protéines = sécalines), avoine et orge (protéines = hordéines).

Dans la muqueuse digestive, la gliadine forme un complexe avec une enzyme qui déamine certains résidus glutamine et qui augmente l'immunogénicité du complexe. Les macrophages de la muqueuse digestive présentent ensuite le complexe enzyme/gliadine aux lymphocytes T CD4+. Les lymphocytes T seront activés et vont alors stimuler la production d'anticorps anti-gliadine et d'auto-anticorps antienzymes. Les anticorps sont retrouvés dans les muqueuses et dans le sérum. L'immunité cellulaire est fortement impliquée et il existe une forte expansion dans les muqueuses des lymphocytes T intraépithéliaux capables de sécréter des cytokines, en particulier l'interferon-gamma. L'activation cellulaire (macrophages, lymphocytes, plasmocytes) et la synthèse locale de cytokines sont responsables des lésions histologiques observées. L'interleukine 15 qui intervient dans la régulation de nombreuses cellules est une interleukine fortement surexprimée dans cette pathologie (Abadie V et al 2014).

Il existe aussi une susceptibilité génétique à la maladie cœliaque et la plupart des patients sont porteurs d'un phénotype HLA particulier (DQ2).

La forme classique est celle d'une diarrhée chronique d'intensité variable associée à un syndrome de malabsorption, une perte de poids et de fréquentes douleurs abdominales et/ou un météorisme abdominal. Cette forme correspond généralement à une atteinte étendue de l'intestin grêle.

Une présentation clinique avec des symptômes digestifs discrets est possible (arthrites, troubles neurologiques, transaminases hépatiques élevées, dermatite herpétiforme, anémie par carence en fer ou en folates).

Des signes de malabsorption d'intensité variable sont fréquents : hypocholestérolémie, hypocalcémie, hypokaliémie, hypoalbuminémie,

Parmi les auto-anticorps, on recherche les anticorps (d'isotype G ou A) anti-gliadine, les anticorps anti-fibres musculaires lisses et les anticorps anti-enzyme (transglutaminase) tissulaire. La lésion histologique analysée dans la biopsie comprend une atrophie des villosités intestinale et un infiltrat lymphoplasmocytaire intraépithélial. Trois critères sont reconnus pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque ; la présence d'une lésion histologique caractéristique, un syndrome de malabsorption et une amélioration clinique et histologique (régression de l'atrophie intestinale villositaire en un an environ) sous régime sans gluten qui est le traitement recommandé.

La maladie cœliaque peut se compliquer de lymphome malin non Hodgkinien (de localisation le plus souvent digestive) et de cancers épithéliaux (grêle, pharynx et œsophage), surtout en cas de régime mal suivi.

D'autres pathologies auto-immunes peuvent être également des indications d'intérêt en fonction des cibles mise en jeu.

Les vascularites avec ANCA (auto anticorps dirigés contre des constituants de neutrophiles) représentent un sous-groupe de vascularites systémiques inflammatoires et nécrosantes qui touchent les vaisseaux de petits calibres (artères, artérioles, capillaires). Elles affectent particulièrement le rein et les poumons. Trois affections assez rares sont concernées: la maladie de Wegener, la poly angéite microscopique (ou micro-PAN) et la maladie de Churg-Strauss.

Traitements actuels des maladies auto-immunes

Le traitement des maladies auto-immunes a plusieurs objectifs : prévenir les poussées de la maladie, s'opposer à l'évolutivité des atteintes viscérales, préserver l'insertion professionnelle et guérir la maladie tout en évitant les effets indésirables des traitements.

Le traitement immunologique des maladies auto-immunes repose sur trois points :

Supprimer les auto Anticorps pathogènes (méthode de plasmaphérèse), moduler l'activation des lymphocytes et la synthèse de cytokines (immunosuppresseurs tels que les corticoïdes, cyclosporine A, les molécules interférant avec le métabolisme des purines telles que l'azathioprine (Imurel®) ou le mycophénolatemofétil (Cellcept®) et, de façon plus ciblée, modifier la réponse immune pour la rendre non-pathogène (principe de l'immunomodulation par exemple en inhibant l'action cytotoxique du TNF α par des anticorps anti-TNF α ou en bloquant les lymphocytes B par des anti-CD20).

Les thérapeutiques les plus utilisées sont

A) Les corticoïdes

Ils ont des propriétés anti-inflammatoires, et immunosuppressives à fortes doses, agissant sur les lymphocytes T, la production d'anticorps et sur la transcription des gènes de nombreuses cytokines. Il s'agit de la prednisone (Cortancyl®), de la prednisolone (Solupred®) ou de la méthylprednisolone (Solumedrol®) pour la forme administrée par voie intraveineuse. Les corticoïdes exercent leurs effets par le biais de récepteurs intracytoplasmiques (récepteur des glucocorticoïdes). Ils inhibent la synthèse de nombreuses protéines et de facteurs de transcription impliqués dans la production de nombreuses cytokines.

B) Les immunosuppresseurs

La cyclosporine A (Neoral®) CNI ou calcineurine inhibiteur

Cette substance, connue comme anti-fongique, a révélé d'excellentes propriétés immuno-suppressives. Son mécanisme d'action est sélectif et réversible vis à vis des lymphocytes T activés, en particulier les lymphocytes T CD4+. La cyclosporine A se lie à des récepteurs intracytoplasmiques (les cyclophilines, de la famille des immunophilines- le complexe cyclosporineA/cyclophiline inhibe l'activité de la calcineurine qui est une phosphatase activatrice d'un facteur de transcription appelé NFATc. Il en résulte un blocage de la transcription des gènes de l'interleukine 2 et d'autres cytokines.

Cette molécule est très souvent utilisée dans la prévention du rejet de greffe allogénique. Elle peut être utilisée dans les myosites inflammatoires en cas d'échecs des corticoïdes, des immunoglobulines et du méthotrexate.

L'azathioprine (Imurel®), le mycophénolate mofétil (Cellcept®) et le méthotrexate (Methotrexate®):

Ce sont des immunosuppresseurs à action cytotoxique agissant comme inhibiteurs du métabolisme des purines.

Ils inhibent ainsi la prolifération cellulaire T et B en bloquant la synthèse de l'ADN des cellules en division, la formation d'anticorps et la glycosylation des molécules d'adhésion. Ces molécules ont aussi une toxicité sur les cellules hématopoïétiques.

L'azathioprine (Imurel®) est inactive in vivo mais elle est dégradée en métabolites actifs. L'Imurel® est indiqué dans le traitement de fond du lupus systémique, ou dans certains cas de Gougerot Sjögren et dans certaines vascularites systémiques. Il peut être prescrit en relai du cyclophosphamide, comme traitement d'entretien. Son efficacité est souvent retardée (4 semaines environ).

L'acide mycophénolique (métabolite actif du mycophénolate, mofétil-Cellcept®) a un effet immunosuppresseur plus puissant que l'azathioprine pour prévenir le rejet de greffe. Il est utilisé dans le lupus systémique (néphropathie lupique).

Le méthotrexate est un inhibiteur de la tétrahydrofolate réductase, qui bloque la synthèse de thymidilate, la synthèse de novo des purines et la division cellulaire. Le méthotrexate est indiqué dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde et dans les myosites inflammatoires. Son efficacité est obtenue en un à deux mois. La baisse de certaines lignées sanguines (cytopénie dose-dépendante observée sous méthotrexate) est prévenue par l'administration d'acide folique.

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est un agent alkylant formant des liaisons covalentes au niveau de l'ADN et conduisant à la mort des cellules en division. Son action se fait essentiellement sur les lymphocytes B (suppression de la production d'anticorps) et sur les lymphocytes T CD8+. Il est indiqué dans le traitement de certaines formes graves de lupus systémique et de certaines vascularites systémiques. Son efficacité est obtenue rapidement vers la deuxième semaine.

Léflunomide (Arava®) :

C'est un immunosuppresseur qui inhibe la synthèse de novo des pyrimidines en inhibant le dihydro-orotate déhydrogénase. Il est indiqué dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde.

Rituximab (Mabthera®) :

C'est un anticorps monoclonal anti-CD20, molécule membranaire du lymphocyte B. Sa fixation entraîne une destruction et une baisse rapide et prolongée des lymphocytes B ainsi que de leur production d'immunoglobuline. Le rituximab est utilisé dans les anémies hémolytiques autoimmunes, le purpura thrombopénique auto-immun, le lupus grave réfractaire, les cryoglobulinémies et dans certaines vascularites. Il est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde résistante, avec le méthotrexate.

C) Les immunomodulateurs :

Les Immunoglobulines intraveineuses.

Après la mise en évidence de leur efficacité dans le traitement du purpura thrombopénique auto-immun, leur effet bénéfique s'est étendu à d'autres maladies auto-immunes. Elles sont utilisées dans la myasthénie, les polymyosites, les dermatopolymyosites, le lupus et les anémies ou thrombopénies auto-immunes. Les mécanismes d'action de ce traitement sont multiples et pas toujours bien établis.

Les anti-TNFα :

L'adalimumab (Humira®) à titre d'exemple agit en inhibant une protéine produite en excès au cours de la maladie de Crohn, le TNF α . Le TNF α est produit par les cellules de l'organisme et favorise l'inflammation, en participant à la lutte contre certaines infections. L'adalimumab est **un anticorps monoclonal**, c'est-à-dire une molécule très ciblée, produite grâce à la biotechnologie pour neutraliser de façon spécifique le TNF α . On utilise pour sa synthèse des cellules isolées d'origine humaine et cet anticorps est humanisé à 100%. Plusieurs autres molécules sont disponibles sur le marché :

L'infliximab (Remicade®) est également un anticorps monoclonal neutralisant l'activité du TNF α .

L'etanercept (Enbrel®) est une molécule chimère constituée d'un fragment d'anticorps appelé Fc d'IgG humaine associée au récepteur soluble du TNF α . Le certolizumab pegol (Cimzia®) est un fragment monovalent d'un anticorps monoclonal, modifié par pegylation.

Ces molécules bloquent l'effet du TNF α en neutralisant le TNF α soluble et/ou en empêchant sa fixation sur son récepteur. Les anti-TNF α sont utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde, dans les formes sévères de maladie de Crohn, de spondylarthrite ankylosante, d'arthrite chronique juvénile ou de rhumatisme psoriasique.

La prescription d'anti-TNF α doit systématiquement être associée à la mise en place d'un traitement immunosuppresseur de manière à prévenir l'apparition d'anticorps anti-TNF α .

Chaque maladie auto-immune a son schéma thérapeutique avec ses indications de traitement purement symptomatique, anti-inflammatoire, immunosuppresseur ou/et substitutif.

Les limites de ces traitements sont liées aux intolérances de ces traitements chroniques et à l'échappement fréquent. L'utilisation des biothérapies de type anti-TNF- α sur le long terme a montré qu'environ 20 % des patients ne répondent pas à ces traitements et qu'elles ne fonctionnent plus après un an, chez un patient sur deux.

Les risques associés :

Le traitement immunosuppresseur au long cours ou la Maladie Auto Immune elle-même, augmente le risque de développer un cancer ou une maladie cancéreuse hématologique. Ainsi pour la maladie céliaque (Franks A.L. et al; 2012) des associations à différents cancers (des cancers hématologiques comme un Lymphome non Hodgkinien ou d'autres tumeurs d'organes) apparaissent au cours du temps dans le développement de cette entéropathie auto-immune avec une réponse inflammatoire chronique et une activation T. Ces associations de maladies auto immunes avec une Inflammation chronique et différents cancers sont également observées avec un risque plus élevé au cours du temps, pour d'autres pathologies comme la maladie de Crohn, le lupus, la polyarthrite rhumatoïde.

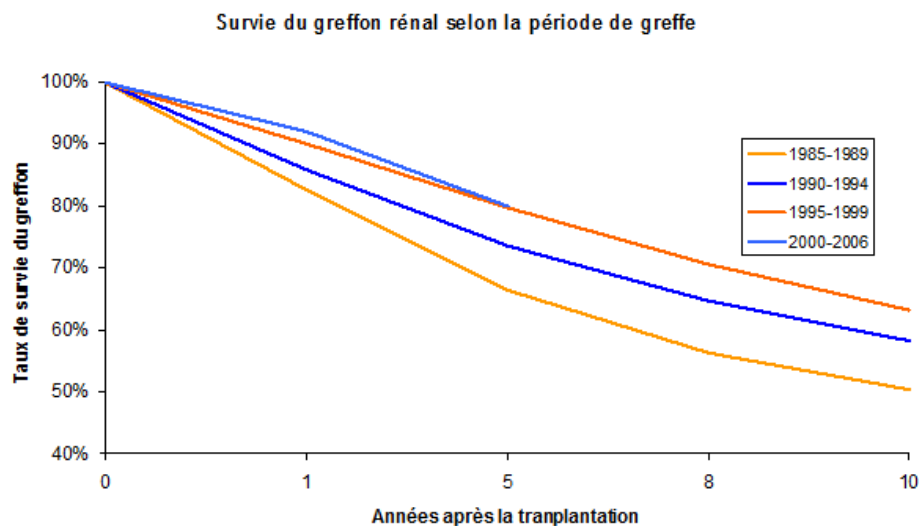
6.2.2.3 La transplantation et la greffe de moelle

La transplantation d'organes

La transplantation d'organe est une discipline médicale qui a à peine plus de 50 ans. La première greffe de rein réussie chez l'homme a été réalisée en 1954 entre deux frères jumeaux. Depuis lors, le développement de médicaments immunosuppresseurs et des techniques chirurgicales, les progrès en immunologie incluant la sélection du donneur et les soins post-opératoires ont contribué à améliorer la survie des patients transplantés

d'une manière telle que la transplantation est devenu le traitement de choix en cas d'insuffisance fonctionnelle terminale du rein, du foie, du cœur, des poumons et du pancréas. Une première avancée pharmacologique a été l'utilisation de l'azathioprine, un agent anti-proliférateur qui est devenu le traitement principal en combinaison avec les corticostéroïdes dans les années 1960-70. En 1983, le lancement de la cyclosporine, un inhibiteur de la calcineurine a considérablement amélioré le pronostic post-greffe et a contribué au succès clinique de la transplantation. La combinaison de la cyclosporine avec les corticostéroïdes et l'azathioprine s'est avérée la meilleure combinaison médicamenteuse dans les années 1980-90. Dans les 2 décennies qui ont suivi, plusieurs nouvelles molécules immunosuppressives ont été introduites, élargissant les possibilités thérapeutiques. Cependant, dans tous les cas, les traitements nécessitent une prise quotidienne et chronique de médicaments immunosuppresseurs pour éviter le rejet qui peut survenir plusieurs mois ou années après la transplantation.

En 15 ans, la survie du greffon rénal à six ans est passée de 66% à 80%. Cependant, le taux de pertes de greffon dues à un rejet chronique et à la néphrotoxicité des immunosuppresseurs (5% par an) ne s'est pas amélioré avec le temps. Le besoin médical de nouvelles approches reste très important.



Quelques données épidémiologiques sur le greffe de rein

En 2014, en France, selon l'agence de biomédecine :

- Le greffe de rein représente plus de 60% des transplantations d'organes.
- 54659 personnes sont porteuses d'une greffe de rein
- 13749 patients ont eu besoin d'une greffe de rein
- 5357 greffes de rein ont été réalisées
- 257 personnes sont décédées faute de greffons

Les organes autres organes greffés en 2014 en France sont :

- Foie : 1047 soit 22%
- Cœur : 428 soit 8%
- Poumons : 327 soit 6%

- Pancréas : 79 soit 1,5 %

235 greffes ont été réalisées à partir de donneurs vivants (223 greffes de rein et 12 greffes de foie).

On peut estimer que plus de 500 000 personnes vivent actuellement avec une greffe dans le monde.

Le besoin en greffons ne cesse de croître et le niveau de l'activité, bien qu'importante, ne suffit pas à le couvrir. Le besoin médical est donc non satisfait.

Les traitements en transplantation

Nom Générique	Appellation Commerciale	Société
Cyclosporin A	Neoral® Sandimmune®	Novartis
Tacromilus	Prograf®	Astellas
FK506 (Tacrolimus)	Advagraf®	Astellas
Mofétil	CellCept®	Roche
Mycophenolatacid	Myfortic®	Novartis
Azathioprine	Azasan® Imuran®	Salix
Alemtuzumab	Campath®	Abbott
Everolimus	Certican®	Novartis
Sirolimus	Rapamune®	Wyeth
Basiliximab	Simulect®	Novartis
Daclizumab	Zenapax®	Roche

La transplantation de moelle / cellules souches hématopoïétiques comme traitement des homéopathies et sa complication : la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) représente souvent la seule chance de guérison pour les patients diagnostiqués avec des tumeurs malignes hématologiques ou des maladies hématologiques non malignes. En France en 2014, 1943 greffes de moelle/cellules souches ont été réalisées.

Cependant, c'est un traitement associé à des complications auto-immunes importantes. La plus importante de ces complications est appelée Maladie du greffon contre l'hôte (aGvHD), avec des pourcentages élevés survenant malgré les stratégies actuelles de prévention et de traitements standards associés.

Si le donneur de la greffe n'est pas apparenté au receveur, les taux de réaction du greffon de grade II-IV sont environ 50% (1). Si donneurs et receveurs sont proches ou similaires, le taux de GVHD se situe tout de même

autour de 35%. Cette pathologie est la cause de la plupart des morbidités et de la mortalité associée à la transplantation (2), elle touche plusieurs organes avec des réactions cutanées associées allant d'un rash à un syndrome cutané sévère bulleux.

Malgré ces taux toujours élevés de GVHD, les schémas thérapeutiques standards intenses de soins prophylactiques de GVHD, qui s'appuient sur un traitement d'association avec des inhibiteurs de la calcineurine (CNI : par exemple la cyclosporine) et le méthotrexate, n'ont pas changé depuis plus de 30 ans.

Ces statistiques d'apparition de GVHD comme complications sévères des greffes de moelle HSCT soulignent le besoin pressant de développer de nouvelles stratégies de prévention plus efficace des GVHD.

References:

1. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, Cutler CS, Westervelt P, Woolfrey A, Couban S, Ehninger G, Johnston L, Maziarz RT, Pulsipher MA, Porter DL, Mineishi S, McCarty JM, Khan SP, Anderlini P, Bensinger WJ, Leitman SF, Rowley SD, Bredeson C, Carter SL, Horowitz MM, Confer DL, Blood, Marrow Transplant Clinical Trials N. *Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. The New England journal of medicine.* 2012;367(16):1487-96. Epub 2012/10/19. doi: 10.1056/NEJMoa1203517. PubMed PMID: 23075175; PubMed Central PMCID: PMC3816375.
2. Cutler C, Logan B, Nakamura R, Johnston L, Choi S, Porter D, Hogan WJ, Pasquini M, MacMillan ML, Hsu J, Waller EK, Grupp S, McCarthy P, Wu J, Hu ZH, Carter SL, Horowitz MM, Antin JH. *Tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/methotrexate as GVHD prophylaxis after matched, related donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood.* 2014. Epub 2014/07/02. doi: 10.1182/blood-2014-04-567164. PubMed PMID: 24982504.
3. Araki K, Gangappa S, Dillehay DL, Rouse BT, Larsen CP, Ahmed R. *Pathogenic virus-specific T cells cause disease during treatment with the calcineurin inhibitor FK506: implications for transplantation. The Journal of experimental medicine.* 2010;207(11):2355-67. Epub 2010/10/06. doi: 10.1084/jem.20100124. PubMed PMID: 20921283; PubMed Central PMCID: PMC2964579.
4. Page EK, Dar WA, Knechtle SJ. *Tolerogenic therapies in transplantation. Frontiers in immunology.* 2012;3:198. Epub 2012/07/25. doi: 10.3389/fimmu.2012.00198. PubMed PMID: 22826708; PubMed Central PMCID: PMC3399382.
5. Pilat N, Sayegh MH, Wekerle T. *Costimulatory pathways in transplantation. Seminars in immunology.* 2011;23(4):293-303. Epub 2011/05/28. doi: 10.1016/j.smim.2011.04.002. PubMed PMID: 21616680; PubMed Central PMCID: PMC3203219.
6. Cutler C, Antin JH. *Sirolimus immunosuppression for graft-versus-host disease prophylaxis and therapy: an update. Current opinion in hematology.* 2010;17(6):500-4. Epub 2010/08/19. doi: 10.1097/MOH.0b013e32833e5b2e. PubMed PMID: 20717025.
7. Cutler C, Stevenson K, Kim HT, Brown J, McDonough S, Herrera M, Reynolds C, Liney D, Kao G, Ho V, Armand P, Koreth J, Alyea E, Dey BR, Attar E, Spitzer T, Boussiotis VA, Ritz J, Soiffer R, Antin JH, Ballen K. *Double umbilical cord blood transplantation with reduced intensity conditioning and sirolimus-based GVHD prophylaxis. Bone marrow transplantation.* 2011;46(5):659-67. Epub 2010/08/11. doi: 10.1038/bmt.2010.192. PubMed PMID: 20697368; PubMed Central PMCID: PMC3012740.

8. Ho VT, Aldridge J, Kim HT, Cutler C, Koreth J, Armand P, Antin JH, Soiffer RJ, Alyea EP. Comparison of Tacrolimus and Sirolimus (Tac/Sir) versus Tacrolimus, Sirolimus, and mini-methotrexate (Tac/Sir/MTX) as acute graft-versus-host disease prophylaxis after reduced-intensity conditioning allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(7):844-50. Epub 2009/06/23. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.03.017. PubMed PMID: 19539216; PubMed Central PMCID: PMC2700950.

9. Mary C, Coulon F, Poirier N, Dilek N, Martinet B, Blanche G, Vanhove B. Antagonist properties of monoclonal antibodies targeting human CD28: role of valency and the heavy-chain constant domain. *mAbs*. 2013;5(1):47-55. Epub 2012/12/12. doi: 10.4161/mabs.22697. PubMed PMID: 23221503; PubMed Central PMCID: PMC3564885.

10. Poirier N, Mary C, Dilek N, Hervouet J, Minault D, Blanche G, Vanhove B. Preclinical efficacy and immunological safety of FR104, an antagonist anti-CD28 monovalent Fab' antibody. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(10):2630-40. Epub 2012/07/05. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04164.x. PubMed PMID: 22759318.

11. Poirier N, Blanche G, Vanhove B. A more selective costimulatory blockade of the CD28-B7 pathway. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2011;24(1):2-11. Epub 2010/10/23. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01176.x. PubMed PMID: 20964725.

12. Poirier N, Azimzadeh AM, Zhang T, Dilek N, Mary C, Nguyen B, Tillou X, Wu G, Reneaudin K, Hervouet J, Martinet B, Coulon F, Allain-Launay E, Karam G, Souillou JP, Pierson RN, 3rd, Blanche G, Vanhove B. Inducing CTLA-4-dependent immune regulation by selective CD28 blockade promotes regulatory T cells in organ transplantation. *Science translational medicine*. 2010;2(17):17ra0. Epub 2010/04/08. doi: 10.1126/scitranslmed.3000116. PubMed PMID: 20371478; PubMed Central PMCID: PMC2860737.

13. Guillonnet C, Seveno C, Dugast AS, Li XL, Renaudin K, Haspot F, Usal C, Veziers J, Anegon I, Vanhove B. Anti-CD28 antibodies modify regulatory mechanisms and reinforce tolerance in CD40lg-treated heart allograft recipients. *Journal of immunology*. 2007;179(12):8164-71. Epub 2007/12/07. PubMed PMID: 18056359.

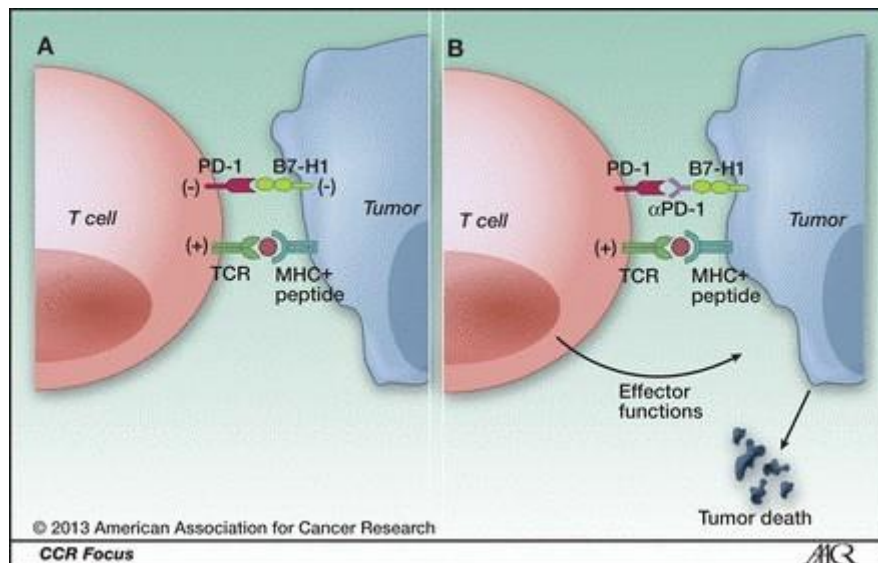
14. Watkins BK, Poirier N, Mary C, Blanche G, Singh K, Garrett A, Hamby K, Deane T, Blazar BR, Vanhove B, and Kean LS. Preventing Primate GvHD Using a Novel Antagonistic Anti-CD28 Antibody Plus Rapamycin: Downregulation of CD8 Proliferation Predicts GvHD-Free Survival. *CIBMTR/ASBMT 2014 Tandem Conference*, Abstract #54.

15. Miller WP, Srinivasan S, Panoskaltsis-Mortari A, Singh K, Sen S, Hamby K, Deane T, Stempora L, Beus J, Turner A, Wheeler C, Anderson DC, Sharma P, Garcia A, Strobert E, Elder E, Crocker I, Crenshaw T, Penedo MC, Ward T, Song M, Horan J, Larsen CP, Blazar BR, Kean LS. GVHD after haploidentical transplantation: a novel, MHC-defined rhesus macaque model identifies CD28- CD8+ T cells as a reservoir of breakthrough T-cell proliferation during costimulation blockade and sirolimus-based immunosuppression. *Blood*. 2010;116(24):5403-18. Epub 2010/09/14. doi: 10.1182/blood-2010-06-289272. PubMed PMID: 20833977; PubMed Central PMCID: PMC3012549.

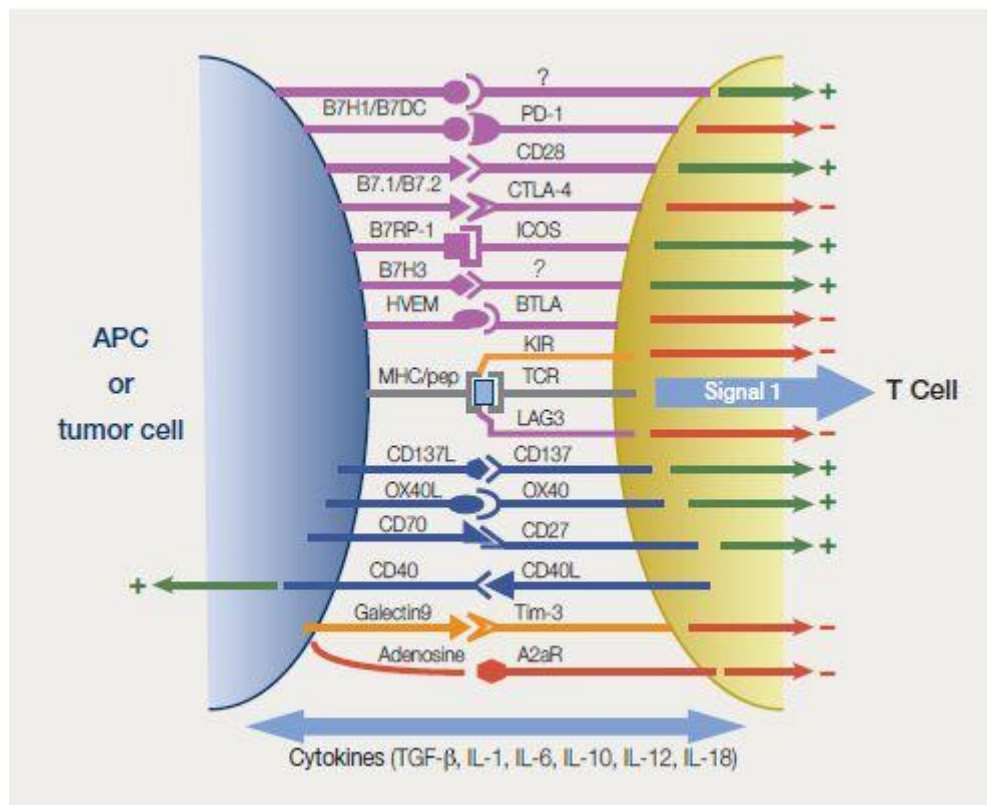
L'immunothérapie s'applique à des situations cliniques très différentes en immuno-oncologie, dans les maladies auto-immunes et dans les transplantations. Mais les mêmes cibles immunologiques et les mêmes cellules immunologiques peuvent être impliquées dans des mécanismes de stimulation ou de tolérance en termes de réponse immune. La connaissance de ces cibles, de leur rôle, permet l'identification de produits optimisés stimulateurs ou régulateurs suivant la fonction immune à restaurer dans la pathologie choisie.

6.2.2.4 Les marchés

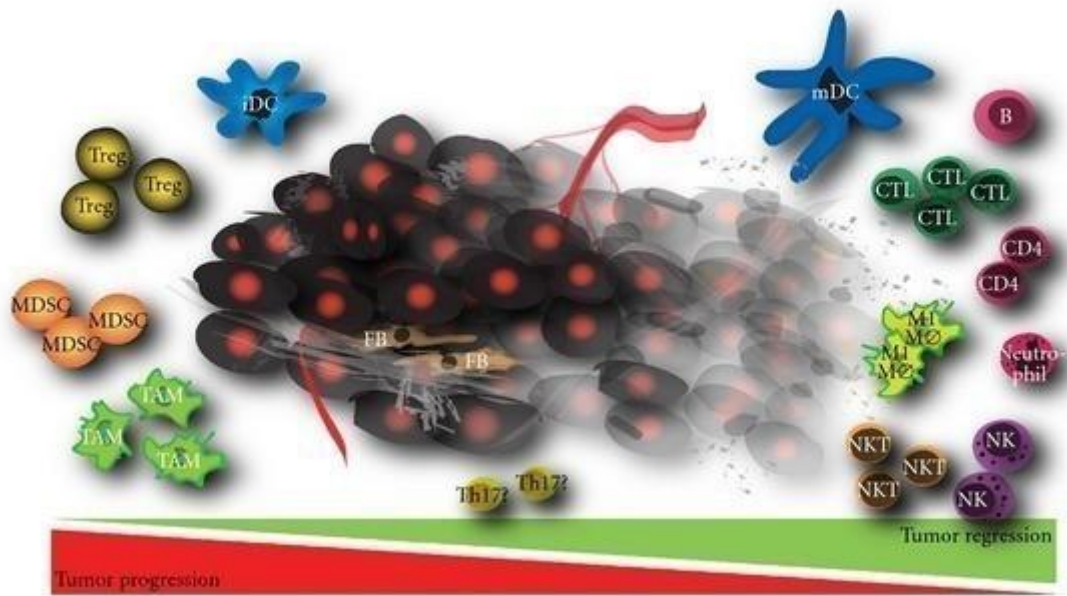
En immuno oncologie : évaluation du marché de l'immunothérapie dans le cancer et évaluation du marché d'OSE 2101 dans le cancer du poumon



Le rôle des lymphocytes cytotoxiques T effecteurs dans l'activation de la réponse anticancéreuse



Les principaux checkpoints inhibiteurs développés agissent sur les cellules T, les produits présents sur le marché agissent sur CTLA4, PD-1, d'autres checkpoints inhibiteurs T sont en développement, les flèches vertes signent l'activation les flèches rouges la régulation ou le blocage de l'activation



Les autres acteurs cellulaires impliqués dans le micro- environnement tumoral (d'après R Conelissen et al-2012) à gauche les cellules suppressives qui favorisent la croissance tumorale (les Treg, les MDSC, les TAM) ; à droite celles qui favorisent la régression tumorale lorsqu'elles sont activées : les Lymphocytes T cytotoxiques, les Macrophages M1, les NK.

Evaluation du marché de l'immunothérapie dans le cancer

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.

BCC Research a annoncé en 2015 un marché prévisionnel de l'immuno-oncologie encore plus élevé dans ses hypothèses le prévoyant à 67 milliards de dollars en 2018.

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

Le chiffre d'affaire d'Opdivo® (nivolumab le checkpoint inhibiteur anti PD-1 de BMS) poursuit une croissance importante. Le chiffre d'affaire était de 450M\$ en T4 2015 et il est annoncé par la firme pharmaceutique à 2 milliards de dollars en 2016.

Le Keytruda® (pembrolizumab le checkpoint inhibiteur anti PD-1 de Merck MSD) a réalisé un chiffre d'affaires de 500 Millions de dollars sur sa première année de lancement en 2015

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® pemetrexed (Eli Lilly) une chimiothérapie indiquée dans le cancer du poumon NSCLC

Chiffre d'affaire 2014 : 2792M\$

Tarceva® erlotinib (Roche Astellas) 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 ces produits est le suivant

Un traitement annuel de Yervoy est de 120 000\$

Les produits visant les mutations ALK dans le cancer du poumon récemment enregistrés comme Xalkori® (crizotinib - Pfizer) sont à un coût 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®) et dans certains sous-groupes du cancer du poumon en 2015 sont le nivolumab (Opdivo® - BMS) et le pembrolizumab (Keytruda®- Merck &Co) ils sont tous deux à un prix annuel de 150 000\$.

Evaluation du marché d'OSE-2101 dans le cancer du poumon

L'estimation interne de la société OSE Pharma pour Tedopi® est basée sur l'épidémiologie du cancer du poumon HLA A2 positif 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 patients 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.

Dans les maladies auto immunes et les transplantations

Le marché des maladies auto-immunes est un marché important qui intègre des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique

A titre d'exemple

- **La colite ulcéreuse** : l'incidence (malades entrant dans la maladie par an) est de 1,2 à 20 cas par an pour 100 000 personnes dans les pays développés et la prévalence de cette maladie auto immune est de 7 à 246 cas pour 100 000 personnes (Danese S et al, Ulcerative Colitis, New Eng J M 2011)
- **La sclérose en plaque** touche 2,5 millions de personnes dans le monde

Le chiffre d'affaire des traitements leaders dans les maladies auto-immunes est le suivant *(informations fournies par les sites des firmes pharmaceutiques)*

Humira® adalimumab (AbbVie): 13 milliards de dollars en 2014 dans la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde.

Remicade® infliximab (Merck et Janssen biotech/ J&J): 10 milliards de dollars en 2014 dans les maladies auto immunes.

Rituxan® Mabthera® ritoxumab (Roche): 7,3 milliards de dollars dans le lymphome non hodgkinien, la polyarthrite rhumatoïde, le rejet de greffe.

Enbrel® etanercept (Pfizer, Amgen, Takeda) : près de 9 milliards de dollars en 2013 dans la polyarthrite rhumatoïde.

Copaxone® Copolymer 1 (Sanofi- Teva) : 4,2 milliards de dollars dans la sclérose en plaque.

Avonex® interferon beta 1a (Biogen) : 3 milliards de dollars dans la sclérose en plaque.

Rebif® interferon beta 1a (Merck Serono/ Pfizer) : 2,3 milliards de dollars dans la sclérose en plaque.

La fin de la protection des brevets princeps est le souvent atteinte pour ces produits de biotechnologie comme Embrel®, Remicade®, Mabthera® et Copaxone®. La fin des brevets est attendue en décembre 2016 pour Humira®. Les produits génériques sont des produits appelés « biosimilaires » qui doivent disposer d'un dossier complet équivalent au produit d'origine mis au point par des acteurs pharmaceutiques comme Sandoz (générique de copaxone® enregistré en Europe et aux USA en 2015), Hospira, Celltrion Healthcare (dossier biosimilaire d'Humira® accepté pour revue par la FDA en février 2016), Samsung Bioepis (dossier biosimilaire d'Enbrel enregistré en Europe en janvier 2016) à titre d'exemple.

Les principaux acteurs dans le marché des maladies auto immunes sont Johnson & Johnson (J&J), AbbVie, Amgen, Genentech / Roche, Astellas, UCB, Eli Lilly, Sanofi, Astra- Zeneca, Novartis, Biogen.

Le marché global de la transplantation

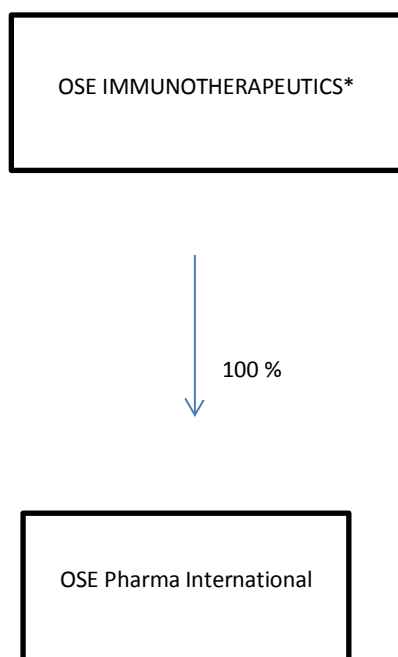
Il est estimé pour 2015 à 4,3 milliards de dollars. Les principales ventes prévues pour 2017 sont concentrées sur 5 premiers produits dans un marché à prix élevés concentrés sur des centres hautement spécialisés. Les acteurs pharmaceutiques suivants interviennent sur ces marchés très ciblés.

Les produits et les sociétés impliquées dans le marché de la transplantation sont à titre d'exemple : Cellcept® de Roche, Prograf® et Advagraf® d'Astellas, Neoral®/Sandimmun® de Novartis, Belatacept® de BMS.

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 :



*entité résultant de la fusion d'OSE Pharma par absorption d'Effimune le 31 mai 2016

Suite à la réalisation de la fusion, par l'effet de l'augmentation de capital conférant environ 29% du capital de la société aux anciens actionnaires d'Effimune, OSE Immunotherapeutics sera détenue à hauteur de 45,8% par le concert qui reste composé d'Emile Loria, Guy Chatelain, Dominique Costantini, MS Medical Synergy.

A l'occasion de la réalisation de la fusion, le concert franchira à la baisse le seuil de 50% du capital et des droits de vote.

A toutes fins utiles, il est précisé qu'aucun actionnaire d'Effimune n'a indiqué agir de concert au sein de la nouvelle entité, ni avec d'autres actionnaires d'Effimune, ni avec des actionnaires existants d'OSE Pharma.

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).

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 38 924 euros sur l'exercice 2015.

Au 31 décembre 2015, le montant de ses capitaux propres s'élève à 131 103 euros.

Les contrats existants entre OSE Immunotherapeutics 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 le 25 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).

La société Effimune n'ayant aucune filiale ni participation avant la fusion, cette dernière n'a donné lieu à aucune modification de l'organigramme.

8 Propriétés immobilières et équipements

8.1 Propriétés immobilières

La Société louera son siège social situé Faculté de Médecine, 1 rue Gaston Veil, 44000 Nantes.

Elle continuera de garder ses locaux parisiens à la pépinière Cochin.

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

Adresse	Surface	Loyer annuel	Bailleurs	Type bail	Date de début	Echéance
Cochin	135 metres carrés	41 561 euros	RIVP	2 ans renouvelable	Juin 2012	Juin 2017
Faculté de Médecine, 1 rue Gaston Veil, 44000 Nantes	143 metres carrés	21 480 euros	Université de Nantes	1 an renouvelable	Juin 2009	Décembre 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 d'origine synthétique, obtenus par biofermentation ou synthèse chimique et reproduisent en les modifiant les caractéristiques d'antigènes tumoraux humains ou d'immunoglobulines animales et humaines. Ces produits étant de nature protéique, ils ne sont pas stables dans l'environnement.

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 2015 et le 31 décembre 2014. 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 2015 et 2014 figurant au paragraphe 20.1 du présent Document de Référence.

9.1 Situation financière

L'exercice 2015 a été une année de développement pour la société OSE Immunotherapeutics. Sur la base des droits mondiaux d'une immunothérapie T-spécifique contre plusieurs cancers acquis le 7 avril 2014, la Société a mis en route la réalisation de son étude pivot de phase 3 avec la réalisation des lots cliniques GMP de son produit Tedopi, la sélection des centres cliniques en Europe et aux Etats-Unis prenant part à l'étude de phase 3 ainsi que l'obtention des autorisations réglementaires pour lancer le recrutement des patients dans son étude de phase 3.

La fusion avec la société Effimune réalisée le 31 mai 2016 lui a également permis d'accroître son expertise en Immuno-régulation, augmenter son portefeuille de produits en développement avec FR104, Effi-7 et Effi-DEM et intégrer une équipe scientifique de renommée internationale pour favoriser son développement futur.

Le capital social de la Société au 31 décembre 2015 (avant la fusion) s'élevait à 2.009.788,20 euros, divisé 10.048.941 actions 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

La Société a mis en route la réalisation de son étude pivot de phase 3 avec la réalisation des lots cliniques GMP de son produit Tedopi, la sélection des centres cliniques en Europe et aux Etats-Unis prenant part à l'étude de phase 3 ainsi que l'obtention des autorisations réglementaires pour lancer le recrutement des patients dans son étude de phase 3.

La fusion avec la société Effimune réalisée le 31 mai 2016 lui a également permis d'accroître son expertise en Immuno-régulation, augmenter son portefeuille de produits en développement avec FR104, Effi-7 et Effi-DEM et intégrer une équipe scientifique de renommée internationale pour favoriser son développement futur.

Dans le cadre de son rapprochement avec Effimune, la Société a reconnu des actifs incorporels à son bilan pro forma (sur la base du cours de clôture de l'action OSE Pharma du 20 avril 2016). Dans le cadre des prochains arrêts comptables de l'entité combinée, une évolution défavorable des activités, des prévisions d'activité et des hypothèses de flux de trésorerie actualisés, pourrait se traduire par la constatation de pertes de valeur susceptibles d'avoir des impacts significatifs sur les résultats du nouvel ensemble OSE Immunotherapeutics. Ces tests seront effectués dès lors que des événements ou des circonstances indiquent qu'une réduction de valeur est susceptible d'être intervenue et au minimum une fois par an. La

fusion entre la Société et Effimune ayant eu lieu le 31 mai 2016, celle-ci aura un impact sur les résultats postérieurs à l'exercice clos au 31 décembre 2015.

9.2.2 Etats financiers annuels comparés

9.2.2.1 Chiffres comparés des comptes d'exploitation consolidés au 31 décembre 2015 et 2014

Comptes annuels (en k€)	2015	2014
	12 mois	12 mois
Produits de l'activité	4	0
<i>dont Chiffre d'affaires</i>	<i>4</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>-2 245</i>	<i>-2 015</i>
<i>Frais généraux</i>	<i>-1 322</i>	<i>-665</i>
<i>Charges liées aux paiements en actions</i>	<i>-1 857</i>	<i>-135</i>
Résultat opérationnel	-5 420	-2 815
Produits financiers	71	8
Autres charges financières	-225	-26
Résultat avant impôts sur le résultat	-5 573	-2 833
Impôt sur le Résultat	-11	-2
Résultat net consolidé	-5 584	-2 835

Produits de l'activité

Le groupe a reconnu 4 k euros de chiffres d'affaires en 2015 correspondant à des revenus générés par l'accord de licence et de distribution conclu avec une société pharmaceutique, RAFA Laboratories (voir annexes des Etats Financiers consolidés 2015). Il n'en a pas réalisé en 2014.

Charges

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement en 2015 se décomposent de la manière suivante :

- 2.485 k euros de sous-traitance et d'honoraires, avant imputation du crédit d'impôt recherche pour 671 k euros et des subventions reçues pour 24 k euros ;
- 440 k euros de charges de personnel affecté à la recherche et au développement;
- 14 k euros : séminaires, prime d'assurance, coût de stockage, et autres ;

Frais généraux

Les frais généraux en 2015 se décomposent de la manière suivante :

- 703 k euros d'honoraires : honoraires liés au statut de société cotée en bourse et aux opérations juridiques ;
- 278 k euros de charges de personnel affecté à la direction des opérations, à la communication et au secrétariat général;
- 115 k euros de jetons de présence;
- 226 k euros : coût des locaux, primes d'assurance, frais déplacement, et autres.

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 2015, les charges liées aux paiements en actions s'élèvent à 1 857 k euros. Celles-ci ressortaient au 31 décembre 2014 à 135 k euros.

Charges de personnel

Les charges de personnel en 2015 s'élèvent à 842 k euros contre 188 k euros en 2014.

Quatre nouveaux salariés ont été embauchés durant l'exercice, dont deux en CDD.

- 440 k euros de charges de personnel affecté à la recherche et au développement ;
- 278 k euros de charges de personnel affecté à la direction des opérations, à la communication et au secrétariat général ;
- 115 k euros de jetons présence
- 10 k euros d'engagement de retraite

Résultat d'exploitation

en k€	2015 (consolidé)	2014 (consolidé)
	12 mois	12 mois
Produits d'exploitation	4	0
Charges d'exploitation	-5 424	-2 815
Résultat d'exploitation	-5 420	-2 815

Le résultat opérationnel au titre de l'exercice 2015 est de -5 420 k euros.

La perte nette au titre de l'exercice 2015 est de -5 484 k euros.

Résultats financiers

en k€	2015 (consolidé)	2014 (consolidé)
	12 mois	12 mois
Produits financiers	71	8
Charges financières	-225	-26
Résultat financier	-154	-18

En 2015, les produits financiers d'un montant de 71 k€ correspondent à la rémunération des comptes à termes, des autres produits financiers et à des gains de changes, et les charges financières de 225 k€ à des charges d'intérêts, autres charges financières et pertes de changes.

Résultat net de l'exercice

La perte a augmenté entre le 31 décembre 2014 et le 31 décembre 2015 passant de -2 835 k€ à -5 584 k€.

9.2.2.2 Chiffres comparés du bilan consolidé au 31 décembre 2015 et 2014

Bilan - Actif

Comptes annuels (en k€)	31/12/2015	31/12/2014
Actifs non courants	119	53
<i>dont Immobilisations Corporelles</i>	65	25
<i>dont Actifs financiers</i>	54	28
Actif courant	16 876	1 927
<i>dont Créances clients et comptes rattachés</i>	0	0
<i>dont Autres actifs courants</i>	1 742	816
<i>Dont actif financiers courants</i>	5 801	0
<i>dont Trésorerie</i>	9 332	1 111
Total Actif	16 995	1 980

Actifs non courants

Au 31 décembre 2014, les actifs financiers de la Société étaient constitués exclusivement d'un dépôt de garantie relatif aux locaux du siège social à hauteur de 28 k€. Au 31 décembre 2015 viennent s'ajouter à ces actifs financiers les 26 k € de solde du contrat de liquidités.

La société a fait l'acquisition d'immobilisations corporelles en 2015 pour 43 k€ avec un amortissement de 3 k€ au 31/12/2015.

Actifs courants

Créances clients et comptes rattachés

Au 31 décembre 2015 et au 31 décembre 2014 ce poste est nul.

Autres actifs courants

Au 31 décembre 2015, le poste « Autres actifs courants » d'un montant de 1.742 k€ est constitué de la TVA pour un montant de 426 k€, du crédit d'impôt recherche pour 791 k€, de fournisseurs débiteurs pour 434 k€ et de charges constatées d'avance pour 91 k€.

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€.

Actifs financiers courants

Au 31 Décembre 2015, le poste « actifs financiers courants » d'un montant de 5.801 k€ est constitué exclusivement des FCP AMUNDI PROTECT.

Disponibilités

Le poste « Disponibilités » s'élève à 9.332 k€ au 31 décembre 2015 et 1 111 k€ au 31 décembre 2014. Il est composé exclusivement de dépôts non rémunérés pour 832 k€ (dont 26 k€ de disponibilité OPI) et d'un dépôt à terme pour 8.500 k€.

Bilan – Passif

Comptes annuels combinés (en k€)	31/12/2015	31/12/2014
Capitaux Propres combinés	14.476	-803
<i>dont Capital social</i>	<i>2 010</i>	<i>1 605</i>
<i>dont Primes d'émission</i>	<i>20 969</i>	<i>1 700</i>
<i>Titres en auto-contrôle</i>	<i>-279</i>	
<i>dont Réserves et report à nouveau</i>	<i>-2 640</i>	<i>-1273</i>
<i>dont Résultat combiné</i>	<i>-5 584</i>	<i>-2 835</i>
Passifs non courants	214	894
<i>dont Dettes financières - part non courantes</i>	<i>204</i>	<i>894</i>
<i>Dont provisions non courantes</i>	<i>10</i>	
Passifs courants	2.304	1 889
<i>dont Dettes financières – part courante</i>	<i>776</i>	<i>284</i>
<i>dont Dette fournisseurs et comptes rattachés</i>	<i>1 129</i>	<i>1 518</i>
<i>dont Dettes fiscales et sociales</i>	<i>302</i>	<i>87</i>
<i>dont Autres dettes</i>	<i>98</i>	<i>0</i>
Total Passif	16.995	1 980

Capitaux Propres consolidés

Capital social et primes d'émission

Au 31 décembre 2015, le capital social de la Société s'établissait à 2.010 k€ divisé en 10 048 941 actions.

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

Les primes d'émission au 31 décembre 2015 d'un montant de 20.969 k€ sont constitués du produit de l'émission net de frais d'augmentation de capital pour 20 791 k€ et de la souscription de 464 948 BSA pour 178 k€.

La prime d'émission au 31 décembre 2014 d'un montant de 1.700 k€ est constituée du produit de l'émission et la souscription de 191 982 BSA.

Réserves et report à nouveau

Le poste « Réserves et report à nouveau » passe de -1 273 k€ en 2014 à -2 640 k€ en 2015.

Passifs non courants

Le passif non courant est constitué des dettes financières non courantes et de la provision pour engagements de retraite. Ces dettes sont respectivement d'un montant de 894 k€ à la fin de 2014 et de 214 k€ à la fin 2015.

Dettes financières non courantes

Au 31 décembre 2015, le poste « dettes financières – part non courante » est constitué d'une avance remboursable d'un montant de 204 k€ qui a été accordée en mai 2013 par Oseo pour financer une étude de production industrielle préparatoire à la phase 3.

L'avance remboursable (projet 2101) a été versée en deux tranches, 260 k€ à la signature du contrat définissant les conditions de cette avance et le solde de 70k € en avril 2015.

Les échéances sont trimestrielles et le premier remboursement est intervenu le 6 janvier 2016 pour 22 k€.

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 2015, Oseo a versé à la Société 330k€ pour le projet OSE 2101.

Une autre avance remboursable (projet 1101) 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. 70 k€ ont été versés à la signature du contrat définissant les conditions de cette avance mais en raison de l'arrêt de ce projet, aucun solde ne sera versé à la fin des travaux et la dette a été reclassé en courant pour sa totalité au 31 décembre 2015 car celle-ci a été remboursée le 3 mars 2016.

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 2015, Oseo a versé à la Société 70 k€ pour le projet 1101.

Dettes financières diverses - en k€	Montant du au 31/12/2015	Montant du au 31/12/2014
Emprunt auprès de MS Medical Synergy	28	25
Emprunt chirographaire	559	809
Avance remboursable OSEO - OSE 2101	330	260
Avance remboursable OSEO - OSE 1101	70	70
Total Dettes financières	987	1 164

Echéancier - en k€	2016	2017	2018	2019	2020 et suivantes	Total
Avances remboursables OSEO		80	72	53		204
Total Dettes financières non courantes		80	72	53		204

Passifs courants

Dettes financières courantes

Le poste « Dettes financières part courante » d'un montant de 776 k€ est constitué de la part de l'emprunt auprès de MS Medical Synergy remboursable à moins d'un an pour un montant de 28k€, de l'emprunt chirographaire remboursable à moins d'un an pour un montant de 559 k€, des avances remboursables OSEO pour un montant de 186k€ et de comptes bancaires créditeurs à hauteur de 3 k€.

Les avances remboursables OSEO (part courante) sont composées de 5 échéances OSE 2101 (4 échéances trimestrielles 2016 et l'échéance 31 Décembre 2015 versée le 6 Janvier 2016) et de la totalité d'OSEO 1101 remboursés le 3 Mars 2016 suite à abandon.

Dettes fournisseurs et comptes rattachés

Le poste « Dettes fournisseurs et comptes rattachés » d'un montant de 1 129 k€ au 31 décembre 2015 est constitué de dettes fournisseurs à hauteur de 1 012 k€ et de factures non parvenues pour un montant de 117 k€

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€.

Dettes fiscales et sociales

Les dettes fiscales et sociales s'élèvent à 302 k€ au 31 décembre 2015 contre 87 k€ au 31 décembre 2014

9.2.3 Liquidités et sources de financement

Au 31 décembre 2015, le montant de la trésorerie détenue par la Société s'élevait à 9 332 k€ contre 1 111 k€ au 31 décembre 2014.

Les disponibilités comprennent des dépôts non rémunérés à hauteur de 832 k€ et un dépôt à terme d'un montant de 8 500 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:

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 €
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	1 000 000	(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
Mars 2015	Augmentation de Capital (1)	21 796	1 155 177	108 979	8 134 926	0,20	1 626 985
Mars 2015	Augmentation de Capital - IPO	369 204	19 567 823	1 846 021	9 980 947	0,20	1 996 189
Mars 2015	Frais d'augmentation de capital		(1 818 790)		9 980 947	0,20	1 996 189
Avril 2015	Souscription de BSA		147 120		9 980 947	0,20	1 996 189
Mai-Juin 2015	Souscription de BSA		2 000		9 980 947	0,20	1 996 189
Juin 2015	Augmentation de Capital - BSA	6 250	243 750	31 250	10 012 197	0,20	2 002 439
Juin 2015	Frais d'augmentation de capital		(322 000)		10 012 197	0,20	2 002 439
Septembre 2015	Souscription de BSA (2)		5 674		10 012 197	0,20	2 002 439
Septembre 2015	Augmentation de Capital - BSA (2)	7 349	286 603	36 744	10 048 941	0,20	2 009 788
Octobre 2015	Souscription de BSA		1 000		10 048 941	0,20	2 009 788
Novembre 2015	Souscription de BSA		5 000		10 048 941	0,20	2 009 788
Décembre 2015	Frais d'augmentation de capital		(5 000)		10 048 941	0,20	2 009 788
Au 31 Décembre 2015		2 009 788	20 969 009	2 022 994	10 048 941	0,20	2 009 788

Pour rappel, une augmentation de capital a été réalisée le 31 mai 2016 au bénéfice de la société Simbec-Orion. L'exercice du solde des BSA 2014-4 qui lui avait été consenti a entraîné une augmentation de capital de 17.651,20€ de valeur nominale et 697.222,40€ de prime d'émission.

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

Prêteurs – en k€	Montant dû 31/12/2015
Emprunt auprès de MS Medical Synergy	28
Emprunt chirographaire	559
Avance remboursable OSEO	390
Total	977

Sources de financement attendues pour 2016

L'introduction en bourse réalisée en mars 2015 par OSE Pharma a permis au groupe de lever 21,1 millions d'euros. Ces capitaux et la trésorerie d'Effimune disponible lors de la fusion le 31 mai 2016 permettront d'avancer les programmes précliniques et cliniques d'OSE Immunotherapeutics prévus sur les prochains 18 mois.

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'en-semble 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
Augmentation de capital en 2015	19 304
Sous - total levées de fonds	22 979
Emprunt auprès de MS Medical Synergy	28
Emprunt chirographaire	559
Sous-total emprunts	587
Avances remboursables OSEO	400
Sous-total avances remboursables	400
Total des sources de financements	23 966

* en numéraire exclusivement

10.1 Informations sur les capitaux de l'Emetteur

Les données contenues dans le tableau ci-dessous sont issues des comptes consolidés au 31 décembre 2015 et 2014 en normes IFRS.

en k€	31/12/2015	31/12/2014
Capitaux Propres consolidés	14 476	-803
<i>Emprunts et dettes financières</i>	980	1 178
<i>Trésorerie et équivalents de trésorerie (i)</i>	9 332	1 111
Endettement (Trésorerie) - Position nette	-8 352	67
Endettement financier net sur capitaux propres	NA	NA

La trésorerie d'un montant de 9 332 k€ est sur un compte de dépôt à terme à hauteur de 8 500 k€.

Il est précisé que la Société avait réalisé une introduction en bourse en mars 2015 d'un montant total de 21,1M€ (cf paragraphe 5.1.5).

Une situation d'endettement d'OSE Immunotherapeutics au 29 février 2016 est présentée au point 3.1.4.5. « Reclassements du bilan et du compte de résultat d'Effimune » ci-dessus.

10.2 Flux de trésorerie

En milliers d'euros	Note	31/12/2015	31/12/2014
Résultat net consolidé		-5 584	-2 835
+/- Dotations nettes aux amortissements et provisions	1.1, 7	99	0
+/- Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés (1)	8.4	1 857	135
+/- Autres produits et charges calculés		-4	0
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt		-3 632	-2 700
+ Coût de l'endettement financier net	5	43	0
+/- Charge d'impôt (y compris impôts différés)		11	2
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt (A)		-3 578	-2 698
- Impôts versés		-11	-2
+/- Variation du B.F.R. lié à l'activité		-1 025	763
FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE (D)		-4 614	-1 937
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	1.1	-43	-25
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations financières	1.2	-279	0
+/- Variation des OPCVM classés en actifs financiers courants	2.2	-5 888	0
+/- Variation des prêts et avances consentis	1.2	-26	0
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT (E)		-6 235	-25
+ Augmentation de capital (incluant la prime d'émission) (2)	4.1	20 188	2 763
+/- Acquisition et cession d'actions propres		5	0
- Frais d'augmentation de capital	4.1	-2 146	0
+ Souscription de BSA (3)	4.3	157	15
+ Encaissements liés aux nouveaux emprunts (4)	5	1 263	0
- Remboursements d'emprunts	5	-345	0
- Intérêts financiers nets versés	5	-43	0
+/- Autres flux liés aux opérations de financement		4	0
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT (F)		19 083	2 778
+/- Incidence des variations des cours des devises (G)		0	0
VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE H = (D E + F + G)		8 234	816
TRESORERIE D'OUVERTURE (I)	2.1	1 096	280
TRESORERIE DE CLOTURE (J)	2.1	9 330	1 096
ECART : H (J-I)		0	0

(5) Dont 298 milliers d'euros ont été utilisés pour souscrire des BSA (4 milliers d'euros) et pour les exercer (294 milliers d'euros)

(6) Hors augmentation par conversion des 1 177 milliers d'euros d'emprunts obligataires et intérêts liés (cf 4) et augmentation de 294 milliers d'euros liée aux transactions dont le paiement est fondé sur des actions (cf 1)

(7) Hors souscription de 4 milliers d'euros liée aux transactions dont le paiement est fondé sur des actions (cf 1)

(8) Dont la souscription d'emprunts obligataires et intérêts liés pour 1 177 milliers d'euros et convertis en actions (cf note 5)

10.3 Conditions d'emprunts

En milliers d'euros	Inférieures à 1 an	Décembre 2017	Décembre 2018	Décembre 2019	Décembre 2020 et suivants	Total
Avances remboursables OSEO		80	72	53		204
Dettes financières non courantes	-	80	72	53	-	204
Emprunt auprès de MS Medical Synergy	28					28
Emprunt chirographaire Suisse	559					559
Avances remboursables OSEO	186					186
Comptes bancaires créditeurs	3					3
Dettes financières courantes	776	-	-	-	-	776
Total dettes financières	776	80	72	53	-	980

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 dû par OPI SA 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 à 6 mois, 12 mois et 18 mois après l'introduction en bourse de la Société.

Au 31 décembre 2015, la part courante de cet emprunt s'élève à 559 k€.

L'Avance remboursable OSEO de 329 800 €

Le 21 mai 2013, la Société a obtenu de la part de la Bpifrance une avance remboursable ne portant pas intérêt, d'un montant maximum de 340 000 euros dans le cadre du projet OSE 2101 : Etude préparatoire à la phase 3 du médicament d'EP2101.

Les versements d'OSEO se sont échelonnés entre la signature du contrat et la fin du projet, pour un montant de 329 800 euros, soit :

- premier versement de 259 800 euros postérieurement à la signature du contrat (reçu le 27 mai 2013) ;
- deuxième versement de 70 000 euros encaissé le 13 avril 2015, qui solde les montants à percevoir au titre de cette avance.

Suite au succès technique du projet, le remboursement de cette aide à l'innovation débutera selon les modalités suivantes :

- 21 825 euros trimestriellement à partir du 31/12/2015 ; 22 500 euros ont été versés le 6 Janvier 2016 au titre de la première échéance du 31/12/2015.
- 19 400 euros trimestriellement à partir du 31/12/2017.

La juste valeur de cette avance a été déterminée sur la base d'un taux d'intérêt de marché estimé de 1,921 % par an pour le premier versement de 259 800 euros et de 0,438 % pour le deuxième versement de 70 000 euros. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée au taux de marché est reconnue en résultat en diminution des frais de recherche et développement, au fur et à mesure de l'avancement des coûts engagés sur les programmes de recherches concernés.

L'Avance remboursable Bpifrance de 70 000 €

Le 9 septembre 2013, la Société a obtenu de la part de la Bpifrance une avance remboursable ne portant pas intérêt, d'un montant maximum de 100 000 euros dans le cadre du projet OSE 1101 : PIA 2 / PARIS BIOTECH SANTE : explorations complémentaires de la triquoline dans la mucoviscidose.

La Société a reçu le 13 septembre 2013 un premier versement de 70 000 euros dont le remboursement anticipé a été fait le 3 mars 2016.

La juste valeur de cette avance a été déterminée sur la base d'un taux d'intérêt de marché estimé de 2,568 % par an. En l'absence de frais de recherche et développement imputables, la différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée au taux de marché est reconnue en produit financier.

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'élevait 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'élevait 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'élevait 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

L'introduction en bourse réalisée en mars 2015 par OSE Pharma a permis au groupe de lever 21,1 millions d'euros. Ces capitaux et la trésorerie d'Effimune disponible lors de la fusion le 31 mai 2016, permettront d'avancer les programmes précliniques et cliniques d'OSE Immunotherapeutics prévus sur les prochains 18 mois.

Les autres sources de financement attendues sont les suivantes :

La société envisage la signature d'accords et licences pour certains de ses produits et des aides publiques supplémentaires sur ses programmes.

Il est précisé que la fusion intervenue le 31 mai 2016 entre la Société et Effimune ne remet pas en cause les développements envisagés jusqu'à cette date par OSE Pharma.

11 Recherche et développement, brevets et licences

11.1 Propriété industrielle

OSE Immunotherapeutics est assistée dans ses démarches et actions de protection de ses droits de propriété intellectuelle par le cabinet Becker, spécialisé en propriété intellectuelle.

La Société est, au travers de sa filiale à 100% OPI, propriétaire des droits mondiaux sur OSE 2101.

Demandes de brevets déposées par OSE Immunotherapeutics :

- i. 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

Cette date d'expiration de 2024 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.

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.

ii. 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
Demande internationale	PCT/EP2014/073975	6 novembre 2034
Argentine	20150103601	5 novembre 2035
Taiwan	104135282	27 octobre 2035

Les phases nationales de la demande internationale sont à engager en mai 2017.

La thérapie immunitaire et une réponse T mémoire précoce :

OSE Pharma a déposé le 29 juin 2015 une demande de brevet internationale avec une thérapie immunitaire T spécifique capable d'induire une réponse de cellules T-mémoire précoce chez des patients HLA-A2 positifs.

Cette demande pourra faire l'objet d'une extension jusqu'en juin 2016 et les phases nationales sont à engager en décembre 2017.

Pays	Brevet	Expiration
------	--------	------------

Demande internationale	PCT/EP2015/06474	29 juin 2035
------------------------	------------------	--------------

iii. Propriété intellectuelle du projet OSE-1101 :

Famille Princeps PCT WO 2013/094454 : cette famille OSE-1101 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 a été étendue aux US, en Europe, en Israël et au Canada. La demande Européenne a été délivrée en septembre 2015. Les revendications délivrées visent à protéger l'application/utilisation du produit OSE-1101 dans le traitement de la mucoviscidose ou ses complications, comme les désordres inflammatoires ou infectieux. Les brevets accordés devraient expirer le 19 avril 2033. La durée des brevets est susceptible d'être prorogée par des certificats complémentaires de protection de 5 ans après obtention d'une autorisation de mise sur le marché suivant les règles nationales/régionales en vigueur.

iv. FR104

Le portefeuille relatif au produit FR104 portant sur des anticorps antagonistes anti-CD28 comprend les familles de brevet suivantes.

Famille 1

Cette famille comprend des brevets délivrés en Europe, aux Etats-Unis et au Japon. La date théorique d'expiration de cette famille est décembre 2021. Cette famille est détenue par l'INSERM.

Cette famille concerne l'anticorps CD28.3 et des anticorps dérivés de celui-ci.

N° Dépôt	Pays	Date Dépôt	N° Publication	N° Brevet	Statut
FR0017025	France	26/12/2000			Abandonné
PCT/FR01/04203	PCT	26/12/2001	WO2002/051871		Engagé
EP01995797.6	EP	26/12/2001	EP1345969	EP1345969	Délivré
US10/450832	US	26/12/2001	US2008/0038273	US 7723482	Délivré
JP2002552964	JP	26/12/2001	JP2004-516034	JP4066166	Délivré

Famille 2

Cette famille comprend un brevet délivré au Japon et deux demandes en cours au Canada et aux Etats-Unis. La date théorique d'expiration de cette famille est janvier 2030. Cette famille est co-détenue par l'INSERM et Effimune.

Cette famille concerne la préparation d'un dérivé monovalent recombinant de l'anticorps CD28.3.

N° Dépôt	Pays	Date Dépôt	N° Publication	N° Brevet	Statut

EP09290029.9	EP	14/01/2009	EP2210902		Abandonné
PCT/IB2010/000196	PCT	13/01/2010	WO2010/82136		Engagé
EP10704185.7	EP	13/01/2010	EP2387587		Abandonné
US13/144471	US	13/01/2010	US2011/313135		En cours
CA2749627	CA	13/01/2010	CA2749627		En cours
JP2011-545812	JP	13/01/2010	JP2012-514997	JP575148	Délivré

Famille 3

Cette famille comprend un brevet délivré en Europe et un aux Etats-Unis. La date théorique d'expiration de cette famille est octobre 2030. Cette famille est co-détenue par l'INSERM et Effimune.

Cette famille concerne un procédé de sélection d'un ligand monovalent du récepteur CD28 humain capable de se lier à l'épitope de l'anticorps CD28.3.

N° Dépôt	Pays	Date Dépôt	N° Publication	N° Brevet	Statut
FR0904866	FR	09/10/2009	FR2951176		Abandonné
PCT/IB2010/054562	PCT	08/10/2010	WO2011/042891		Engagé
EP10785516.5	EP	08/10/2010	EP2486059	EP2486059	Délivré
US13/501015	US	08/10/2010	US2013/058933	US 8785138	Délivré

Famille 4

Cette famille comprend un brevet délivré aux Etats-Unis et des demandes en cours d'examen en Europe, Canada, Japon et aux Etats-Unis. La date théorique d'expiration de cette famille est février 2031. Cette famille est co-détenue par l'INSERM et Effimune.

Cette famille concerne l'anticorps humanisé dérivé de l'anticorps CD28.3.

N° Dépôt	Pays	Date Dépôt	N° Publication	N° Brevet	Statut
EP10290080.0	EP	18/02/2010	EP2361935		Abandonné
PCT/IB2011/050646	PCT	16/02/2011	WO2011/101791		Engagée
EP11707918.6	EP	16/02/2011	EP2536764		En cours
CA 2,788,544	CA	16/02/2011	CA 2,788,544		En cours
JP2012-553431	JP	16/02/2011	JP2013-519389		En cours
US13/577103	US	16/02/2011	US2013/0078236	US 8785604	Délivré

US14/326119	US	16/02/2011	US20150071916		En cours
-------------	----	------------	---------------	--	----------

v. Effi-7

Le portefeuille relatif au projet Effi-7 portant sur des anticorps antagonistes anti-IL-7R α comprend deux familles de brevet.

Famille 1

Cette famille comprend des demandes de brevet en cours d'examen en Europe, aux Etats-Unis et au Japon. La date théorique d'expiration de cette famille est 2032. Cette famille est co-détenue par Effimune et l'INSERM.

Cette famille porte sur des anticorps antagonistes anti-IL-7R α .

N° Dépôt	Pays	Date Dépôt	N° Publication	Statut
EP11306353.1	Europe OEB	19/10/2011	EP2583980	Abandonnée
PCT/EP2012/069670	PCT	04/10/2012	WO2013056984	Engagée
EP12772749.3	Europe OEB	04/10/2012	EP2768860	En cours
US 14/352992	USA	04/10/2012	US2014-0308281	En cours
JP 2014536177	Japon	04/10/2012	JP 2014532074	En cours

Famille 2

Cette famille comprend une demande PCT et une demande européenne. La portée territoriale finale sera définie ultérieurement lors des phases nationales. La date théorique d'expiration de cette famille est 2035. Cette famille appartient à Effimune.

Cette famille porte sur des anticorps anti-IL-7R α antagonistes de la voie IL7 capables de reconnaître un épitope conformationnel sur l'IL-7R α . Elle protège en particulier l'anticorps en cours de développement par la société Effimune.

N° Dépôt	Pays	Date Dépôt	N° Publication	Statut
US 62/010117	USA	10/06/2014	---	
EP15305078.6	Europe OEB	23/01/2015	EP2955196	En cours
PCT/EP2012/069670	PCT	10/06/2015	WO2013056984	Engagée

vi. Effi-DEM

Le premier brevet concernant ce produit sera publié en avril 2016. Ces brevets décrivent des anticorps monoclonaux agissant spécifiquement sur le récepteur SIRP alpha et bloquant les cellules suppressives myéloïdes (MDSC) ou les macrophages associés aux Tumeurs (TAM) où ce récepteur est fortement exprimé.

Des exemples d'activité des produits sont fournis établissant la transformation de ces cellules suppressives en cellules non suppressives par le blocage du récepteur SIRP alpha. Une efficacité est établie dans plusieurs modèles de cancers solides pour ces produits utilisés seuls ou associés à d'autres immunothérapies du cancer ou à des checkpoints agissant sur les T.

Famille 1

Brevet EP 141 90370.8 déposé le 24 /10/ 2014, en cours d'examen.

Demande de brevet internationale PCT/IB2005/058124 déposée le 21/10/2015.

Famille 2

Brevet EP 15 190 918.1 déposé le 21/10/ 2015, en cours d'examen.

Famille 3

Brevet US prov. US62322707 déposé le 14/04/2016, en cours d'examen.

La stratégie suivie par OSE Immunotherapeutics en matière de brevets est d'assurer l'existence et de protéger les droits de propriété intellectuelle qui sont le fondement de ses programmes de recherche de médicaments, et, le cas échéant, de poursuivre en justice les atteintes portées à ses droits de propriété intellectuelle. Généralement, Effimune dépose en priorité ses demandes de brevet en Europe puis une demande internationale, appelée demande relevant du régime du traité de coopération en matière de brevets (« PCT », d'après l'anglais « Patent Cooperation Treaty »), est déposée et cite tous les États membres du PCT, puis la demande est réitérée dans les pays du PCT sélectionnés. Les demandes de brevets européens sont déposées à l'Office européen des brevets (« OEB ») sous le régime de la Convention européenne des brevets (« CEB ») qui offre une protection dans de nombreux pays européens.

La réussite d'OSE Immunotherapeutics dépendra de sa capacité et de la capacité de ses collaborateurs à obtenir une protection des inventions incorporées dans ses candidats médicaments, dans ses produits et dans ses technologies auprès des principaux pays européens, aux États-Unis et dans d'autres pays significatifs. La procédure d'identification et de demande de protection d'un brevet est coûteuse et dure longtemps. Certaines demandes en attente ou futures sont susceptibles de ne pas aboutir à la délivrance du brevet concerné, ou leur champ est susceptible d'avoir à être redéfini ou réduit avant que le brevet ne soit accordé. La situation des brevets en matière de produits biotechnologiques et pharmaceutiques est généralement caractérisée par une grande incertitude et soulève des questions juridiques et scientifiques complexes

11.2 Marques et noms de domaine

À la date du présent document de référence, la Société a 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. De même, la marque a été déposée au niveau communautaire.

Les noms « Memopi », « Effi-DEM », « Effi-7 », « Effidem », ont été choisis par la Société et Effimune 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.

Les marques « Atalante 1 » concernant l'essai clinique de phase 3 ont été déposées en janvier 2016.

La marque OSE Immunotherapeutics a été déposée en février 2016.

A la connaissance de la Société, sa propriété intellectuelle n'a fait l'objet d'aucune contestation, ni d'aucun détournement.

La Société a déposé les noms de domaine suivants :

<http://osepharma.com/> ; <http://osepharma.fr/> ; <http://effimune.com> ; <http://effimune.fr>, et <http://tclpharma.com>

Les noms des domaines oseimmunotherapeutics.com et oseimmunotherapeutics.fr ont été déposés en février 2016 et ceux ose-immuno.com et ose-immuno.fr en mai 2016.

Les frais de recherche et développement d'OSE Pharma au 31 décembre 2015 ont représenté 2 245 k€.

12 Information sur les tendances

12.1 Principales tendances depuis la fin du dernier exercice

Le début de l'exercice 2016 se caractérise par :

Initiation de l'essai clinique d'enregistrement de Phase 3

En janvier et février 2016, la Société a annoncé l'initiation de l'essai clinique d'enregistrement de Phase 3 nommé « Atalante 1 » en Europe et aux Etats-Unis. Cet essai évalue Tedopi®, son produit leader dans le cancer du poumon avancé « non à petites cellules ». L'obtention officielle des autorisations des agences réglementaires en France, aux Etats-Unis, en Italie et en République Tchèque et l'accord des comités d'éthique nationaux dans ces quatre pays, permettent l'initiation de l'étude Atalante 1 début 2016.

Cet essai prévoit l'inclusion de 500 patients et les résultats sont attendus à horizon 2018.

Le recrutement des patients est aujourd'hui ouvert dans ces pays et la Société attend ces mêmes autorisations nationales dans quatre autres pays d'Europe.

La sélection des patients éligibles HLA-A2 positifs commence dans les premiers sites cliniques chez des patients atteints de cancer du poumon après échec d'au moins un premier traitement, comme défini dans le protocole.

Fusion avec la société Effimune

La société a annoncé le 24 février 2016 sa volonté de fusionner avec la société Effimune.

Effimune est une société de biotechnologie spécialisée dans la régulation immunitaire avec des applications cliniques en transplantation, en auto-immunité et en immunothérapie du cancer. OSE Pharma et Effimune ont annoncé la signature d'un projet de fusion.

L'objectif est de créer une nouvelle société internationale dédiée au développement d'immunothérapies innovantes d'activation ou de régulation pour développer des produits de nouvelle génération optimisés afin de mieux cibler les récepteurs clés de la réponse immune activatrice ou régulatrice, et permettre une pérennisation de l'effet thérapeutique dans le temps.

Les termes du projet de fusion ont été approuvés par les Conseils d'administration d'OSE Pharma et d'Effimune. La fusion, soumise à l'approbation des actionnaires des deux sociétés en Assemblées Générales Extraordinaires, a été accordée le 31 mai 2016.

La nouvelle société dispose d'un socle technologique innovant, d'un savoir-faire de sélection et d'optimisation du ciblage de récepteurs, et de développement jusqu'à l'enregistrement.

L'opération permet de combiner et de maîtriser les technologies d'immuno-régulation et d'immuno-activation du système immunitaire avec des équipes et des expertises internationales complémentaires impliquées dans la recherche et l'optimisation des candidats médicaments, le développement pharmaceutique, le développement clinique et l'enregistrement.

Le nouveau portefeuille, combinant les produits actuels d'OSE Pharma et d'Effimune, est constitué de produits d'immunothérapie avancés en phase clinique et de produits en phase préclinique. Leur développement est mené par les équipes en interne ou à travers des partenariats industriels stratégiques à différents stades de leur développement.

L'opération a pris la forme d'une fusion-absorption d'Effimune par OSE Pharma au terme de laquelle les actionnaires d'Effimune ont reçu 1,93 action OSE Pharma pour 1 action d'Effimune.

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

La composition des organes d'administration a évolué à la suite de la fusion avec Effimune, approuvée lors de l'Assemblée générale d'OSE Pharma du 31 mai 2016.

Les fonctions de Président du Conseil d'administration restent confiées à M. Emile Loria, actuel Président du Conseil d'administration d'OSE Pharma. Les fonctions de Directeur Général restent confiées à Madame Dominique Costantini.

Deux Directeurs Généraux Délégués, Bernard Vanhove et Alexis Peyroles, assistent le Directeur Général dans des fonctions opérationnelles.

- Bernard Vanhove, actuel Directeur Général d'Effimune, est en charge de la R&D et la collaboration scientifique américaine ;
- Alexis Peyroles, actuel Directeur Financier d'OSE Pharma, est en charge des Finances, du business development et des opérations.

Maryvonne Hiance, antérieurement Président du Conseil d'administration et Directeur général d'Effimune, a été nommée administrateur et vice-Président et intervient par ailleurs en tant que conseiller stratégique sur une mission spécifique.

La candidature de Didier Hoch et Sophie Brouard en tant qu'administrateurs indépendants a été approuvée par l'assemblée générale d'OSE Pharma du 31 mai 2016.

Suite au processus de sélection des candidats réalisé en interne sous l'égide du Président du Conseil d'administration d'OSE Pharma, le Conseil d'administration du 1^{er} décembre 2015 a voté à l'unanimité candidature de Monsieur Alexis Peyroles aux fonctions d'administrateur représentant les salariés. Cette candidature a été approuvée par l'Assemblée Générale des actionnaires d'OSE Pharma le 31 mai 2016.

Le Conseil d'administration, réuni en date du 15 février 2016 a pris acte de la démission de l'administrateur société Val Fourcats, intervenue le 12 février 2016.

14.1.1 Composition du Conseil d'Administration

A la date du présent Document de Référence, le Conseil d'Administration est composé de 12 membres :

Nom-Prénom ou dénomination sociale du membre	Date de 1 ^{ère} 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 Maryvonne Hiance	31/05/2016	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2021, soit 6 ans	Vice- présidente du Conseil d'administration	Administrateur de la société APAVE Vice-Présidente de France Biotech Vice-Présidente du pôle Atlanpole Biotherapies
Madame Dominique COSTANTINI	27/04/2012	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2017, soit 6 ans	Administrateur - Directeur Général	Administrateur Abivax sa, Carthera sas, Theranexus sas,
Madame Sophie Brouard	31/05/2016	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2021, soit 6 ans	Administrateur	Directrice de recherches au CNRS
Société HOCH STRATEGY, représentée par Monsieur Didier Hoch	31/05/2016	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2021, soit 6 ans	Administrateur	Administrateur indépendant : DBV technologies, Gentice, Germitech Membre du Conseil stratégique – comité consultatif : Myastérix/Curavac Président de Biovision (Fondation pour l'Université de Lyon)
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
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	- 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 (2012-2015) - Partner Emeritus, Paul Capital Advisers, San Francisco, CA (2011-2016)

Monsieur Alexis Peyroles	31/05/2016	AG statuant sur les comptes 31 décembre 2018, soit 3 ans	Administrateur représentant des salariés et directeur général délégué d'OSE Immunotherapeutics	Président d'Aperana Consulting

Renseignements personnels relatifs aux membres du Conseil d'Administration

Les 12 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 : 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) jusqu'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 via 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, avec une expertise internationale dans la réalisation d'accords pour les sociétés BioAlliance, Epimmune, Biovector, Cygnus, Sanofi, Ciba-Geigy.

Maryvonne Hiance : vice- présidente du conseil, administrateur

Précédemment présidente et cofondatrice d'Effimune, ingénieur spécialiste du nucléaire, elle a managé pendant 14 ans un programme nucléaire sur les neutrons au sein de FRAMATOME (Areva). Elle a également précédemment dirigé pendant plus de 20 ans différentes sociétés d'innovation en Biotechnologie : SangStat Atlantic (la société mère Sangstat medical corporation a été acquise par l'industriel Genzyme en 2003 pour son portefeuille de produits dans l'immunosuppression et la transplantation) ; elle a également dirigé les sociétés d'innovation DrugAbuse Sciences et la société TcLand. Maryvonne a fondé et dirigé la société Strategic ventures une société de conseil impliquée dans l'aide à des sociétés technologiques. Elle a été membre du conseil stratégique de l'innovation et conseil du ministre des PME et de l'industrie.

Dominique Costantini, Directeur général, administrateur

Fondateur et ancien Directeur Général de BioAlliance pharma (1997-2011, Paris, cotée sur EuroNext devenue Onxeo). Elle a conçu, développé et fait approuver des innovations thérapeutiques dans le domaine de l'oncologie. 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 franchies dans le développement de produits : 3 produits innovants ont été approuvés en Europe. Elle a conclu des partenariats industriels internationaux avec plus de 130M€ de contrats signés. BioAlliance Pharma est la seule Biotech Française à avoir enregistré deux produits auprès de la FDA. Dominique a plus de 15 ans de management opérationnel dans l'industrie pharmaceutique au sein de HMR (aujourd'hui Sanofi). Elle y a dirigé des activités de R&D et marketing du médicament allant de la recherche au marché (Immunologie, Endocrinologie, Inflammation, Infectiologie, Oncologie). Médecin, Immunologie- Université René Descartes Paris V.

Sophie Brouard, administrateur

Immunologiste, vétérinaire, spécialiste des greffes, elle poursuit sa formation en post doctorat à l'Ecole médicale d'Harvard à Boston. Directeur de recherche au CNRS, co directeur d'une unité Inserm spécialisée dans l'immunothérapie des maladies auto immunes et des greffes, Sophie dirige un groupe de recherche Inserm situé à Nantes dédié à la transplantation et à ses mécanismes. Ces recherches actuelles sont la compréhension du mécanisme des rejets lors d'une transplantation pour trouver des biomarqueurs de la survie du greffon. En parallèle elle dirige le comité de Direction de la fondation Centaure. Centaure est une fondation avec une notoriété mondiale, pionnier dans la greffe de pancréas réalisant environ 2/3 des greffes simultanées rénales et pancréatiques en France. Cette activité est liée à un engagement fort des équipes chirurgicales et des équipes de recherche. Centaure a également une reconnaissance mondiale dans ses travaux sur les mécanismes immunologiques du diabète, dans des modèles expérimentaux et dans la réalisation d'essais thérapeutiques chez les patients diabétiques. Centaure fédère trois centres pivots d'excellence - Nantes, Lyon et Paris - leur permettant de travailler ensemble sur des projets autour de la recherche en transplantation, en connexion avec un comité international européen et américain.

Didier Hoch, administrateur

Médecin, il est Chairman du Forum Biovision et de l'accélérateur de startups « Big Booster ». Il est également administrateur de sociétés cotées dont Gentcel et auparavant de DBV Technologies. Il a été de 2000 à 2010, président de Sanofi- Pasteur- MSD, une société conjointe (en « joint-venture») consacrée aux vaccins, entre Sanofi & Merck. Il a également occupé différentes fonctions managériales au sein de Rhône Poulenc Rorer, puis Aventis (« VP Middle East -Africa » Vice président Moyen- Orient & Afrique).

Ancien président de l'association des fabricants de vaccins « Vaccine Europe » et président du comité de Biotechnologie du LEEM.

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.

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 Théron – 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) BioAlliance pharma et Vectans. Précédemment il a été 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 pharmacie et de la Biotechnologie.

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.

David de Weese – Administrateur

David a rejoint Paul Capital Partners en 1995 et dirige le cabinet. 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 obtenu un MBA 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 possède 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.

Alexis Peyroles – Administrateur représentant les salariés

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 20 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 du groupe (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 l'ensemble des opérations commerciales et industrielles. Il est le directeur des opérations de la société OSE Pharma depuis 2014.

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 ;
- David de Weese, 1170 fifth Ave, # 15 A New-York, NY 10029 (Etats-Unis) ;
- Walter Flamenbaum, 77 Crayville Road Crayville NY, 12521 (Etats-Unis) ;
- Maryvonne Hiance, 35 rue Edison, 44 000 Nantes ;
- La société HOCH STRATEGY, représentée par Didier Hoch, 1508 route de Bellegarde, La Sauzée, 42210 SAINT CYR LES VIGNES ;
- Sophie Brouard, Les Vaux, 44240 Sucé sur Erdre ;
- Alexis Peyroles, 63 avenue de la République 94300 Vincennes.

Capital et droits de vote détenus par les membres du Conseil d'Administration

Après exercice potentiel de tous les instruments donnant accès au capital, à la suite de la réalisation de la fusion et des nominations d'administrateurs, la détention d'actions de la Société par les administrateurs sera la suivante :

- Emile Loria détiendra 3.609.762 actions représentant 24,04 % du capital et des droits de vote ;
- Dominique Costantini détiendra 1.888.333 actions représentant 12,57 % du capital et des droits de vote ;
- Guy Chatelain détiendra 288.000 actions représentant 1,92 % du capital et des droits de vote ;
- Jean Theron détiendra 170.500 actions représentant 1,13 % du capital et des droits de vote ;
- Jean-Patrick Demonsang détiendra 43.000 actions représentant 0,28 % du capital et des droits de vote ;
- Gérard Tobelem détiendra 44.667 actions représentant 0,30 % du capital et des droits de vote ;
- David de Weese détiendra 55.244 actions représentant 0,37 % du capital et des droits de vote ;
- Walter Flamenbaum détiendra 39.333 actions représentant 0,26 % du capital et des droits de vote ;
- Maryvonne Hiance (directement et par le biais de sa holding patrimoniale), détiendra 394.808 actions représentant 2,63 % du capital et des droits de vote ;
- Didier Hoch (représentant de la société Hoch Strategy) détiendra 7.334 actions représentant 0,05 % du capital et des droits de vote ;
- Sophie Brouard détiendra 204.834 actions représentant 1,36 % du capital et des droits de vote ;
- Alexis Peyroles détiendra (directement et par le biais de sa société Aperana Consulting), après exercice de l'ensemble des instruments dilutifs, 421.667 actions représentant 2,81 % 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 des 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)
Maryvonne Hiance	- Vice-Présidente de France Biotech - Vice-Présidente du pôle Atlanpole Biotherapies - Administrateur de la société APAVE -	Néant
Sophie Brouard	- Directrice de la Fondation Centaure	N/A
Société HOCH STRATEGY, représentée par Monsieur Didier Hoch	- Administrateur de GenticeI	Administrateur de DBV Technologie
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
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,	- Norphan Pharmaceuticals, Stamford, Connecticut, Chairman of the Board (2012- 2013)

	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 -)	
Alexis Peyroles	- Aperana Consulting	- N/A

*Le Conseil d'administration, réuni en date du 15 février 2016 a pris acte de la démission de l'administrateur société Val Fourcats, intervenue le 12 février 2016.

14.1.2 Autres mandats sociaux

Composition de la Direction Générale

Madame Dominique Costantini assure les fonctions de Directeur Général de la Société.

Bernard Vanhove a été nommé le 31 mai 2016 Directeur Général Délégué, en charge de la R&D et des collaborations scientifiques internationales dans la nouvelle entité.

Alexis Peyroles a été nommé le 31 mai 2016 Directeur Général Délégué, en charge des opérations de la finance et des accords et licences dans la nouvelle entité.

Renseignements personnels relatifs aux membres de la Direction Générale

Il est renvoyé au paragraphe 14.1.1 du présent Document de Référence.

Bernard Vanhove est docteur ès Sciences en Immunologie (Université de Louvain- Belgique), cofondateur d'Effimune et directeur général délégué depuis juillet 2014. Il a eu une carrière scientifique internationale en particulier à l'institut de recherche Sandoz à Vienne (Autriche). Directeur de recherche au sein du CNRS (Centre National Recherche Scientifique) à l'INSERM (Institut National de la Santé et Recherche Médicale) au sein de l' ITUN (Institut de Transplantation-Immunologie-Urologie) ses activités se sont également déroulées au sein du CESTI, Centre Européen des Sciences de la Transplantation et Immunothérapie. Il a reçu le prix 2013 de France Transplant, un prix décerné pour les essais précliniques pharmacologiques d'efficacité en immunologie et de tolérance du produit FR104 (un anticorps monoclonal monovalent Fab antagoniste de CD28). Il a été également le coordonnateur du réseau FP7 européen "TRIAD" dans les maladies auto immunes (Tolerance Restoration in Autoimmune Diseases) et est l'auteur de plus de 80 publications internationales dans le domaine de l'immuno-restauration.

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

Anne-Laure Autret-Cornet, responsable administratif et financier de la nouvelle entité.

Responsable administratif et financier d'Effimune, elle est diplômée de l'ESSCA, avec une spécialisation Audit-Finance. Elle a une expérience de ce domaine acquise au sein de Deloitte pendant près de 7 ans avant de rejoindre la société Effimune en octobre 2013.

Nicolas Poirier, Directeur scientifique de la nouvelle entité.

Docteur ès Sciences en Immunologie obtenu au sein du CESTI (European Center of Transplantation Sciences and Immunotherapy) à Nantes. Il a mis au point avec succès en préclinique et sur des modèles de primates, des stratégies thérapeutiques nouvelles sur de nouvelles cibles et de nouvelles voies en immunologie. Il a reçu le "Prix de la Recherche Universitaire" du journal Le Monde et a été classé comme « nouveau leader d'opinion » par la société internationale de transplantation (International Society of Transplantation). En 2009, il rejoint Effimune comme manager de projet. Il devient le directeur des programmes scientifique d'Effimune pour mettre au point et réaliser avec son équipe des projets innovants d'immuno- régulation répondant à des pathologies sévères à forts besoins thérapeutiques : transplantation/ maladies auto -Immunes / immuno-oncologie. Il est l'auteur de publications internationales de premier plan dans le domaine de l'immuno-restauration.

L'équipe de recherche et développement implantée à Nantes comprend 13 salariés (au 31 décembre 2015), dont 5 docteurs ès Sciences, 2 ingénieurs de recherche, 1 contrat Cifre (étudiant en Thèse de sciences)

Collaborations scientifiques internationales, les relations étroites engagées depuis plusieurs années par Effimune avec en particulier l'Unité mixte de recherche l'UMR-1064 (Dr Sophie Brouard, Directeur de recherche au CNRS), le centre de recherche international en transplantation et en immunologie implanté à Nantes, ont fait l'objet d'un contrat cadre spécifique exemplaire. Ces collaborations seront poursuivies de façon tout aussi étroite dans la nouvelle entité. D'autres collaborations scientifiques internationales sont en place avec l'ITUN (l'Institut de Transplantation Urologie Néphrologie dont le Professeur Jean Paul Souillou est le fondateur et le Pr Gilles Blancho est le directeur). Les collaborations avec des laboratoires renommés situés dans des centres experts en Europe seront poursuivies avec le Dr. Bert't Hart (« Biomedical Primate Research Center », Pays-Bas) et aux USA avec le Pr Richard Pierson (Université du Maryland à Baltimore, spécialiste de transplantation) et le Dr Leslie Kean, (Ben Towne Center for Childhood Cancer Research à Seattle, spécialiste en hématologie/oncologie et en greffe de moelle).

De nouvelles collaborations pourront être engagées en fonction des besoins des différents projets, sous la responsabilité de Nicolas Poirier et la direction de Bernard Vanhove.

Jean Pascal Conduzorgues, Directeur pharmaceutique et production de la nouvelle entité.

Docteur en Pharmacie, faisant fonction de Directeur pharmaceutique, il a acquis une très large expérience de « QP » ou « qualified person », un rôle de responsabilité pharmaceutique requis pour les médicaments en Europe. Il assure la coordination des sous- traitants nécessaires à la coordination des dossiers pharmaceutiques. Jean Pascal a été le fondateur, dirigeant et le 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 à Groupama Private Equity. Jean-Pascal Conduzorgues, a depuis 2013 sa propre société de conseils Ibero où il assure la réflexion et l'action pharmaceutique de sociétés de Biotechnologie qu'il choisit d'accompagner comme actionnaire et comme consultant, comme c'est le cas pour OSE Pharma.

Alain Chatelin, Directeur médical de la nouvelle entité.

Médecin et Pneumologue, Alain est le directeur médical d'OSE Pharma et le représentant d'OSE Pharma pour les affaires médicales auprès des agences, il est en particulier en charge de tous les protocoles cliniques et coordonne les essais thérapeutiques en relation avec le CRO (organisation de recherche clinique sous contrat). Il est également 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 une large expérience internationale du développement et de l'enregistrement de produits au sein du groupe Hoechst Marion Roussel et du groupe Ciba devenu Novartis. Alain est également actionnaire de la société dès sa création.

Emmanuel Phan, Directeur des Affaires réglementaires de la nouvelle entité.

Docteur en Pharmacie -Master en affaires réglementaires, Emmanuel a acquis pendant plus de 8 ans une expérience internationale des affaires réglementaires où il était en charge des affaires réglementaires pour le développement et l'enregistrement des produits en Europe. Il a exercé des fonctions managériales dans des organisations dédiées : Voisin Consulting life sciences (Paris) – PPD Pharmaceutical Product Development Inc (Cambridge) et également dans l'industrie pharmaceutique (Novartis- Bâle).

Patricia William, représentera la nouvelle entité auprès de la FDA (agence américaine du médicament)

Docteur ès Sciences, directeur général de IND Directions Inc (Catharpin, Virginie USA). IND Directions est une société d'experts dotés d'une large expérience de la biotechnologie, de l'industrie pharmaceutique et des relations avec la FDA. Patricia est l'agent de la société OSE Pharma et représentera la nouvelle entité auprès de la FDA.

Didier Coquoz, représentera et assistera la nouvelle entité pour les dossiers et les Due diligences.

Pharmacien, basé à Lausanne expert et directeur du développement de la société Effimune en matière de dossiers pharmaceutiques, cliniques et en matière de dossiers d'enregistrement en particulier de produits Biotechnologie et de produits recombinants. Didier a une expérience de management international dans l'industrie pharmaceutique et en Biotechnologie. Didier interviendra auprès de la nouvelle entité en tant que consultant CMC et réglementaire spécialisé dans les développements cliniques précoces. Didier est également actionnaire de la société.

La coordination avec les différents services responsables permet d'inclure en fonction des besoins les experts additionnels nécessaires aux projets et aux dossiers. A titre d'exemple : les experts en chimie, fabrication en contrôle des produits (partie CMC : chimie, fabrication, contrôle des produits), les experts précliniques et pharmacologiques avec des modèles in vivo pertinents, les experts cliniques, statistiques, les affaires réglementaires et l'accès au marché, interviendront en fonction de l'avancement des produits.

Sylvie Llabres sera la responsable assurance qualité de la nouvelle entité.

Assurant le fonctionnement aux normes des bonnes pratiques en usage dans le monde pharmaceutique avec les différentes fonctions internalisées et externalisées dans des organismes sous contrats (CMO/ CRO). Sylvie Llabres est dirigeante et co-fondatrice d'INFOMEDIAL, elle est Docteur en pharmacie et pharmacovigilant sénior, Sylvie a une expérience acquise dans l'industrie ou elle a dirigé des services de pharmacovigilance et d'information médicale pour de grands laboratoires pharmaceutiques internationaux (Organon, Schering-Plough, Merck MSD). Pharmacien Responsable Intérimaire elle assiste également le pharmacien responsable.

Juliette Fitau-Patey sera la responsable de la propriété industrielle de la nouvelle entité.

Juliette a rejoint la société Effimune en novembre 2013, elle a obtenu un doctorat en biologie moléculaire et cellulaire (Université de Nantes) et un post-doctorat au sein de Novartis. Elle s'est ensuite spécialisée en propriété intellectuelle et en transfert technologique au sein auprès de l'institut national de la propriété industrielle (INPI), elle a ensuite passé plusieurs années dans différentes institutions académiques, comme responsable du transfert technologique en biotechnologie.

Catherine Ruiz sera en charge des aides publiques et des programmes collaboratifs subventionnés

Docteur ès Sciences en Immunologie avec un master en Biotechnologie. Catherine est Manager de projets scientifiques au sein d'Effimune depuis 2011, elle assure la coordination des aides publiques obtenues au niveau local et européen. Elle a acquis une expérience d'immuno-monitoring dans différentes sociétés de Biotechnologie et dans l'unité Inserm U 643.

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, aucun de Madame Dominique Costantini, Monsieur Bernard Vanhove, Monsieur Alexis Peyroles :
 - 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 150.000 euros HT dont 30.000 euros HT de remboursement forfaitaire de frais.

MS Medical Synergy, contrôlée par Emile Loria, a accordé à la Société un emprunt pour un montant de 28.000 euros au 31 décembre 2015.

Emile Loria a accordé à la Société un emprunt chirographaire pour un montant de 559.000 euros au 31 décembre 2015.

Madame Costantini bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1er 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. Le Conseil d'administration du 23 juin 2015, suivant la recommandation du Comité des nominations et rémunérations du 22 juin 2015, a octroyé une rémunération variable au titre de l'exercice 2014 de 25.000 euros bruts pour Dominique Costantini.

Maryvonne Hiance, Vice-Président d'OSE Immunotherapeutics, assure un rôle opérationnel de conseiller stratégique auprès de la direction générale en vertu d'un contrat en date du 31 mai 2016. La rémunération au titre de ce contrat de travail est calculée sur une base de 120 000 euros annuelle brute. Le contrat de travail a pris effet le 31 mai 2016, concomitamment à la réalisation de la fusion. Il est par ailleurs prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs.

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 Maryvonne Hiance (pour elle-même et sa holding patrimoniale), Sophie Brouard, Nicolas Poirier, Bernard Vanhove et Catherine Ruiz, qui se sont engagés à conserver leurs actions OSE Immunotherapeutics en totalité pendant 6 mois à compter de la réalisation de la fusion (soit jusqu'au 31 novembre 2016), puis à hauteur d'au moins 50% pendant les 6 mois suivants (soit jusqu'au 31 mai 2017).

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, n°4, n°8, n°9, n°10 et n°11 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. Aucune rémunération n'a été versée aux mandataires sociaux dirigeants au cours de l'année 2015 au titre de leurs mandats sociaux.

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 1er juillet 2014, pour un montant annuel de 150.000 euros HT dont 30.000 euros HT de remboursement de frais. Les prestations de services et remboursement de frais sont facturés par Emile Loria semestriellement. 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 1er juillet 2014 en qualité de directrice du développement. La rémunération au titre de ce contrat de travail est calculée sur une base de 140 000 euros annuelle brute (pour 104 heures de travail mensuel). 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 de 104 heures à 133 heures de travail mensuel, soit une rémunération annuelle brute de 180 000 euros hors rémunération variable. Le Conseil d'administration du 23 juin 2015, suivant la recommandation du Comité des nominations et rémunérations du 22 juin 2015, a octroyé une rémunération variable au titre de l'exercice 2014 de 25.000 euros bruts pour Dominique Costantini. Il est précisé qu'au titre de l'exercice 2015, la prime de Dominique Costantini a été versée en début d'exercice 2016. L'objectif fixé à Madame Costantini au titre de l'exercice 2015 était la réussite du dossier de transposition industrielle de Tedopi® et des accords des agences pour l'avancée de l'essai de phase 3. Ces objectifs ont été atteints sur l'exercice 2015.

Tableau 1 : Tableau de synthèse des rémunérations et des BSA attribués à chaque dirigeant mandataire social

	Exercice 2015	Exercice 2014
Emile Loria – Président du Conseil d'administration		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (tableau 2)	150.000 HT € dont 30.000 € HT de remboursement forfaitaire de frais d'honoraires	82.200 HT € de prestations de service au titre du 2 ^e trimestre 2014 dont 22.200 € HT de remboursement de frais d'honoraires

Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice (tableau 4)	N/A	18.339 €
Valorisation des actions attribuées gratuitement (tableau 6)	N/A	N/A
TOTAL	150.000 HT €	100.539 HT €

* Juste valeur estimée par BSA à 4,52€

	Exercice 2015	Exercice 2014
Dominique Costantini – Directeur Général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (tableau 2)	215 000 € Bruts Salaires	95.000 €
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA attribués au cours de l'exercice (tableau 4)*	17 450 €	27.625 €
Valorisation des actions attribuées gratuitement (tableau 6)	N/A	N/A
TOTAL	232. 450 €	122.625 €

* Juste valeur estimée par BSA à 3,59 € en 2015, et à 4,52€ en 2014

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social

DIRIGEANT MANDATAIRE	Rémunération pour l'exercice 2015 (en euros)	Rémunération pour l'exercice 2014 (en euros)
D. Costantini	215 000 € Bruts ¹	95.000

	Montant dus	Montant versés	Montant dus	Montant versés
Rémunération fixe	170.000	170.000	70.000	70.000
Rémunération variable annuelle	45.000	25.000	25.000	0
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Jetons de présence	0	0	0	0
Avantages en nature	0	0	0	0
TOTAL	215.000	195.000	95.000	70.000

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. Le Conseil d'administration du 23 juin 2015, suivant la recommandation du Comité des nominations et rémunérations du 22 juin 2015, a octroyé une rémunération variable au titre de l'exercice 2014 de 25.000 euros bruts pour Dominique Costantini. Il est précisé qu'au titre de l'exercice 2015, la prime de Dominique Costantini a été versée en début d'exercice 2016. L'objectif fixé à Madame Costantini au titre de l'exercice 2015 était la réussite du dossier de transposition industrielle de Tedopi® et des accords des agences pour l'avancée de l'essai de phase 3. Ces objectifs ont été atteints sur l'exercice 2015.

DIRIGEANT MANDATAIRE	Rémunération pour l'exercice 2015 (en euros)		Rémunération pour l'exercice 2014 (en euros)	
E. Loria	150.000 ² € HT		82.200 € HT	
	Montant dus	Montant versés	Montant dus	Montant versés
Rémunération fixe	150.000	150.000	82.200	82.200
Rémunération variable annuelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Jetons de présence	0	0	0	0
Avantages en nature	0	0	0	0
TOTAL	150.000	150.000	82.200	82.200

² La rémunération au titre de la convention de prestation de services conclue entre la Société et E. Loria prévoit une rémunération annuelle de 150 000 euros HT dont 30.000 euros HT de remboursement forfaitaire de frais. Cette convention a pris effet le 1er juillet 2014.

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

Nom Prénom Dénomination sociale	Fonction au sein du Conseil et des Comités du Conseil	Jetons de présence (au titre de l'exercice 2015)	Autres rémunérations (au titre de l'exercice 2015)	Jetons de présence (au titre de l'exercice 2014)	Autres rémunérations (au titre de l'exercice 2014)
E. LORIA	Président – Président du Conseil	0 €	–	0 €	–
D. COSTANTINI	Administrateur – Directeur Général	0 €	–	0 €	–
G. CHATELAIN	Administrateur Comité des nominations et rémunérations	9.000 €	18.370 € HT*	0 €	–
J. THERON	Administrateur Comité d'audit	11.000 €	–	0 €	–
G. TOBELEM	Administrateur Comité des nominations et rémunérations (président)	13.000 €	–	0€	–
JP. DEMONSANG	Administrateur Comité d'audit (président)	13.000 €	–	0 €	–
SOCIETE VAL FOURCATS	Administrateur Comité des nominations et rémunérations	8.200 €	–	0 €	–
D. DE WEESE	Administrateur	5.200 €	–	0 €	–
W. FLAMENBAUM	Administrateur	8.000 €	–	0 €	–

* Ces rémunérations ont été versées à M. Chatelain au titre de ses prestations d'administrateur général et honoraires d'avocat au sein d'OPI.

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 2015 et 2014

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 : 01/07/2014	BSA 2014-1	18 339 €	4.149	8 €	30/06/2019
Dominique Costantini	N° : 1 Date : 01/07/2014	BSA 2014-1	27 625 €	6.250	8 €	30/06/2019
	N° : 2 Date : 01/12/2015	BSA 2014-7	17 450 €	5.000	8 €	30/06/2019
TOTAL			63 414 €	15.399		

Tableau 5 : Options de souscription ou d'achat d'actions levées par chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos 31 décembre 2015 et 2014

Néant.

Tableau 6 : Actions attribuées gratuitement à chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos 31 décembre 2015 et 2014

Néant.

Tableau 7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos 31 décembre 2015 et 2014

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 :

	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 27/03/15	Assemblée Générale Extraordinaire du 17/09/2014 Conseil d'administration du 27/03/15	Assemblée Générale Extraordinaire du 2/06/2014 Conseil d'administration des 01/07/2014, 29/07/2014, 27/03/2015 et 1/12/2015	Assemblée Générale Extraordinaire du 30/05/2012 Conseil d'administration du 29/11/2013
Nombre maximum de bons autorisés par les assemblées générales	300.000 instruments	300.000 instruments	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 d'instruments émis	65 000	136 222	481.982 *	200.000
<i>Emile Loria</i>			4.149	
<i>Dominique Costantini</i>			11.250	25.000
<i>Jean-Patrick Demonsang</i>			13.000	30.000
<i>Gérard Tobelem</i>			13.417	30.000
<i>Val Fourcats (Gilles Pélisson)****</i>			17.167	25.000
<i>David de Weese</i>		5.876	14.667	
<i>Walter Flamenbaum</i>			13.000	
<i>Jean Théron</i>			13.000	
<i>Guy Chatelain</i>			13.000	
Alexis Peyroles	65.000			
Point de départ d'exercice des bons	Du 1 ^{er} avril 2017 au 1 ^{er} octobre 2017 Du 1 ^{er} avril 2018 au 1 ^{er} octobre 2018 Du 1 ^{er} avril 2019 au 1 ^{er} octobre 2019	Date de leur attribution	Date de leur attribution	(1)
Date d'expiration	1 ^{er} avril 2019 1 ^{er} avril 2020 1 ^{er} avril 2021	30 mars 2020	30 juin 2019	29 novembre 2018
Prix de souscription ou d'achat du bon	0 €	1,08 €	0,10 €	0,05 €
Nombre d'instruments souscrits	0	136 222	400.982	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	67.994	0
Nombre cumulé de bons de souscriptions ou d'achat actions annulées ou caduques	0	0	6.729	0
Bons de souscription restants à émettre à la date du présent		0***	0**	0

Document de Référence	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, les 280 000 BSA 2014 attribués lors de la réunion du Conseil en date du 27 mars 2015, et les 50.000 BSA 2014 attribués lors de la réunion du Conseil en date du 1^{er} décembre 2015 aux mandataires sociaux et aux autres actionnaires de la Société.

Les mandataires sociaux détiennent ensemble 178.816 de ces BSA 2014.

**La délégation relative à l'enveloppe de BSA 2014 ayant expiré le 2 décembre 2015, ces 481 982 BSA 2014 attribués constituent l'intégralité de l'enveloppe sur les 500 000 autorisés.

***L'enveloppe fixée par l'Assemblée générale du 17 septembre 2014 était de 300.000 instruments (actions gratuites, BSA, BSPCE). Compte tenu des 136 222 BSA 2015 et des 65 000 BSPCE 2015 attribués lors de la réunion du Conseil en date du 27 mars 2015, ainsi que des 98.000 actions gratuites attribuées par le Conseil d'administration du 31 mai 2016, il reste 778 actions gratuites à la main du Conseil d'Administration d'ici le 17 novembre 2017, étant précisé que la délégation pour l'enveloppe de BSA et BSPCE 2015 a expiré le 17 mars 2016 (cf section 17.2 du présent document de référence).

**** La société Val Fourcats a démissionné le 12 février 2016.

Tableau 9 : Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux 10 premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers

	Nombre total d'options attribuées / d'actions souscrites ou achetées	Prix moyen pondéré
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur aux dix salariés de l'émetteur, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	65000 BSPCE 2015	9.12 €
	11.000 BSA 2014-7	
	10.000 BSA 2014-6	
	25.000 BSA 2014-5	
	50.000 BSA 2014-3	

	1.667 BSA 2014-1	
Options détenues sur l'émetteur levées, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	0	

Tableau n° 10 : historique des attributions gratuites d'actions

Une émission de 98.000 actions gratuites a été réalisée par le Conseil d'administration le 31 mai 2016 :

HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS GRATUITES D' ACTIONS	
INFORMATION SUR LES ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT	
Date d'assemblée	17 septembre 2014
Date du Conseil d'administration	31 mai 2016
Nombre total d'actions attribuées gratuitement dont le nombre attribué à :	98 000
Maryvonne Hiance – Administrateur	40 000
Bernard Vanhove – Directeur général délégué	40 000
Nicolas Poirier – Direction R&D	9 000
Anne-Laure Autret-Cornet – Resp. admin et finance	9 000
Date d'acquisition des actions	1 ^{er} juin 2018
Date de fin de période de conservation	1 ^{er} juin 2020
Nombre d'actions souscrites au 1 ^{er} juin 2016	0
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques	0
Actions attribuées gratuitement restantes en fin d'exercice	0

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	27 avril 2012	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2017	X(1)			X		X		X
<i>Directeur général</i>										
<i>Administrateur</i>										
Alexis Peyroles	31 mai 2016	1 ^{er} juin 2019	X			X		X		X
<i>Directeur général délégué</i>										
<i>Administrateur</i>										
Bernard Vanhove	31 mai 2016	1 ^{er} juin 2019	X			X		X		X
<i>Directeur général délégué</i>										

- (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 de 104 heures à 133 heures de travail mensuel, soit une rémunération annuelle brute de 180 000 euros hors rémunération variable. Le Conseil d'administration du 23 juin 2015, suivant la recommandation du Comité des nominations et rémunérations du 22 juin 2015, a octroyé une rémunération variable au titre de l'exercice 2014 de 25.000 euros bruts pour Dominique Costantini. Il est précisé qu'au titre de l'exercice 2015, la prime de Dominique Costantini a été versée en début d'exercice 2016. L'objectif fixé à Madame Costantini au titre de l'exercice 2015 était la réussite du dossier de transposition industrielle de Tedopi® et des accords des agences pour l'avancée de l'essai de phase 3. Ces objectifs ont été atteints sur l'exercice 2015.

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 a provisionné 6.448 € 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. Au 31 Décembre 2014, le montant de la provision était nul compte tenu de l'ancienneté des salariés.

Les BSA et BSPCE 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

Les règles de fonctionnement des organes d'administration sont fixées dans les statuts en vigueur.

16.1.1 Le Conseil d'Administration (articles 18 à 21 des statuts)

Article 18 – Conseil d'Administration (extrait)

- (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 1er juillet 2014, pour un montant annuel de 150.000 euros dont 30.000 euros de remboursement de frais. Cette convention a fait l'objet d'une autorisation préalable en Conseil d'administration du 29 juillet 2014.

MS Medical Synergy, contrôlée par Emile Loria, a accordé à la Société un emprunt pour un montant de 28.000 euros au 31 décembre 2015.

Emile Loria a accordé à la Société un emprunt chirographaire pour un montant de 559.000 euros au 31 décembre 2015.

Madame Costantini bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1er 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. Le Conseil d'administration du 23 juin 2015, suivant la recommandation du Comité des nominations et rémunérations du 22 juin 2015, a octroyé une rémunération variable au titre de l'exercice 2014 de 25.000 euros bruts pour Dominique Costantini.

Monsieur Guy Chatelain, membre du Conseil d'administration, a perçu 18.370 euros HT auprès d'OPI en rémunération de ses honoraires d'avocat sur l'exercice 2015 au titre d'une convention de prestation de services juridiques.

Maryvonne Hiance, Vice-Président d'OSE Immunotherapeutics, assure un rôle opérationnel de conseiller stratégique auprès de la direction générale en vertu d'un contrat en date du 31 mai 2016. La rémunération au titre de ce contrat de travail est calculée sur une base de 120 000 euros annuelle brute. Le contrat de travail a pris effet le 31 mai 2016, concomitamment à la réalisation de la fusion. Il est par ailleurs prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs.

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, nommés pour une durée de deux ans.

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 2015 :

Le comité d'audit a été créé par le Règlement intérieur adopté par le Conseil d'administration du 27 mars 2015.

Il s'est réuni deux fois en 2015, à l'occasion de l'examen et arrêté des comptes sociaux et consolidés de l'exercice 2014 (22 avril 2015) et de l'examen et arrêté des comptes consolidés du premier semestre 2015 (9 septembre 2015).

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, nommés pour une durée de deux ans.

Le membre indépendant est Monsieur Gérard Tobelem, depuis la démission de la société Val Fourcats le 12 février 2016.

- 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 2015 :

Le comité des nominations et des rémunérations a été créé par le Règlement intérieur adopté par le Conseil d'administration du 27 mars 2015.

Il s'est réuni trois fois en 2015, à l'occasion de l'examen de l'élection d'un administrateur représentant les actionnaires salariés, de l'examen de la rémunération de Madame Dominique Costantini et de l'attribution de BSA 2014-7 (22 avril, 22 juin et 1er décembre 2015).

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 scientifique consultatif a vocation à évoluer en s'adjoignant, selon les sujets scientifiques à traiter, les compétences des partenaires reconnus dans l'activité de la nouvelle entité combinée.

Ce conseil scientifique consultatif est présidé par Monsieur Wolf Hervé Fridman (Directeur du centre de recherches des Cordeliers).

Le conseil scientifique intègre des expertises de haut niveau dans les indications thérapeutiques sur lesquelles se positionne OSE Immunotherapeutics. Son rôle essentiel est de formuler et valider les informations de caractère scientifique diffusées par OSE Immunotherapeutics 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 Middledenext : 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. Par l'effet de la fusion avec Effimune, Bernard Vanhove et Alexis Peyroles (Directeurs généraux délégués) cumulent leurs mandats avec des contrats de travail (respectivement en qualité de Directeur en charge de la R&D et des collaborations scientifiques internationales, et de Directeur des Opérations). Au vu de la spécificité de leurs missions et de leur distinction avec les mandats de Directeur général délégué, il a été décidé par le Conseil d'administration du 31 mai 2016 d'autoriser le cumul de ces fonctions avec leurs mandats compte tenu des besoins nouveaux de la Société à la suite de la fusion.

** 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 et de la finalisation de la fusion.

*** La Société n'entend pas mettre en place actuellement de régime de retraite supplémentaire.

**** Il n'existe pas de stock options dans la Société. Les BSA 2012, BSA 2014, BSA 2015 et BSPCE 2015 ont été attribués aux dirigeants, consultants, salariés et aux investisseurs antérieurs au processus d'introduction en bourse. Ces personnes 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.

Les instruments financiers utilisés lors du conseil du 31 mai 2016 (actions gratuites) sont de nature à fidéliser les salariés clés venant d'Effimune pour la bonne marche de l'entreprise et sa croissance.

***** 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

Le rapport sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place dans la société OSE Immunotherapeutics s'appuie sur le guide de mise en œuvre du cadre de référence publié par l'AMF et applicables aux VaMPs (Valeurs Moyennes et Petites des marchés financiers).

Compte tenu des effectifs de la société (4 personnes en CDI), OSE Immunotherapeutics considère que les procédures de contrôle interne ne sont pas pertinentes dans leur ensemble pour juger de sa fiabilité. Cependant, OSE Immunotherapeutics 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.

Ces éléments sont présentés ci-dessous.

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.

16.5.2 Organisation du contrôle interne

Le contrôle interne s'appuie également 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 :

1^{ère} 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.

2^{ème} 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.

3^{ème} 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 (cf section 1.1.2.1 ci-dessus).

Recommandations externes : les audits légaux

En plus des lignes de maîtrise présentées ci-dessus, dans le cadre de leurs travaux, les commissaires aux comptes évaluent les procédures de contrôle interne et peuvent émettre des recommandations, dont il est tenu compte pour améliorer la fiabilité et la rapidité d'établissement des informations financières ainsi que la gestion des risques.

16.5.3 Mise en œuvre du contrôle interne

Principales actions sur l'exercice 2015

La société OSE Pharma s'est introduite en bourse en mars 2015. Un certain nombre de procédures ont été mis en place sur l'année 2015, principalement liées à l'activité principale d'OSE Pharma en tant que société de recherche et développement mettant en place des études cliniques.

Ces procédures sont les suivantes :

- Maîtrise du référentiel documentaire
- Formation du personnel

- Organisation du système de Pharmacovigilance
- Gestion des réclamations qualité produit
- Sélection des fournisseurs BPF et BPC
- Gestion des écarts, actions préventives et correctives
- Gestion des audits internes et externes / inspections
- Gestion des produits pour essai clinique
- Gestion des essais cliniques
- Rappel de lot
- Classement et archivage

Axes de travail 2016-2017

Compte tenu de la récente mise en bourse de la société et de sa taille très restreinte, les axes de travail pour l'exercice 2016-2017 concerneront notamment, la mise en place des principales procédures portant sur les achats, la trésorerie et les ressources humaines (les principes de délégations et règles de fonctionnement).

Le contenu de ce rapport a été revu et commenté avec le président du conseil d'administration et approuvé à l'occasion de la réunion du conseil d'administration du 16 mars 2016.

Nous vous précisons que conformément à l'article L. 225-235 du code de commerce, nos Commissaires aux comptes vous présenteront, dans un rapport joint à leur rapport général, leurs observations sur le présent rapport.

C) PRINCIPALES EVOLUTIONS

La Société poursuit sa politique d'amélioration des dispositifs de contrôle interne. En 2016, la Société va s'appliquer à faire vivre le système de gestion des risques et à améliorer le suivi des plans d'action identifiés. Pour ce faire, afin d'assurer un suivi des risques encore plus efficace, elle va établir sa cartographie des risques en les regroupant par famille, en isolant les causes des risques eux-mêmes et en retravaillant précisément les intitulés des risques. Parallèlement, la Société va travailler à actualiser son dispositif de contrôle interne en prenant en compte l'évolution de son organisation interne et de son activité ainsi qu'une plus grande articulation avec le processus de gestion des risques.

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 2015

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 Orphan Synergy Europe - Pharma

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Orphan Synergy Europe - 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 2015.

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. 225-37 du Code de commerce.

Paris et Paris-La Défense, le 17 mars 2016

Les Commissaires aux Comptes

RBB Business Advisors

ERNST & YOUNG et Autres

Jean-Baptiste Bonnefoux

Franck Sebag

16.7 Administrateurs indépendants

La Société dispose de six administrateurs indépendants à la date du présent Document de Référence : MM. Tobelem, Demonsang, De Weese et Flamenbaum, Sophie Brouard et Didier Hoch. Un administrateur indépendant répond aux critères du code AFEP-MEDEF de décembre 2008 repris par le Code de gouvernement d'entreprise Middlednext 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 45,79% 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.

17 Salariés

17.1 Ressources humaines

17.1.1 Organigramme fonctionnel

Par l'effet de la fusion, les équipes d'Effimune et celles d'OSE Pharma sont regroupées au sein d'un organigramme avec les différentes fonctions nécessaires permettant l'avancée optimale des projets et de leurs dossiers et permettant la gestion des accords industriels en place et à venir (activité de « Business Développement »).

Dominique Costantini, Directeur Général et Directeur du développement est assistée dans cette mission par Maryvonne Hiance, Vice président du conseil et Directeur des relations industrielles.

Les responsabilités réglementaires nécessaires (direction pharmaceutique/ pharmacien responsable ; direction médicale/ pharmacovigilance ; affaires réglementaires, expertises techniques et assurance de qualité) en place sont confirmées dans l'organisation nouvelle.

La Recherche et Développement, les collaborations de recherche internationales, sont sous l'autorité du Directeur Général Délégué, Bernard Vanhove, assisté du directeur scientifique, Nicolas Poirier.

Le Directeur Général Délégué, Alexis Peyroles a sous son autorité les Opérations, la Direction financière et les accords et licences (ou « Business Développement »), il est assisté d'Anne-Laure Autret-Cornet, en tant que responsable administratif et financier.

Suite à la fusion, OSE Immunotherapeutics comprend une trentaine de personnes avec des consultants spécialisés et les salariés de la nouvelle entité : soit 19 salariés (15 salariés en contrat à durée indéterminée et 4 salariés en contrat à durée déterminée).

Tous les collaborateurs externes ou internes d'OSE Immunotherapeutics sont titulaires de diplômes d'études supérieures de 2ème ou 3ème cycle, 80 % ont un troisième cycle (8 docteurs ès Sciences, 2 médecins et 4 pharmaciens) 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 déjà mobilisée avec succès au sein des deux sociétés dans les rencontres et les dossiers soumis aux agences réglementaires en Europe et aux Etats-Unis (FDA).

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

17.1.2 Nombre de salariés

A la date du présent Document de Référence, l'effectif de la Société est de 19 salariés :

Dominique Costantini, contrat de travail au 1^{er} juillet 2014, directrice du développement, Directeur général.

Alexis Peyroles, contrat de travail au 1^{er} juillet 2014, Directeur Général Délégué en charge des opérations, de la finance et du business development.

Maryvonne Hiance et Bernard Vanhove, mandataires d'Effimune,. Un contrat a été mis en place en date du 31 mai 2016, respectivement en tant que Conseiller stratégique auprès de la direction générale et Directeur Général Délégué en charge de la R&D et des collaborations scientifiques internationales.

Le pôle Recherche et Développement comprend 9 personnes.

Le pôle administratif est quant à lui composé de 6 personnes.

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 2012

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).

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.

Le 27 mars 2015, le Conseil d'administration 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

Le 1^{er} décembre 2015, le Conseil d'administration a décidé l'émission de 50.000 BSA 2014 répartis comme suit :

- 3.000 BSA chacun à Jean Théron, Gérard Tobelem, Jean-Patrick Demonsang, David de Weese, Walter Flamenbaum, Guy Chatelain, Val Fourcats (Gilles Péliçon)
- 5.000 BSA chacun à Dominique Costantini et Aperana Consulting (Alexis Peyroles)
- 5.000 BSA chacun à Alain Chatelin et Jean-Pascal Conduzorgues
- 2.000 BSA à Wolf-Hervé Friedman
- 2.500 BSA chacun à Emmanuel Phan et Sylvie Detry
- 1.000 BSA chacun à Jessica Kentsiko et Chantal Krezel

L'enveloppe ayant expiré le 2 décembre 2015, ces 481 982 BSA 2014 attribués constituent l'intégralité de l'enveloppe sur les 500 000 autorisés.

Emission de BSA 2015

Le 27 mars 2015, le Conseil d'administration a décidé l'émission de 136 222 BSA 2015 répartis comme suit :

- 5.876 BSA chacun à David de Weese
- 11.753 BSA à Financières Tuileries Développement
- 118.593 BSA à Besançon Participations

Emission 65 000 BSPCE

Le 27 mars 2015, le Conseil d'administration a décidé l'émission de 65.000 BSPCE à Alexis Peyroles aux conditions suivantes :

- -15 000 pourront être souscrits du 1er avril 2017 au 1er octobre 2017
- -25 000 pourront être souscrits du 1er avril 2018 au 1er octobre 2018
- -25 000 pourront être souscrits du 1er avril 2019 au 1er octobre 2019

Emission 98 000 AGA

Le 31 mai 2016, le Conseil d'administration a décidé l'émission de 98.000 AGA réparties comme suit :

- 40.000 Maryvonne Hiance ;
- 40.000 Bernard Vanhove ;
- 9.000 Anne-Laure Autret-Cornet ;
- 9.000 Nicolas Poirier.

L'enveloppe fixée par l'Assemblée générale du 17 septembre 2014 étant de 300.000 instruments (actions gratuites, BSA, BSPCE). Compte tenu des 136 222 BSA 2015 et des 65 000 BSPCE 2015 attribués lors de la réunion du Conseil en date du 27 mars 2015, ainsi que des 98.000 AGA attribuées par le Conseil d'administration le 31 mai 2016, il reste 778 actions gratuites à la main du Conseil d'Administration d'ici le 17 novembre 2017, étant précisé que la délégation pour l'enveloppe de BSA et BSPCE 2015 a expiré le 17 mars 2016.

Traitement des BSA Effimune

En application de l'assemblée générale extraordinaire du 9 juin 2010 et des Conseils d'administration des 27 juin 2011 et 8 décembre 2011, Effimune a émis 33 620 BSA 2010 dont 14.620 restent exerçables au 31 décembre 2015. En application de l'assemblée générale extraordinaire du 25 mars 2014 et des Conseils d'administration des 1er juillet 2014 et 25 novembre 2014, Effimune a émis 34.200 BSA 2014.

Date	Type	Nombre de bons émis	Nombre d'options caducs	Nombre d'options en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre	Prix de souscription par action en €	Durée d'exercice
CA du 27 juin 2011	BSA	3 300		3 300	3 300	5,80 €	5 ans
CA du 8 décembre 2011	BSA	30 320	19 000	11 320	11 320	5,80 €	5 ans
CA du 1er juillet 2014	BSA	30 700		30 700	30 700	7,00 €	5 ans
CA du 25 novembre 2014	BSA	3 500		3 500	3 500	7,00 €	5 ans
Au 31 décembre 2015		67 820	19 000	48 820	48 820		

Au 31 décembre 2015, 48 820 BSA sont exerçables donnant droit à des actions Effimune. Chaque BSA Effimune donne actuellement droit à une action Effimune.

Aucun nouveau plan de BSA n'a été émis en 2015.

Les bons 2014 sont immédiatement exerçables pour 50% d'entre eux. L'exercice des bons peut être soumis à une condition de présence et/ou à une condition de performance (entrée en phase I pour 50% des bons émis et réussite de la phase 1 pour 2.500 BSA).

Par l'effet de la fusion, et conformément aux termes des premier et quatrième alinéas de l'article L. 228-101 du Code de commerce, OSE Immunotherapeutics est substituée de plein droit à Effimune dans ses obligations envers les titulaires de BSA Effimune, de telle sorte que ces derniers exerceront leurs droits dans la Société.

Compte tenu de la parité d'échange de 1,93 susmentionnée, ces BSA pourront donner lieu à la création de 94.223 actions nouvelles OSE Immunotherapeutics (auxquelles pourront, le cas échéant, s'ajouter les actions destinées à assurer le maintien des droits des porteurs de BSA Effimune conformément aux stipulations des termes et conditions des BSA Effimune et aux dispositions légales et réglementaires applicables).

17.2.1.1 Caractéristiques des plans

	BSA Effimune	BSPCE 2015	BSA 2015	BSA 2014	BSA 2012
Date d'assemblée Générale ou Conseil d'Administration ayant attribué le plan	Assemblée Générale Extraordinaire du 31/05/2016	Assemblée Générale Extraordinaire du 17/09/2014 Conseil d'administration du 27/03/2015	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, 29/07/2014, 27/03/2015 et 1/12/2015	Assemblée Générale Extraordinaire du 30/05/2012 Conseil d'administration du 29/11/2013
Nombre maximum de bons autorisés par les assemblées générales	94.223	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	0	65.000	136.222	481.982*	200.000
Point de départ d'exercice des bons	Voir 17.2.1 ci-dessus	Voir 17.2.1 ci-dessus	Date de leur attribution	Date de leur attribution	(1)
Date d'expiration	Voir 17.2.1 ci-dessus	Voir 17.2.1 ci-dessus	30 mars 2020	30 juin 2019	mai 2017
Prix de souscription ou d'achat du bon	Voir 17.2.1 ci-dessus	0 €	1,08 €	0,10 €	0,05 €
Nombre de bons souscrits	Voir 17.2.1 ci-dessus	65.000	136.222	400.982	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	Souscrire à des actions ordinaires
Prix d'exercice	Voir 17.2.1 ci-dessus	10,80€	10,80 €	8 €	1 €
Nombre d'actions souscrites à la date du présent Document de Référence	0	0	0	0	0
Nombre cumulé de bons de souscriptions ou d'achat actions annulées ou caduques	0	0	0	0	0
Bons de souscription restants à émettre à la date du présent Document de Référence	94.223	0	0***	0**	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, les 280 000 BSA 2014 attribués lors de la réunion du Conseil en date du 27 mars 2015, et les 50.000 BSA 2014 attribués lors de la réunion du Conseil en date du 1^{er} décembre 2015 aux mandataires sociaux et aux autres actionnaires de la Société.

Les mandataires sociaux détiennent ensemble 178.816 de ces BSA 2014.

**La délégation relative à l'enveloppe de BSA 2014 ayant expiré le 2 décembre 2015, ces 481 982 BSA 2014 attribués constituent l'intégralité de l'enveloppe sur les 500 000 autorisés.

***L'enveloppe fixée par l'Assemblée générale du 17 septembre 2014 étant de 300.000 instruments (actions gratuites, BSA, BSPCE). Compte tenu des 136 222 BSA 2015 et des 65 000 BSPCE 2015 attribués lors de la réunion du Conseil en date du 27 mars 2015, ainsi que des 98.000 actions gratuites attribuées par le Conseil d'administration le 31 mai 2016, il reste 778 actions gratuites à la main du Conseil d'Administration d'ici le 17 novembre 2017, étant précisé que la délégation pour l'enveloppe de BSA et BSPCE 2015 a expiré le 17 mars 2016.

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 2014, 2015 et à la date du présent Document de Référence :

Noms	31/12/2014 Capital existant		31/12/2015 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	3 601 447	44,9 %	3.605.613	35,88%	3 605 613	25,47 %
MS Medical Synergy	750 000	9,3 %	750.000	7,46%	750 000	5,30 %
Groupe Emile Loria	4 351 447	54,2	4 355 613	43,34	4 355 613	30,77
Guy Chatelain	275 000	3,4 %	275.000	2,74%	275 000	1,94 %
Dominique Costantini	1 843 750	23 %	1.852.083	18,43%	1 852 083	13,08 %
Sous-Total Concert	6 470 197	80,6%	6.482.696	64,5%	6 482 696	45,79 %
Aperana Consulting (Alexis Peyroles)	205 000	2,5 %	205 000	2,04%	205 000	1,45 %
Debiopharm Diagnostics					381 642	2,70 %
Maryvonne Hiance*					337 594	2,38 %
Bernard Vanhove					245 998	1,74 %
Public	1 350 750	16,83 %	3.361.245	33,44%	6 503 198	45,94 %
Total	8 025 947	100 %	10.048.941	100%	14 156 128	100 %

* directement (1,06%) et indirectement par l'intermédiaire de sa société patrimoniale HIANCE MD2A, 35 rue Edison, 44 100 NANTES (1,32%).

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 2.848.876,80 euros, divisé en 14.244.384 actions, entièrement souscrites.

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, soit le 30 mars 2017.

Les actions nouvelles créées dans le cadre de la fusion avec Effimune étant assimilées aux actions anciennes OSE Pharma, et portant jouissance dès leur création, les actionnaires d'Effimune qui auront choisi de détenir leurs actions OSE Immunotherapeutics au nominatif dès le 2 juin 2016, date de réalisation de la fusion, pourront bénéficier de droits de vote double à l'expiration d'un délai de deux ans de détention continue à compter de ladite date (soit à compter du 2 juin 2018).

Par ailleurs, les concertistes se sont engagés à neutraliser, lors de toute assemblée générale d'OSE Immunotherapeutics, tous les droits de vote double attachés aux actions OSE Immunotherapeutics détenues au nominatif dont ils bénéficient, de

manière à ne voter qu'avec les 6.482.696 droits de vote simple détenus à ce jour. Cet engagement vaut pour toute assemblée appelée à se tenir entre le 31 mars 2017 et le 1er juin 2018.

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 45,79% 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 6 administrateurs indépendants sur 12 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 (OPI)

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.

19.1.2 Transactions entre parties liées

Monsieur Emile Loria

Au cours de l'année 2015, Monsieur Emile Loria, Président du Conseil d'administration, a perçu de la Société 150.000 euros HT en rémunération de sa mission dont 30.000 euros HT de remboursement forfaitaire de frais au titre de sa convention de prestation de services. En 2016, il a perçu 75.000 euros HT dont 15.000 euros HT de remboursement de frais, en rémunération de sa prestation pour le premier semestre.

Au 30 avril 2016, Monsieur Emile Loria détient un prêt non rémunéré de 295.414 euros au profit de la société OPI.

Madame Dominique Costantini

Madame Costantini, Directeur général, bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1er juillet 2014 en qualité de directrice du développement avec une rémunération de 140.000 euros annuel brut (pour 104 heures de travail mensuel). Il est prévu une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs.

Par avenant en date du 27 avril 2015, il a été décidé de porter le temps de travail à 133 heures de travail mensuel, soit une rémunération annuelle brute de 180.000 euros, hors rémunération variable.

Au 30 avril 2016, Madame Costantini a perçu 105.000 euros brut, dont 45 000 euros de prime relative à l'exercice 2015.

Monsieur Guy Chatelain

Monsieur Guy Chatelain, membre du Conseil d'administration, a perçu 18.370 euros HT et 7.305 euros HT en rémunération de ses honoraires chez OPI au titre de l'exercice 2015 et de l'exercice 2016.

Madame Messieurs les administrateurs

Les membres du Conseil d'administration ont perçu de la Société un total de 67.400 euros nets de jetons de présence au titre de l'exercice 2015 et 16.800 euros nets au 30 avril 2016.

19.2 Rapport Spécial des Commissaires aux Comptes sur les Conventions Réglementées (exercice social clos le 31 décembre 2015)

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 Cedex 1

S.A.S. à capital variable

Commissaire aux Comptes

Membre de la compagnie

régionale de Versailles

Orphan Synergy Europe – Pharma

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2015

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

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Conventions et engagements soumis à l'approbation de l'assemblée générale

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

Conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale

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

1. Avec M. Emile Loria, président du conseil d'administration de votre société et actionnaire de référence de la société (plus de 10 %)

Nature et objet

Conclusion d'une convention de prestations de services 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 2015, la charge enregistrée dans les comptes de votre société s'élève à € 150.000 hors taxes, incluant € 120.000 au titre de la rémunération des prestations et € 30.000 hors taxes de remboursement de frais.

2. Avec M^{me} Dominique Costantini, directeur général de votre société

Nature et objet

Conclusion d'un contrat de travail entre M^{me} Dominique Costantini et votre société en tant que directeur général de votre société.

Modalités

Contrat prévoyant une rémunération annuelle brute de € 140.000 par an pour 104 heures de travail mensuel jusqu'au 31 mars, et de € 180.000 par an pour 132,97 heures de travail mensuel à partir du 1^{er} avril 2015. Il est également prévu une rémunération variable, pouvant aller jusqu'à trois mois de salaire, en fonction de l'atteinte des objectifs. Au titre de l'exercice 2015, la charge enregistrée dans les comptes de votre société s'élève à € 195.000.

Paris et Paris-La Défense, le 17 mars 2016

Les Commissaires aux Comptes

RBB Business Advisors

ERNST & YOUNG et Autres

Jean-Baptiste Bonnefoux

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 2013 (comptes combinés) et 2014 (comptes consolidés) ainsi que les rapports des contrôleurs légaux figurent dans le document de référence 2014 de la société enregistré auprès de l'AMF le 12 juin 2015 sous le numéro R. 15-051 et incorporé par référence.

20.1.1 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2015

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 2015

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre assemblée générale et par décision de l'associé unique, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2015, sur :

le contrôle des comptes consolidés de la société Orphan Synergy Europe – 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.

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 portons à votre connaissance les éléments suivants :

La note 2.12 « Paiements fondés sur des actions » de l'annexe aux comptes consolidés expose les règles et les méthodes comptables relatives à l'évaluation et la comptabilisation de plans de rémunération dénoués en instruments de capitaux propres attribués aux salariés et au bénéfice d'administrateurs et fournisseurs. Nous avons examiné les hypothèses retenues permettant de déterminer la juste valeur des instruments attribués ainsi que les modalités de comptabilisation et nous nous sommes assurés que la note 4.3 des paragraphes 2 et 3 de l'annexe aux comptes consolidés fournit une information appropriée.

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 17 mars 2016

Les Commissaires aux Comptes

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 2015

Bilan consolidé

(montants en milliers d'euros)

ACTIF	31/12/2015	31/12/2014
ACTIFS NON-COURANTS		
Immobilisations corporelles	65	25
Actifs financiers	54	28
Actif d'impôt différé	-	-
TOTAL ACTIFS NON COURANTS	119	53
ACTIFS COURANTS		
Créances clients et comptes rattachés	-	-
Autres actifs courants	1 742	816
Actifs financiers courants	5 801	-
Trésorerie et équivalent de trésorerie	9 332	1 111
TOTAL ACTIFS COURANTS	16 876	1 927
TOTAL ACTIF	16 995	1 980

PASSIF	31/12/2015	31/12/2014
CAPITAUX PROPRES		
Capital social	2 010	1 605
Primes d'émission	20 969	1 700
Titres en auto-contrôle	(279)	-
Réserves et report à nouveau	(2 640)	(1 273)
Résultat consolidé	(5 584)	(2 835)
TOTAL CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS	14 476	(803)
PASSIFS NON COURANTS		
Dettes financières - part non courante	204	894
Provisions non courantes	10	-
TOTAL PASSIF NON COURANTS	214	894
PASSIFS COURANTS		
Dettes financières - part courante	776	284
Fournisseurs et comptes rattachés	1 129	1 518
Dettes fiscales et sociales	302	87
Autres dettes	98	-
TOTAL PASSIF COURANTS	2 304	1 889
TOTAL CAPITAUX PROPRES ET PASSIFS	16 995	1 980

Etat du résultat global consolidé

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
Chiffre d'affaires	4	-
Autres produits de l'activité	-	-
TOTAL DES PRODUITS DE L'ACTIVITE	4	-
Frais de recherche et développement	(2 245)	(2 015)
Frais généraux	(1 322)	(665)
Charges liées aux paiements en actions	(1 857)	(135)
RESULTAT OPERATIONNEL	(5 420)	(2 815)
Produits financiers	71	8
Charges financières	(225)	(26)
RESULTAT AVANT IMPÔT SUR LE RESULTAT	(5 573)	(2 833)
IMPÔT SUR LE RESULTAT	(11)	(2)
RESULTAT NET CONSOLIDE	(5 584)	(2 835)
<i>dont résultat consolidé attribuable aux actionnaires des entités consolidées</i>	<i>(5 584)</i>	<i>(2 835)</i>
Résultat consolidé par action revenant aux actionnaires des entités consolidées		
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	9 536 584	7 809 693
- Résultat de base et dilué par action (€/ action)	(0,59)	(0,36)

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
RESULTAT NET	(5 584)	(2 835)
<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		
Ecart de conversion	(95)	(17)
<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	(95)	(17)
RESULTAT GLOBAL CONSOLIDE	(5 679)	(2 852)

Etat de variation des capitaux propres consolidés

En milliers d'euros	Capital des entités consolidées	Primes liées au capital	Impacts cumulés des variations de change	Titres auto-détenus	Réserves et résultats consolidés	Total capitaux propres consolidés
CAPITAUX PROPRES COMBINES AU 31 DECEMBRE 2013	527	1	13	0	(1 403)	(864)
Résultat consolidé de la période					(2 835)	(2 835)
<i>Ecart de conversion</i>			(17)			(17)
Résultat global consolidé	-	-	(17)	-	(2 835)	(2 852)
Variations de capital	1 078	2 037				3 115
Souscription de BSA		15				15
Païement en actions					135	135
Frais d'augmentation de capital		(353)				(353)
CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS AU 31 DECEMBRE 2014	1 605	1 700	(4)	0	(4 104)	(803)
Résultat consolidé de la période					(5 584)	(5 584)
<i>Ecart de conversion</i>			(95)			(95)
Résultat global consolidé	-	-	(95)	-	(5 584)	(5 679)
Variations de capital	397	20 967				21 364
Souscription de BSA		157				157
Frais d'augmentation de capital		(2 146)				(2 146)
Païement en actions	7	291			1 559	1 857
Opérations sur titres auto-détenus				(279)	5	(274)
CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS AU 31 DECEMBRE 2015	2 010	20 969	(98)	(279)	(8 125)	14 476

Tableau des flux de trésorerie consolidé

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
Résultat net consolidé	-5 584	-2 835
+/- Dotations nettes aux amortissements et provisions	99	0
+/- Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés (1)	1 857	135
+/- Autres produits et charges calculés	-4	0
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt	-3 632	-2 700
+ Coût de l'endettement financier net	43	0
+/- Charge d'impôt (y compris impôts différés)	11	2
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt (A)	-3 578	-2 698
- Impôts versés	-11	-2
+/- Variation du B.F.R. lié à l'activité	-1 025	763
FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE (D)	-4 614	-1 937
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	-43	-25
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations financières	-279	0
+/- Variation des OPCVM classés en actifs financiers courants	-5 888	0
+/- Variation des prêts et avances consentis	-26	0
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT (E)	-6 235	-25
+ Augmentation de capital (incluant la prime d'émission) (2)	20 188	2 763
+/- Acquisition et cession d'actions propres	5	0
- Frais d'augmentation de capital	-2 146	0
+ Souscription de BSA (3)	157	15
+ Encaissements liés aux nouveaux emprunts (4)	1 263	0
- Remboursements d'emprunts	-345	0
- Intérêts financiers nets versés	-43	0
+/- Autres flux liés aux opérations de financement	4	0
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT (F)	19 083	2 778
+/- Incidence des variations des cours des devises (G)	0	0
VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE H = (D E + F + G)	8 234	816
TRESORERIE D'OUVERTURE (I)	1 096	280
TRESORERIE DE CLOTURE (J)	9 330	1 096
ECART : H (J-I)	0	0

(9) Dont 298 milliers d'euros ont été utilisés pour souscrire des BSA (4 milliers d'euros) et pour les exercer (294 milliers d'euros)

(10) Hors augmentation par conversion des 1 177 milliers d'euros d'emprunts obligataires et intérêts liés (cf 4) et augmentation de 294 milliers d'euros liée aux transactions dont le paiement est fondé sur des actions (cf 1)

(11) Hors souscription de 4 milliers d'euros liée aux transactions dont le paiement est fondé sur des actions (cf 1)

(12) Dont la souscription d'emprunts obligataires et intérêts liés pour 1 177 milliers d'euros et convertis en actions (cf note 5)

A la clôture, la trésorerie disponible du groupe est la suivante :

En milliers d'euros	31/12/2015
Trésorerie et équivalents de trésorerie selon IAS 7	9 330
Actifs financiers courants ne répondant pas aux critères d'IAS 7	5 801
TRESORERIE DISPONIBLE	15 131

Notes aux états financiers consolidés

1. INFORMATIONS RELATIVES A L'ENTREPRISE PRESENTANT LES ETATS FINANCIERS

Le 25 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.

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 16 mars 2016, sont présentés en milliers d'euros et sont établis en conformité avec les normes comptables internationales IFRS (*International Financial Reporting Standard*) telles qu'adoptées par l'Union Européenne.

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 2015 s'élève à 9,3 millions d'euros et 5,8 millions d'euros d'actifs financiers courants ; elle permettra 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 2015

Le groupe a appliqué les normes et interprétations suivantes adoptées par l'Union Européenne :

- IFRIC 21 – Taxes ;
- Améliorations annuelles des IFRS (2011-2013) ;
- IFRS 3 - Exclusion du champ d'application des partenariats ;
- IFRS 13 - Champ d'application du paragraphe 52 (exception « portefeuille ») ;
- IAS 40 - Clarification de la relation entre IFRS 3 et IAS 40 pour le classement d'un immeuble en immeuble de placement ou un bien immobilier occupé par son propriétaire.

Les nouvelles normes et interprétations n'ont pas eu d'impact sur les comptes de la Société, la Société n'étant pas concernée par celles-ci.

2.4. Normes, amendements et interprétations adoptés par l'Union européenne et d'application obligatoire aux exercices ouverts après le 1er janvier 2015 et non anticipés par la Société

La Société n'a pas appliqué de façon anticipée les autres normes, amendements, révisions et interprétations de normes publiés dont l'application ne sera obligatoire qu'au titre des exercices ouverts postérieurement au 1er janvier 2015. Il s'agit des normes, amendements, révisions et interprétations de normes suivants :

- IFRS 9 – Financial Instruments ;
- Régimes à prestations définies : cotisations des membres du personnel (Amendements à IAS19) ;
- Améliorations annuelles des IFRS (2010-2012) ;
- IFRS 2 - Définition des conditions d'acquisition de droits ;
- IFRS 3 - Comptabilisation de la contrepartie éventuelle dans un regroupement d'entreprises et amendement d'IAS 39/IFRS 9 ;
- IFRS 8- Regroupement de secteurs opérationnels ;
- IFRS 8- Rapprochement entre le total des actifs des secteurs à présenter et les actifs de l'entité ;
- IFRS 13 – Evaluation à la juste valeur ;
- IAS 16 - Modèle de la réévaluation – ajustement proportionnel du cumul des amortissements ;
- IAS 24 - Principaux dirigeants ;
- IAS 38 - Modèle de la réévaluation – ajustement proportionnel du cumul des amortissements ;
- Amendements à IFRS 11 - Comptabilisation des acquisitions d'intérêts dans des entreprises communes ;

- Amendements à IAS 16 et IAS 38 - Clarification sur les modes d'amortissement acceptables ;
- IFRS 15 - Produits des activités ordinaires tirés des contrats avec les clients ;
- Amendements à IAS 16 et IAS 41 - Agriculture: plantes productrices ;
- Amendements à IFRS 10 et IAS 28 ;
- Améliorations annuelles des IFRS (Cycle 2012-2014) ;
- IFRS 5 - Actifs non courants détenus en vue de la vente et activités abandonnées : Modifications apportées à un plan de vente ou à un plan de distribution aux propriétaires ;
- IFRS 7 - Instruments financiers: informations à fournir – mandats de gestion et application des amendements à IFRS7 aux comptes condensés intermédiaires
- IAS 19 - Avantages du personnel : taux d'actualisation – problématique du marché régional ;
- IAS 34 - Information financière intermédiaire ;
- Amendements à IAS 1 - Initiative concernant les informations à fournir ;
- Amendements à IFRS 10, IFRS 12 et IAS 28 - Entités d'investissement : Application de l'exemption de consolidation.

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, aux provisions pour risques et charges et aux actifs financiers.

Valorisation des bons de souscription d'actions et des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise

L'évaluation de la juste valeur des bons de souscription d'actions et des bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise octroyés 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 cf. note 10).

Reconnaissance du chiffre d'affaires

Dans le cadre d'un contrat de concession de licence, la Société peut être amenée à différer la reconnaissance d'une partie du revenu indépendamment des paiements reçus (cf. note 8.1). La détermination de cette durée nécessite de recourir à des estimations.

Evaluation des provisions pour risques et charges

Dans le cadre de ses activités, la Société peut être exposée à certains risques notamment liés à ses engagements contractuels (cf. note 7). La direction de la Société doit ainsi exercer son jugement pour estimer la probabilité d'une sortie de ressources et, le cas échéant, le montant de cette sortie ainsi que les informations à fournir sur les passifs éventuels.

Evaluation de la juste valeur des actifs financiers

L'évaluation à la date de clôture de la juste valeur des instruments financiers s'appuie sur la valeur liquidative ou la valeur de marché des instruments fournie par les contreparties bancaires de la Société.

2.6.Comptes et opérations en devises

Les comptes consolidés sont présentés en milliers d'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, 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 charges au cours de la période pendant laquelle ils sont engagés.

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.

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 financiers

Les actifs financiers inclus dans le champ d'application d'IAS 39 sont classés, selon le cas, en actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat, en prêts et créances ou en placements détenus jusqu'à leur échéance. Lors de leur comptabilisation initiale, les actifs financiers sont évalués à leur juste valeur, majorée, dans le cas des investissements qui ne sont pas comptabilisés à la juste valeur par le compte de résultat, des coûts de transaction directement imputables. La société détermine la classification de ses actifs financiers lors de leur comptabilisation initiale et, lorsque cela est autorisé et approprié, revoit cette classification à chaque clôture annuelle.

2.9.1 Actifs financiers non courants

Les Actifs financiers non courants incluent des immobilisations financières, notamment :

- des SICAV de trésorerie ;
- les prêts et créances ;
- et la partie « en espèces » du contrat de liquidités lié au rachat d'actions propres.

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'intérêt 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.

2.9.2 Actifs financiers courants

Les Actifs financiers courants incluent les créances clients et comptes rattachés, les autres actifs courants, la trésorerie et équivalents de trésorerie et les instruments financiers courants.

Ces actifs sont comptabilisés en fonction de leur nature, sur la base des règles suivantes.

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.

Instruments financiers courants

La société classe ses placements en instruments financiers courants selon l'une des trois catégories suivantes :

Les placements détenus jusqu'à leur échéance enregistrés au coût amorti

Au cours de cette période, la Société n'a détenu aucun placement de ce type.

Les actifs à la juste valeur par le résultat

Ils représentent les actifs détenus à des fins de transaction, c'est-à-dire les actifs acquis par l'entreprise dans l'objectif de les céder à court terme. L'objectif est de réaliser une plus-value. Ces actifs appartiennent à un portefeuille d'instruments financiers gérés ensemble et pour lequel il existe une pratique de cession à court terme. Ils sont évalués à leur juste valeur et les variations de juste valeur sont comptabilisées en résultat.

En application de la position AMF n° 2011-13 relative au classement des OPCVM en équivalent de trésorerie, cette catégorie inclut les autres OPCVM ne répondant pas à l'un des critères suivants :

- le placement doit être à court terme ;
- le placement doit être très liquide ;
- le placement doit être facilement convertible en un montant connu de trésorerie ;
- le placement doit être soumis à un risque négligeable de changement de valeur.

Ces actifs financiers sont comptabilisés à leur juste valeur sans déduction des coûts de transaction qui pourraient être encourus lors de leur vente. Les gains et pertes, réalisés ou latents, liés au changement de juste valeur de ces actifs sont inscrits au compte de résultat en Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie.

Les actifs financiers disponibles à la vente

Au cours de cette période, la Société n'a détenu aucun placement de ce type.

Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les équivalents de trésorerie sont les placements à court terme, très liquides, qui sont facilement convertibles en un montant connu de trésorerie, et qui sont soumis à un risque négligeable de changement de valeur. Ainsi, la trésorerie et les équivalents de trésorerie regroupent les disponibilités

en banque et en caisse, ainsi que les placements de trésorerie en valeurs mobilières de placement ou les dépôts à terme dont l'échéance est inférieure à trois mois et la sensibilité au risque de taux est très faible.

Pour l'établissement du tableau des 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.

2.10. 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'augmentation de capital

Les frais d'augmentation de capital au titre de 2015 se sont élevés à 2 247 milliers d'euros. Une analyse a été effectuée pour ne retenir que les frais directement liés à l'opération considérée, soit 2 146 milliers d'euros. Ces frais ont été imputés en diminution de la prime d'émission, avant effet d'impôt sur les sociétés compte tenu de l'incertitude sur la récupération effective des économies d'impôts relatives à ces frais.

Les frais d'augmentation de capital sont détaillés comme suit :

- Augmentation de capital en mars : 1 819 milliers d'euros,
- Augmentation de capital en juin : 322 milliers d'euros,
- Augmentation de capital en septembre : 5 milliers d'euros.

2.11. Actions auto-détenues

Les actions OSE Pharma détenues par le groupe sont comptabilisées en déduction des capitaux propres consolidés pour leur coût d'acquisition.

Depuis le 8 avril 2015, et pour une durée de deux années renouvelables par tacite reconduction pour des périodes successives d'un an, la société Ose Pharma a confié à un organisme la mise en œuvre d'un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie établie par l'Association française des entreprises d'investissement et approuvée par l'Autorité des marchés financiers (AMF) par décision du 21 mars 2011.

Au 31 décembre 2015, les titres OSE Pharma détenus par le biais du compte de liquidité ainsi que les résultats dégagés au cours de l'exercice sur les transactions conduites par le gestionnaire du contrat sont reclassés en capitaux propres. La partie trésorerie du compte de liquidité est classée en « Autres actifs financiers ».

2.12. Paiements fondés sur des actions

Le groupe a mis en place de nouveaux plans de rémunération dénoués en instruments de capitaux propres sous la forme de bons de souscription d'actions ou de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise attribués à des salariés, dirigeants, consultants, prestataires et membres du conseil d'administration.

En application de la norme IFRS 2, pour des transactions dont le paiement est fondé sur des actions et qui sont réglées en instruments de capitaux propres, la Société évalue les biens ou services reçus et l'augmentation de capitaux propres qui en est la contrepartie, directement, à la juste valeur des biens ou services reçus, sauf si cette juste valeur ne peut être estimée de façon fiable. Le cas échéant, elle évalue la valeur et l'augmentation des capitaux propres qui en est la contrepartie, indirectement, par référence à la juste valeur des instruments de capitaux propres attribués.

Pour appliquer ces dernières dispositions, 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 bons de souscription octroyés est déterminée par application du modèle de valorisation d'options comme décrit en note 4.3.

2.13. Passifs financiers

Un passif financier relève d'une obligation contractuelle de remettre à une autre entité de la trésorerie ou un autre actif financier. Un instrument financier peut être classé comme un passif financier (dette, produit dérivé) ou un instrument de capitaux propres.

Le prix d'acquisition d'un passif financier est le montant effectivement payé net des frais de transaction (sauf si évalué en juste valeur par le biais du compte de résultat) et net des éventuelles primes de remboursement.

Il existe deux catégories de passifs financiers :

Les passifs évalués en juste valeur par le biais du compte de résultat

Au cours de cette période, la Société n'a détenu aucun placement de ce type.

Les passifs évalués au coût amorti

Il s'agit des dettes fournisseurs, des dettes fiscales et sociales, des emprunts et dettes financières divers, tels que les avances remboursables OSEO. Ils sont comptabilisés au coût amorti selon la méthode du taux d'intérêt effectif.

La fraction à moins d'un an des passifs financiers est présentée en « Dettes financières – part courante ».

2.14. Aides publiques

La Société bénéficie d'aides publiques sous forme d'avances conditionnées et de subventions. Le détail de ces aides est fourni en Note 5.

Les subventions publiques sont reconnues à l'actif lorsqu'il existe une assurance raisonnable que :

- La Société se conformera aux conditions attachées aux subventions ; et
- Les subventions seront reçues.

Les subventions d'exploitation qui compensent des charges encourues par le Groupe sont comptabilisées en résultat en diminution des Frais de recherche et développement, au fur et à mesure de l'avancement des coûts engagés sur les programmes de recherches concernés.

Les avances conditionnées, non porteuses d'intérêts, sont destinées à financer les programmes de recherche. Elles sont remboursables en totalité en cas de succès du projet, et partiellement en cas d'échec.

Les avances remboursables à taux zéro sont assimilées à des passifs financiers devant faire l'objet d'une évaluation au coût amorti à chaque clôture, par actualisation de l'ensemble des sorties de trésorerie futures actualisées au taux d'intérêt prévalant sur le marché (à ce titre l'OAT 10 ans).

La différence entre la valeur actualisée de l'avance au taux de marché et le montant reçu en trésorerie de l'organisme public constitue une subvention au sens de la norme IAS 20. Cette différence doit être comptabilisée comme une subvention liée au résultat et enregistrée en résultat en diminution des Frais de recherche et développement, au fur et à mesure de l'avancement des coûts engagés sur les programmes de recherches concernés.

Ces avances sont comptabilisées en dettes financières non courantes et en dettes financières courantes selon leur échéance. En cas de constat d'échec prononcé, l'abandon de créance consenti est enregistré en subvention.

2.15. 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.

Les modalités d'évaluation et de comptabilisation suivies par le groupe sont celles édictées par la norme IAS 19 « Avantages au personnel ».

En application de cette norme :

- les charges liées aux régimes à cotisations définies sont comptabilisées en charges au fur et à mesure de leur paiement ;
- les engagements de chaque régime à prestations définies sont déterminés selon la méthode des unités de crédit projetées. Ces calculs sont basés sur des hypothèses de mortalité, de rotation du personnel et de projection des augmentations de salaires. Ils tiennent compte de la situation économique de chaque pays.

2.16. Chiffre d'affaires

A ce jour, le chiffre d'affaires de la Société correspond essentiellement aux revenus générés par l'accord de licence et de distribution conclu avec une société pharmaceutique (*cf Faits caractéristiques*). Ces contrats incluent généralement diverses composantes, telles que des montants facturables à la signature et des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis, des paiements forfaitaires de financement de frais de recherche et développement et l'attribution de redevances sur les ventes futures de produits.

Les montants facturables au titre de la signature du contrat, qui rémunèrent un accès à la technologie, sont immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires lors de la prise d'effet du contrat lorsque les montants reçus sont non remboursables et que la Société n'a pas d'engagements de développement futurs. Lorsque la Société n'a pas transféré l'ensemble des droits, l'up-front est étalé sur la durée estimée de l'implication de la Société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions

périodiques. Les montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis sont enregistrés en chiffre d'affaires lors de l'atteinte effective de ces objectifs. Les revenus liés au financement de frais de recherche et développement sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée estimée de l'implication de la Société dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques.

2.17. 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.

2.18. 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.

2.19. Crédit d'impôt recherche

Des crédits d'impôt recherche sont octroyés aux entreprises par l'Etat français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de l'impôt sur les sociétés dû au titre de l'exercice de réalisation des dépenses et des trois exercices suivants ou, le cas échéant, être remboursé pour sa part excédentaire.

Le crédit d'impôt recherche est présenté en résultat en diminution des Frais de recherche et développement.

2.20. 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.

2.21. 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.

2.22. 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. Evénements liés au financement de la société

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.

Augmentation de capital de Mars 2015

Conformément au Conseil d'administration du 27 Mars 2015, la société a constaté la souscription et la libération de :

- 108 979 actions nouvelles résultant de la compensation de créances certaines, liquides et exigibles sur la société, pour un montant de 1 177 milliers d'euros,
- 1 846 021 actions nouvelles résultant de la souscription en numéraire pour un montant de 19 937 milliers d'euros, suite à l'introduction en bourse au prix de 10,80 euros chacune,

Soit une augmentation de Capital de 391 milliers d'euros assortie d'une prime d'émission de 20 723 milliers d'euros.

Le capital est ainsi fixé à 1 996 189,40 euros.

Conversion de la totalité des actions B en actions ordinaires

Le Conseil d'administration du 27 Mars 2015 rappelle que le capital de la Société était composé de 347.822 actions de catégorie B et rappelle les décisions de l'Assemblée Générale Mixte du 17 Septembre 2014 aux termes de ses 21^e et 22^e résolutions, à savoir :

- De modifier le cas de conversion automatique des Actions B en actions ordinaires en cas de première cotation de tout ou partie des titres de la Société aux négociations sur un marché réglementé ou régulé de telle façon qu'en cas de levée de fonds d'un montant minimum de 10 Millions d'euros réalisée à l'occasion de cette introduction en bourse et, d'un cours de bourse de 8 euros par action au minimum constaté à l'occasion de cette introduction en bourse, l'intégralité des actions B seront automatiquement converties en actions ordinaires ;
- De constater, sous la condition suspensive de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext de Paris, que chacune des 347.822 actions de préférence de catégorie B sera automatiquement convertie en actions ordinaires, à raison d'une action ordinaire pour une action de préférence et ce, un instant de raison avant la réalisation effective de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext de Paris.

Le Conseil a donc constaté que les conditions suspensives ci-dessus sont bien remplies (admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext de Paris et levée de fonds de 21,11 millions d'euros au cours de bourse de 10.8 euros par actions) et les 347.822 actions B ont automatiquement été converties en 347.822 actions ordinaires avant la réalisation effective de l'admission des actions de la Société aux négociations sur le marché Euronext Paris.

Augmentation de capital de Juin 2015

Conformément à la décision du Président du 24 Juin 2015, sur délégation du Conseil d'administration du 23 Juin 2015, la société a constaté la souscription et la libération de :

- 31 250 actions ordinaires correspondant à l'exercice de 31 250 BSA,

Soit une augmentation de Capital de 6 milliers d'euros assortie d'une prime d'émission de 244 milliers d'euros.

Après cette opération, le capital est désormais fixé à 2 002 439,40 euros.

Augmentation de capital de Septembre 2015

Au 9 septembre 2015 et conformément au contrat d'essai clinique de phase 3, la société a reçu des factures payables via l'émission et l'exercice de BSA pour un montant de 298 milliers d'euros.

Lors du Conseil d'administration de ce jour, la société a ainsi constaté, par compensation de créances :

- la souscription de 36 744 BSA,
- la souscription et la libération de 36 744 actions ordinaires correspondant à l'exercice de ces BSA,

Soit une augmentation de Capital de 7 milliers d'euros assortie d'une prime d'émission de 290 milliers d'euros (dont 3,7 milliers d'euros de souscription de BSA).

Après cette opération, le capital est désormais fixé à 2 009 788,20 euros.

3.2. Evénements liés à l'opérationnel

Contrat d'étude dans le cadre du protocole d'essai clinique de phase 3

OSE PHARMA SA a signé le 26 Janvier 2015 un accord avec une société de recherche clinique pour

l'étude de phase 3 d'enregistrement de son produit Tedopi® (OSE2101) en Europe et aux Etats-Unis.

Les deux entités ont estimé un budget de services pour l'ensemble de l'étude de 11,6 millions d'euros qui seront facturés mensuellement à la Société. Le contrat prévoit qu'un montant maximum d'un million d'euros sera payé via l'émission et l'exercice de BSA.

Accord de licence et de distribution

En mai 2015, la Société a conclu avec une société pharmaceutique Israélienne un premier accord de licence et de distribution conclu pour le territoire Israélien. Cette société, spécialisée en oncologie et maladies rares pulmonaires, est 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.

Constitution du comité de pilotage scientifique

Le 1^{er} septembre 2015, la société a constitué son comité de pilotage scientifique dans le lancement de son étude de phase 3 dans le cancer du poumon.

La mise en place de ce comité constitue une étape clé pour la finalisation du protocole. Il sera en charge des prises de décision inhérentes au suivi de l'étude clinique en concertation avec un comité de surveillance indépendant.

Fabrication des lots cliniques

Le 19 novembre 2015, la société a finalisé avec succès la fabrication des lots cliniques pour son essai pivot de Phase 3 avec Tedopi®. Ces premiers lots cliniques ont été réalisés par une société spécialisée dans la production de lots cliniques et commerciaux. Ces produits stériles seront utilisés par voie sous-cutanée dans l'essai clinique.

Sélection des centres cliniques

Le 23 décembre 2015, la société a finalisé la sélection de 70 centres investigateurs experts, en Europe et aux Etats-Unis, qui mèneront l'étude multicentrique de phase 3. Ces sites cliniques ont été sélectionnés selon des critères d'excellence dans le domaine du cancer du poumon et sur leur potentiel de recrutement dans cette pathologie.

L'étude prévoit l'inclusion de 500 patients. Elle devrait se terminer au cours de l'année 2018 si le recrutement, la survie observée et la tolérance du produit répondent aux critères demandés dans ce type d'essai.

NOTE 1 : ACTIFS NON COURANTS

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 2013	-	-	-	-
Acquisition	25			25
Cession				
Valeurs brutes au 31 Décembre 2014	25	-	-	25
Acquisition	38	5		43
Cession				-
Valeurs brutes au 31 Décembre 2015	63	5	-	68
AMORTISSEMENTS				
Cumul amortissements au 31 Décembre 2013	-	-	-	-
Augmentation	-			
Diminution				
Cumul amortissements au 31 Décembre 2014	-	-	-	-
Augmentation	3			3
Diminution				
Cumul amortissements au 31 Décembre 2015	3	-	-	3
VALEURS NETTES COMPTABLES				
Au 31 Décembre 2013	-	-	-	-
Au 31 Décembre 2014	25	-	-	25
Au 31 Décembre 2015	60	5	-	65

1.2 Actifs financiers non courants

En milliers d'euros	31/12/2014	Augmentation	Diminution	Retraitement en capitaux propres	31/12/2015
Dépôts et cautionnements	28				28
Contrat de liquidité - soldes espèces		26			26
	28	26	-	-	54
Actions propres		279		(279) -	0
	-	279	-	(279) -	0
Total Actifs Financiers Non Courants	28	305	-	(279)	54

NOTE 2 : ACTIFS COURANTS

2.1 Trésorerie, équivalents de trésorerie et actifs financiers courants

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
Comptes bancaires	832	110
Dépôts à terme	8 500	1 001
Trésorerie Active	9 332	1 111
Dettes financières courantes (Comptes bancaires créditeurs)	- 3	- 14
Trésorerie Nette	9 330	1 096

Les 9,3 millions de trésorerie nette ne tiennent pas compte des 5,8 millions des placements ci-dessous.

En milliers d'euros	31/12/2014	Augmentation	Diminution	Réactualisation en juste valeur	31/12/2015
Autres OPCVM		5 888		(86)	5 801
Total Actifs Financiers Courants	-	5 888	-	(86)	5 801

Ils correspondent à des placements de parts d'OPCVM disponibles à court terme. En application de la position AMF n° 2011-13 relative au classement des OPCVM, ces autres OPCVM ont fait l'objet d'une analyse au cas par cas et ne satisfont pas pleinement aux quatre critères d'éligibilité au classement en Equivalents de trésorerie.

2.2 *Autres actifs courants*

Les autres actifs courants s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
Taxe sur la valeur ajoutée	426	99
Crédits d'impôt (CIR et CICE)	791	118
Fournisseurs débiteurs	434	593
Charges constatées d'avance	91	6
Total autres actifs courants	1 742	816

Le poste Taxe sur la valeur ajoutée inclut des demandes de remboursement de crédit de TVA pour un montant de 236 milliers d'euros, dont 209 milliers ont été reçus en janvier 2016.

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 114 milliers d'euros au titre de 2014 et de 675 milliers d'euros au titre de 2015.

Le poste Fournisseurs débiteurs est constitué principalement d'un avoir à recevoir relatif à un fournisseur d'un montant de 434 milliers d'euros reçu en février 2016.

NOTE 3 : ACTIFS FINANCIERS ET EFFETS SUR LE RESULTAT

Les actifs financiers de la Société sont évalués de la manière suivante au 31 décembre 2015 :

En milliers d'euros	Valeur Etat de situation financière	JV	JV par le compte de résultat	Prêts et créances	Actifs au coût amorti
Actifs financiers non courants	54	54		54	
Autres actifs courants	1 742	1 742		1 742	
Actifs financiers courants	5 888	5 801	5 801		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9 332	9 332		9 332	
Total Actifs Financiers	17 016	16 930	5 801	11 128	0

	Impacts compte de résultat au 31 décembre 2015	
En milliers d'euros	Intérêts	Variation de juste valeur
Actifs en JV par résultat		(87)
Prêts et créances		
Actifs au coût amorti		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	57	
Total	57	(87)

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 €
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	1 000 000	(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
Mars 2015	Augmentation de Capital (1)	21 796	1 155 177	108 979	8 134 926	0,20	1 626 985
Mars 2015	Augmentation de Capital - IPO	369 204	19 567 823	1 846 021	9 980 947	0,20	1 996 189
Mars 2015	Frais d'augmentation de capital		(1 818 790)		9 980 947	0,20	1 996 189
Avril 2015	Souscription de BSA		147 120		9 980 947	0,20	1 996 189
Mai-Juin 2015	Souscription de BSA		2 000		9 980 947	0,20	1 996 189
Juin 2015	Augmentation de Capital - BSA	6 250	243 750	31 250	10 012 197	0,20	2 002 439
Juin 2015	Frais d'augmentation de capital		(322 000)		10 012 197	0,20	2 002 439
Septembre 2015	Souscription de BSA (2)		5 674		10 012 197	0,20	2 002 439
Septembre 2015	Augmentation de Capital - BSA (2)	7 349	286 603	36 744	10 048 941	0,20	2 009 788
Octobre 2015	Souscription de BSA		1 000		10 048 941	0,20	2 009 788
Novembre 2015	Souscription de BSA		5 000		10 048 941	0,20	2 009 788
Décembre 2015	Frais d'augmentation de capital		(5 000)		10 048 941	0,20	2 009 788
Au 31 Décembre 2015		2 009 788	20 969 009	2 022 994	10 048 941	0,20	2 009 788

(1) Augmentation de capital réalisée par conversion d'emprunts obligataires pour 1 177 milliers d'euros, dont 27 milliers d'euros d'intérêts (cf note 5)

(2) Augmentation de capital réalisée par compensation de créances d'un montant de 298 milliers d'euros en souscription et exercice de BSA (cf Faits caractéristiques 3.1)

Au 31 Décembre 2015, le capital social s'établit à 2 009 788 euros. Il est divisé en 10 048 941 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,20 €. Toutes les actions de classe B ont été converties (cf Faits caractéristiques 3.1).

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, portant sur un nombre maximum de 800 000 BSA 2014, le Conseil d'Administration a décidé :

- de procéder à l'émission de 280 000 BSA 2014 le 27 mars 2015 et 50 000 BSA 2014 le 1er décembre 2015. Chaque BSA permet la souscription d'une action ordinaire au prix de 8 € et le prix de souscription unitaire des BSA est de 0,10 €.

- de réduire, suite à la réalisation de l'IPO, le nombre maximum de BSA 2014 à émettre en vertu de la délégation du 2 juin 2014, de 300 000 pour le porter de 800 000 à 500 000.

En 2014, 151 982 BSA 2014 avaient été attribués. L'enveloppe ayant expiré le 2 décembre 2015, un total de 481 982 BSA 2014 a été attribué sur les 500 000 autorisés.

Dans le cadre de sa délégation octroyée par l'Assemblée Générale mixte du 17 septembre 2014, portant sur un nombre maximum de 300 000 actions nouvelles à créer via l'émission d'actions ou autres titres donnant accès au capital, le Conseil d'Administration du 27 mars 2015 a décidé de procéder à l'émission de :

- 136 222 BSA 2015 permettant la souscription d'une action ordinaire au prix de 10,80€. Le prix de souscription unitaire des BSA est de 1.08€ ;

- 65 000 BSPCE 2015 permettant la souscription d'une action ordinaire au prix de 10,80€.

A la clôture, il reste donc 98 778 instruments de capitaux propres à la main du Conseil d'Administration, étant précisé que la délégation vient à expiration le 17 mars 2016 pour l'enveloppe de BSA et BSPCE 2015, et le 17 novembre 2017 pour l'enveloppe d'actions gratuites.

4.3 Bons de souscription d'actions et BSPCE

La société a émis les plans de bons de souscription d'actions (BSA) et BSPCE suivants :

Type	Date de création	Prix d'exercice	Période de souscription	Total créé	Souscriptions lors de l'exercice			Total souscrit au 31/12/2015
					2013	2014	2015	
Bons de souscription d'actions								
BSA 2012	29/11/2013	1 €	29/11/2013-28/02/2014	40 000	17 000	23 000		40 000
BSA 1 2014	02/06/2014	8 €	02/06/2014-30/06/2014	125 000	-	118 649		118 649
BSA 2 2014	01/07/2014	8 €	01/07/2014-16/07/2014	33 711	-	33 333		33 333
BSA 3 2014	27/03/2015	8 €	27/03/2015-30/09/2016	120 000	-	-	100 000	100 000
BSA 4 2014	27/03/2015	8 €	non déterminée	125 000	-	-	36 744	36 744
BSA 5 2014	27/03/2015	8 €	01/04/2016-01/10/2016	25 000	-	-	-	-
BSA 6 2014	27/03/2015	8 €	01/04/2017-01/10/2017	10 000	-	-	-	-
BSA 7 2014	01/12/2015	8 €	01/12/2015-30/09/2016	50 000				
BSA 2015	27/03/2015	10,8 €	27/03/2015-30/05/2015	136 222	-	-	136 222	136 222
BSPCE 2015 1	27/03/2015	10,8 €	01/04/2017-01/10/2017	15 000	-	-	-	-
BSPCE 2015 2	27/03/2015	10,8 €	01/04/2018-01/10/2018	25 000	-	-	-	-
BSPCE 2015 3	27/03/2015	10,8 €	01/04/2019-01/10/2019	25 000	-	-	-	-
Total BSA				729 933	17 000	174 982	272 966	464 948

Le Conseil d'administration du 27 mars 2015 a émis des bons de souscription d'actions :

- BSA 3 2014, portant sur un nombre global de 120 000 BSA ;
- BSA 4 2014, portant sur un nombre global de 125 000 BSA ;
- BSA 5 2014, portant sur un nombre global de 25 000 BSA ;
- BSA 6 2014, portant sur un nombre global de 10 000 BSA.

Chaque BSA 2014 permet la souscription d'une action ordinaire de la société. Le prix d'exercice est fixé à 8€. Sur les 280 000 BSA 2014 émis, la totalité a été attribuée à des mandataires sociaux, salariés et prestataires de la Société.

Le Conseil d'administration du 27 mars 2015 a également attribué des bons de souscription d'actions et les bons de souscriptions part créateur d'entreprise :

- BSA 2015, portant sur un nombre global de 136 222 BSA. Chaque BSA permet la souscription d'une action ordinaire de la société. Le prix d'exercice est fixé à 10,8 €. Sur les 136 222 BSA émis, 5 876 ont été attribués à un mandataire social de la Société.
- BSPCE 2015, portant sur un nombre global de 65 000 bons. Chaque BSPCE permet la souscription d'une action ordinaire de la société. Le prix d'exercice est fixé à 10,8 €. Sur les 65 000 BSPCE émis, 65 000 ont été attribués à un salarié de la Société.

Le Conseil d'administration du 1^{er} décembre 2015 a émis des BSA 7 2014 portant sur un nombre global de 50 000 BSA. Ces BSA permettent la souscription d'une action ordinaire de la société. Le prix d'exercice est fixé à 8 euros.

Sur 2015, les 272 966 BSA ont été souscrits pour une valeur totale de 161 milliers d'euros, dont 4 milliers d'euros relatifs à des charges liées aux paiements en actions.

Au cours de l'exercice 2015, le groupe a mis en place le plan décrit ci-après.

	BSA 3 2014	BSA 4-a 2014	BSA 4-b 2014	BSA 5 2014	BSA 6 2014	BSA 7 2014
Date AG de mise en place du plan	27/03/2015	27/03/2015	27/03/2015	27/03/2015	27/03/2015	01/12/2015
Date de souscription	27/03/2015	09/09/2015	ND	01/04/2016	01/04/2017	01/12/2015
Nombre d'options autorisées	120 000	36 744	88 256	25 000	10 000	50 000
Exercabilité des BSA - "Vesting"	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription
Nombres d'options souscrites	100 000	36 744	0	0	0	0
Prix de souscription	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Nombres d'options exercées	-	36 744	-	-	-	-
Date d'expiration contractuelle	30/06/2019	ND	ND	30/06/2019	30/06/2019	30/06/2019
Période d'acquisition	aucune	aucune	aucune	aucune	aucune	aucune

	BSA 2015	BSPCE 2015 1	BSPCE 2015 2	BSPCE 2015 3
Date AG de mise en place du plan	27/03/2015	27/03/2015	27/03/2015	27/03/2015
Date de souscription	30/05/2015	01/04/2017	01/04/2018	01/04/2019
Nombre d'options autorisées	136 222	15 000	25 000	25 000
Exercabilité des BSA - "Vesting"	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription
Nombres d'options souscrites	136 222	0	0	0
Prix de souscription	1,08	1,08	1,08	1,08
Nombres d'options exercées	-	-	-	-
Date d'expiration contractuelle	30/03/2020	01/04/2019	01/04/2020	01/04/2021
Période d'acquisition	aucune	aucune	aucune	aucune

Mandataires sociaux et salariés

Tous les avantages ont été octroyés à des mandataires sociaux et salariés ou des consultants, à l'exception :

- des BSA 4 2014 qui ont été attribués à des fournisseurs ;
- de 130 346 BSA 2015 sur les 136 222, qui ont été attribués à des investisseurs.

Ces avantages sont valorisés à la juste valeur des options déterminée à l'aide du modèle d'évaluation Bjersund & Stensland.

Les conditions de performance de ces plans ont été intégrées de la manière suivante :

	BSA 3 2014	BSA 5 2014	BSA 6 2014	BSA 7 2014
Prix de souscription	0,10 €	0,10 €	0,10 €	0,10 €
Date d'exercice	27/03/2015	01/04/2016	01/04/2017	01/12/2015
Exercabilité des BSA - "Vesting"	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription
Prix d'exercice	8 € / action	8 € / action	8 € / action	8 € / action
Type d'option	américaine	américaine	américaine	américaine
Cours spot	10,12 €	10,12 €	10,12 €	8,56 €
Maturité	5 ans	5 ans	5 ans	3,5 ans
Volatilité	52,94%	54,70%	54,70%	55,88%
Taux d'intérêt EUR	-0,0375%	0,3543%	0,3543%	-0,0318%
Rendement des dividendes	0%	0%	0%	0%
Juste valeur estimée par BSA	4,95	4,95	4,95	3,59

	BSA 2015	BSPCE 2015 1	BSPCE 2015 2	BSPCE 2015 3
Prix de souscription	1,08 €	1,08 €	1,08 €	1,08 €
Date d'exercice	30/05/2015	01/04/2017	01/04/2018	01/04/2019
Exercabilité des BSA - "Vesting"	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription
Prix d'exercice	10,80 € / action	10,80 € / action	10,80 € / action	10,80 € / action
Type d'option	américaine	américaine	américaine	américaine
Cours spot	10,12 €	10,12 €	10,12 €	10,12 €
Maturité	5ans	5 ans	5 ans	5 ans
Volatilité	51,26%	54,70%	51,26%	49,71%
Taux d'intérêt EUR	0,4690%	0,3210%	0,4690%	0,6241%
Rendement des dividendes	0%	0%	0%	0%
Juste valeur estimée par BSA	4,14	3,93	4,14	4,46

La charge comptabilisée au 31 Décembre 2015 au titre des avantages payés en instruments de capitaux propres s'est élevée à 1 220 milliers d'euros.

Prestataire externe

Les 125 000 BSA 4 2014 ont été attribués à la société pharmaceutique dans le cadre de l'accord pour l'étude clinique (*cf Faits caractéristiques 3.2*).

Au 31 Décembre 2015, les avantages ont été valorisés à la juste valeur des services rendus sur la base de factures émises, soit 637 milliers d'euros en capitaux propres en contrepartie du résultat. A la clôture, 298 milliers d'euros ont déjà fait l'objet d'une compensation en souscription et exercice de BSA (*cf Faits caractéristiques 3.1*).

4.4 Acquisition par la Société de ses propres actions

L'Assemblée générale Mixte du 23 Juin 2015 a autorisé, pour une durée de dix-huit mois à compter de l'assemblée, le Conseil d'administration à mettre en œuvre, en une ou plusieurs fois, un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-209 du code de commerce et conformément au Règlement Général de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF) dans les conditions décrites ci-dessous :

Objectif des rachats d'actions :

- 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 20^e 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 ;

Prix d'achat maximum : 21,60 € par action hors frais et commissions, avec un plafond global de 10 millions d'euros.

Nombre maximum d'actions pouvant être achetées : 10 % du nombre total d'actions composant le capital social de la Société, à la date du rachat des actions. Lorsque les actions sont acquises dans le but de favoriser l'animation et la liquidité des titres, le nombre d'actions pris en compte pour le calcul de la limite de 10% prévue ci-dessus correspond au nombre d'actions achetées, déduction faite du nombre d'actions revendues pendant la durée de l'autorisation.

Récapitulatif des actions achetées et vendues sur l'exercice 2015 (répartition par trimestre) :

	2015				<u>Total</u>
	<u>1er trimestre</u>	<u>2e trimestre</u>	<u>3e trimestre</u>	<u>4e trimestre</u>	
Titres achetés		71 093	68 855	27 907	167 855
Prix (en Euros)		10,07	10,22	8,83	9,92
Montant total (en K Eur)		716	704	246	1 666
Titres Vendus		53 733	54 585	27 910	136 228
Prix (en Euros)		10,38	10,66	9,02	10,21
Montant total (en K Eur)		558	582	252	1 391

Au 31 Décembre 2015, la Société détenait 31 627 actions OSE Pharma acquises pour un montant total de 279 milliers d'euros. Les ventes de titres auto-détenus ont généré une plus-value nette de cession de 5 milliers d'euros sur 2015. Ces montants ont été retraités en capitaux propres selon la norme IAS 32.

NOTE 5 : DETTES FINANCIERES

Les dettes financières sont présentées dans le tableau ci-dessous en distinguant les passifs non courants des passifs courants :

En milliers d'euros	31/12/2014	Augmentation	Diminution	Ecart de conversion	Autres opérations	31/12/2015	Intérêts financiers au 31/12/2015
Emprunt auprès de MS Medical Synergy	25				(25)	-	
Emprunt chirographaire (Suisse)	539			59	(598)	-	
Avances remboursables OSEO	330	70			(196)	204	
Dettes financières non courantes	894	70		59	(819)	204	
Emprunt auprès de MS Medical Synergy				3	25	28	
Emprunt chirographaire (Suisse)	270		(345)	37	598	559	
Avances remboursables OSEO		16			170	186	16
Emprunts obligataires convertis en actions		1 177			(1 177)	-	27
Comptes bancaires créditeurs	14				(12)	3	
Dettes financières courantes	284	1 193	(345)	39	(396)	776	43
Total dettes financières	1 178	1 263	(345)	99	(1 215)	980	43

Les autres opérations concernant principalement la conversion des emprunts obligataires et intérêts liés en actions pour 1 177 milliers d'euros.

Le tableau suivant présente l'échéancier des passifs financiers :

En milliers d'euros	Inférieures à 1 an	Décembre 2017	Décembre 2018	Décembre 2019	Décembre 2020 et suivants	Total
Avances remboursables OSEO		80	72	53		204
Dettes financières non courantes	-	80	72	53	-	204
Emprunt auprès de MS Medical Synergy	28					28
Emprunt chirographaire Suisse	559					559
Avances remboursables OSEO	186					186
Comptes bancaires créditeurs	3					3
Dettes financières courantes	776	-	-	-	-	776
Total dettes financières	776	80	72	53	-	980

Avance remboursable OSEO de 329 800 euros

Le 21 mai 2013, la Société a obtenu de la part de la Bpifrance une avance remboursable ne portant pas intérêt, d'un montant maximum de 340 000 euros dans le cadre du projet OSE 2101 : Etude préparatoire à la phase 3 du médicament d'EP2101.

Les versements d'OSEO se sont échelonnés entre la signature du contrat et la fin du projet, pour un montant de 329 800 euros, soit :

- premier versement de 259 800 euros postérieurement à la signature du contrat (reçu le 27 mai 2013) ;
- deuxième versement de 70 000 euros encaissé le 13 avril 2015, qui solde les montants à

percevoir au titre de cette avance.

Suite au succès technique du projet, le remboursement de cette aide à l'innovation débutera selon les modalités suivantes :

- 21 825 euros trimestriellement à partir du 31/12/2015 ;
- 19 400 euros trimestriellement à partir du 31/12/2017.

La juste valeur de cette avance a été déterminée sur la base d'un taux d'intérêt de marché estimé de 1,921 % par an pour le premier versement de 259 800 euros et de 0,438 % pour le deuxième versement de 70 000 euros. La différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée au taux de marché est reconnue en résultat en diminution des Frais de recherche et développement, au fur et à mesure de l'avancement des coûts engagés sur les programmes de recherches concernés.

Avance remboursable Bpifrance de 70 000 €

Le 9 septembre 2013, la Société a obtenu de la part de la Bpifrance une avance remboursable ne portant pas intérêt, d'un montant maximum de 100 000 euros dans le cadre du projet OSE 1101 : PIA 2 / PARIS BIOTECH SANTE : Explorations complémentaires de la triquoline dans la mucoviscidose.

La Société a reçu le 13 septembre 2013 un premier versement de 70 000 euros dont le remboursement anticipé est prévu en février 2016.

La juste valeur de cette avance a été déterminée sur la base d'un taux d'intérêt de marché estimé de 2,568 % par an. En l'absence de frais de recherche et développement imputables, la différence entre le montant de l'avance au coût historique et celui de l'avance actualisée au taux de marché est reconnue en produit financier.

NOTE 6 : PASSIFS COURANTS

6.1. Fournisseurs et comptes rattachés

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
Dettes fournisseurs	1 012	1 306
Factures non parvenues	117	212
Total dettes fournisseurs et comptes rattachés	1 129	1 518

6.2. Dettes fiscales et sociales

L'augmentation du poste s'explique par l'entrée dans les effectifs de nouveaux salariés.

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
Personnel et comptes rattachés	118	28
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	179	57
Autres impôts, taxes et versements assimilés	5	2
Total dettes fiscales et sociales	302	87

6.3. Autres passifs courants

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
Produits constatés d'avance	96	-
Divers	2	-
Total autres passifs courants	98	-

L'augmentation des produits constatés d'avance s'explique essentiellement par l'étalement de l'up-front signé avec la société pharmaceutique Israélienne (cf. note 8.1).

NOTE 7 : PROVISIONS COURANTES ET NON COURANTES

Les provisions s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
Provision engagement retraite	10	N/A (1)
Provisions non courantes	10	N/A (1)
Provisions courantes	-	-
Total provisions	-	-

(1) Au 31/12/2014, aucun salarié n'était en droit de percevoir une Indemnité de départ en retraite.

La provision engagement retraite est évaluée sur la base des dispositions prévue par la convention collective applicable, à savoir la convention collective de l'industrie pharmaceutique. Les hypothèses retenues sont les suivantes :

- Tableau de mortalité : INSEE 2014,
- Age de la retraite estimé : 65 – 67 ans,
- Coefficient de revalorisation des salaires : 2 %,
- Rotation des effectifs : turn-over faible,
- Taux d'actualisation : 2,03 %
- Taux de cotisations sociales : entre 38 % et 43 % selon les catégories.

NOTE 8 : RESULTAT OPERATIONNEL

8.1. Revenus des accords de collaboration

Au 31 décembre 2015, le chiffre d'affaires se compose des revenus liés à l'accord de licence et de distribution signé avec la société pharmaceutique Israélienne (*cf Faits caractéristiques 3.2*) :

- Un up-front pour un montant de 100 milliers d'euros. Les conditions nécessaires pour la comptabilisation immédiate n'étant pas remplies, le montant a été étalé de manière linéaire sur la durée du contrat soit 16 ans.

En conséquence, le produit reconnu en chiffre d'affaires au 31 Décembre 2015 s'élève à 4 milliers d'euros et 96 milliers d'euros figurent en produits différés.

8.2. Frais de recherche et développement

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
Sous-traitance	2 361	1 651
Honoraires	124	371
Charges de personnel	440	98
Dotation aux amortissements et provisions	1	-
Impôts et taxes	4	1
Autres	9	12
Frais de recherche et développement	2 939	2 133
CIR	(671)	(118)
Subvention reçue	(22)	-
Total des frais de recherche et développement retraités	2 245	2 015

L'année 2015 a été une période de développement pour la Société, ce qui explique l'augmentation des

frais de recherche, ainsi que celle des subventions publiques corrélées. Ils sont constitués des dépenses engagées pour la préparation et la production des lots industriels de son produit Tedopi®, ainsi que de l'ensemble des éléments cliniques préalables au démarrage de cette étude clinique internationale de Phase 3 et à l'inclusion des premiers patients.

8.3. *Frais généraux*

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
Honoraires	703	472
Charges de personnel	278	90
Dotation aux amortissements et provisions	12	-
Impôts et taxes	4	2
Jetons de présence	115	-
Autres	210	102
Total des frais généraux	1 322	665

8.4. *Charges liées aux paiements en actions*

Les avantages liés à l'attribution des BSA en 2015 s'analyse comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
Charges liées aux paiements en actions	1 857	135

Les 1 857 milliers d'euros se composent des 1 220 milliers d'euros de charges liées aux mandataires sociaux, salariés ou consultants, et des 637 milliers d'euros de charges liées à la société pharmaceutique (*cf note 4.3*).

8.5. *Charges de personnel*

Les charges de personnel imputées en frais de recherche et développement pour 440 milliers d'euros et en frais généraux pour 402 milliers d'euros se répartissent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
Salaires	517	133
Charges sociales	200	55
Jetons de présence	115	-
Engagements de retraite	10	-
Total	842	188

NOTE 9 : RESULTAT FINANCIER

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
Gain de change	10	3
Revenus sur équivalents de trésorerie	57	4
Autres produits financiers	4	-
Total des produits financiers	71	8
Perte de change	- 95	- 26
Charges d'intérêts	- 43	-
Autres charges financières	- 86	-
Total des charges financières	- 225	- 26
Total des produits et charges financiers	- 153	- 18

L'augmentation des charges financières s'explique principalement par :

- la perte de change pour 95 milliers d'euros sur des règlements de fournisseurs en USD ;
- la charge d'intérêt sur dettes financières pour 43 milliers d'euros ;
- l'impact de la mise à la juste-valeur des fonds commun de placement pour 86 milliers d'euros.

L'augmentation des produits financiers est due principalement aux revenus des dépôts à terme qui s'élèvent à 57 milliers d'euros en 2015.

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 10 667 milliers d'euros au 31 décembre 2015 contre 3 410 milliers d'euros au 31 décembre 2014. Le taux d'impôt applicable à la société est le taux en vigueur en France. La filiale suisse est également déficitaire.

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.

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 deux années entières et consécutives, renouvelées pour une période de deux ans conformément au contrat où le bail expire au 6 juin 2016.

Le montant des loyers comptabilisés au 31 décembre 2015 s'élève à 42 milliers d'euros et les engagements jusqu'à la prochaine période triennale s'analyse comme suit :

En milliers d'euros	Dates du bail		Charges au 31/12/2015	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	42	18	-

11.2. Obligations liées à l'activité de recherche

Dans le cadre du contrat d'étude clinique (*cf Faits caractéristiques 3.1*), la Société s'est engagée sur un budget estimé minimum de prestation de 11,6 millions d'euros dont 1 millions d'euros maximum seront payables en BSA. Au 31 décembre 2015, un total de 637 milliers d'euros fait l'objet d'un paiement en BSA (*cf Note 8.4*).

11.3. Engagements au titre du contrat de licence et de distribution

Dans le cadre de l'accord de licence et de distribution (*cf Faits caractéristiques 3.5*), la société pharmaceutique Israélienne s'est engagée à verser à la Société :

- des paiements forfaitaires en fonction du franchissement de certaines étapes, en rémunération de la licence consentie par Ose Pharma,
- des royalties lors de la commercialisation des produits prévue en 2019.

11.4. 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 royalties limitées à un seul chiffre sur les ventes futures.

La société ne dispose pas d'autres engagements hors bilan à la clôture.

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	31/12/2015	31/12/2014
Résultat de l'exercice (K €)	- 5 584	- 2 835
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	9 536 584	7 809 693
Résultat de base par action (€ / action)	- 0,59	- 0,36
Résultat dilué	31/12/2015	31/12/2014
Résultat de l'exercice (K €)	- 5 584	- 2 835
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	9 536 584	7 809 693
Ajustement pour effet dilutif des BSA	-	-
Résultat dilué par action (€ / action)	- 0,59	- 0,36

Le nombre moyen pondéré des actions au 31 décembre 2015 tient compte des augmentations de capital intervenues sur l'exercice.

Le résultat dilué par action est calculé à partir du résultat attribuable aux porteurs d'actions et d'un nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation, ajusté des effets de toutes les actions potentielles dilutives.

Les instruments donnant droit au capital de façon différée sont considérés comme anti dilutifs puisque le résultat du Groupe aux 31 décembre 2014 et 2015 est une perte. Ainsi le résultat dilué par action est identique au résultat de base par action.

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 du succès de l'introduction en bourse en mars 2015 et du montant des fonds levés pour 21,1 millions d'euros, elle a considéré que sa trésorerie disponible à la date de situation lui permettra de financer l'étude de la phase 3 du cancer du poumon à horizon 2018.

Dans ces conditions, la Société n'est pas exposée à des risques de liquidité.

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 et des membres du conseil d'administration

Aucun avantage postérieur à l'emploi n'est octroyé aux membres du conseil d'administration.

Les rémunérations versées aux dirigeants et aux membres du conseil d'administration s'analysent de la façon suivante :

En milliers d'euros	31/12/2015	31/12/2014
Salaires et autres avantages à court terme	195	77
Jetons de présence	115	-
Paielements fondés sur des actions	450	82
Honoraires	169	115
Total	929	274

Les modalités d'évaluation de l'avantage relatif à des paiements fondés sur des actions sont présentées en note 4.3.

Monsieur Emile Loria a accordé à la société OSE PHARMA un emprunt pour un montant de 559 milliers d'euros au 31 décembre 2015.

NOTE 15 : EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

15.1. Initiation de l'essai clinique d'enregistrement de Phase 3

En janvier et février 2016, la Société a annoncé l'initiation de l'essai clinique d'enregistrement de Phase 3 nommé « Atalante 1 » en Europe et aux Etats-Unis. Cet essai évalue Tedopi®, son produit leader dans le cancer du poumon avancé « non à petites cellules ». L'obtention officielle des autorisations des agences réglementaires en France, aux Etats-Unis, en Italie et en République

Tchèque et l'accord des comités d'éthique nationaux dans ces quatre pays, permettent l'initiation de l'étude Atalante 1 début 2016.

Cet essai prévoit l'inclusion de 500 patients et les résultats sont attendus à horizon 2018.

Le recrutement des patients est aujourd'hui ouvert dans ces pays et la Société attend ces mêmes autorisations nationales dans quatre autres pays d'Europe.

La sélection des patients éligibles HLA-A2 positifs commence dans les premiers sites cliniques chez des patients atteints de cancer du poumon après échec d'au moins un premier traitement, comme défini dans le protocole.

15.2. Fusion avec la société Effimune

La société a annoncé le 24 février 2016 sa volonté de fusionner avec la société Effimune.

Effimune est une société de biotechnologie spécialisée dans la régulation immunitaire avec des applications cliniques en transplantation, en auto-immunité et en immunothérapie du cancer. OSE Pharma et Effimune ont annoncé la signature d'un projet de fusion.

L'objectif est de créer une nouvelle société internationale dédiée au développement d'immunothérapies innovantes d'activation ou de régulation pour développer des produits de nouvelle génération optimisés afin de mieux cibler les récepteurs clés de la réponse immune activatrice ou régulatrice, et permettre une pérennisation de l'effet thérapeutique dans le temps.

La nouvelle société disposerait d'un socle technologique innovant, d'un savoir-faire de sélection et d'optimisation du ciblage de récepteurs, et de développement jusqu'à l'enregistrement.

L'opération permettrait de combiner et de maîtriser les technologies d'immuno-régulation et d'immuno-activation du système immunitaire avec des équipes et des expertises internationales complémentaires impliquées dans la recherche et l'optimisation des candidats médicaments, le développement pharmaceutique, le développement clinique et l'enregistrement.

Le nouveau portefeuille, combinant les produits actuels d'OSE Pharma et d'Effimune, serait constitué de produits d'immunothérapie avancés en phase clinique et de produits en phase préclinique. Leur développement serait mené par les équipes en interne ou à travers des partenariats industriels stratégiques à différents stades de leur développement.

L'opération prendrait la forme d'une fusion-absorption d'Effimune par OSE Pharma au terme de laquelle les actionnaires d'Effimune recevraient 1,93 action OSE Pharma pour 1 action d'Effimune.

Les termes du projet de fusion ont été approuvés par les Conseils d'administration d'OSE Pharma et d'Effimune.

La fusion serait soumise à l'approbation des actionnaires des deux sociétés en Assemblées Générales

Extraordinaires, qui pourraient se tenir au deuxième trimestre 2016.

20.2 Informations pro forma

20.2.1 Informations complémentaires

Les informations financières pro forma sont présentées en application de l'Annexe II de l'instruction de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF) n° 2005-11 en date du 13 décembre 2005 dans la mesure où la fusion proposée d'OSE Pharma avec Effimune implique un changement de la taille d'OSE Pharma, l'acquéreur au sens comptable, de plus de 25% en termes de total des actifs et de capitalisation boursière.

Ces informations financières pro forma ont été préparées conformément aux dispositions de l'Annexe II de la réglementation européenne relative aux prospectus no. 809/2004, « Module d'informations financières pro forma », de la recommandation publiée par l'ESMA (ancien CESR) (ESMA/2013/319 du 20 mars 2013) et de la recommandation no. 2013-08 publiée par l'AMF sur les informations financières pro forma.

Le bilan pro forma combiné (ci-après appelé le « **bilan pro forma** ») a été établi au 31 décembre 2015 en milliers d'euros et traduit la combinaison d'OSE Pharma et Effimune par application de la méthode d'acquisition, comme si la fusion d'OSE Pharma et Effimune avait été réalisée le 31 décembre 2015.

Le compte de résultat pro forma combiné (ci-après appelé le « **compte de résultat pro forma** ») a été établi au 31 décembre 2015 en milliers d'euros et traduit la combinaison d'OSE Pharma et Effimune par application de la méthode d'acquisition, comme si la fusion d'OSE Pharma et Effimune avait été réalisée le 1er janvier 2015.

Les ajustements pro forma ont été déterminés sur la base des informations disponibles et sur les hypothèses considérées comme raisonnables par la direction d'OSE Pharma.

Les informations financières pro forma combinées (ci-après appelées les « **informations financières pro forma** ») sont présentées exclusivement à des fins d'illustration et ne donnent pas une indication des résultats ni de la situation financière de l'entité combinée qui auraient été obtenus pour la période clôturant au 31 décembre 2015 si la fusion avait été réalisée à l'ouverture de cette période. De la même façon, elles ne donnent pas d'indication des résultats futurs ni de la situation financière de l'entité combinée.

20.2.2 Bilan pro forma au 31 décembre 2015

(en milliers d'euros)	OSE Pharma	Effimune	Ajustements pro forma (Cf. 3.1.4.2)	Bilan d'OSE Pharma pro forma
Immobilisations incorporelles			61 100	61 100
Immobilisations corporelles	65	31		96
Actifs financiers	54			54
Actifs d'impôt différé				0
ACTIFS NON COURANTS	119	31	61 100	61 250
Clients et comptes rattachés		70		70
Autres actifs courants	1 742	2 224		3 967
Actifs financiers courants	5 801	2 700		8 501
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9 332	2 227		11 559
ACTIFS COURANTS	16 876	7 221		24 097
TOTAL ACTIFS	16 995	7 252	61 100	85 347
Capital social	2 010	128	694	2 831
Primes liées au capital	20 969	4 271	23 327	48 566
Réserves et report à nouveau	(2 640)	(2 829)	2 829	(2 640)
Titres en auto-contrôle	(279)			(279)
Résultat consolidé (1)	(5 584)	1 586	18 944	14 946
CAPITAUX PROPRES	14 476	3 154	45 794	63 424
Dettes financières - part non courante	204	1 420		1 624
Provisions non courantes	10	22		32
Impôts différés passifs			14 870	14 870
PASSIFS NON COURANTS	214	1 442	14 870	16 526
Dettes financières - part courante	776	178		954
Fournisseurs et comptes rattachés	1 129	1 397	436	2 961
Dettes fiscales et sociales	302	368		671
Autres dettes	98	713		811
PASSIFS COURANTS	2 304	2 656	436	5 396
TOTAL CAPITAUX PROPRES ET PASSIFS	16 995	7 252	61 100	85 347

(1) Le résultat consolidé pro forma, sur base d'un exercice ouvert au 1^{er} janvier 2015 (cf. 3.1.3 Compte de résultat pro forma au 31 décembre 2015) est de 16 531 milliers d'euros. Le résultat consolidé pro forma dans ce tableau, conformément à la note 3.1.1. Informations complémentaires, n'inclut pas le résultat d'Effimune. C'est la raison pour laquelle celui-ci s'élève à 14 946 milliers d'euros.

20.2.3 Compte de résultat pro forma au 31 décembre 2015

(en milliers d'euros)	OSE Pharma	Effimune	Ajustements pro forma (Cf. 3.1.4.3)	Compte de résultat d'OSE Pharma pro forma
Chiffre d'affaires	4	4 865		4 869
Autres produits de l'activité		192		192
Total des produits de l'activité	4	5 057	0	5 061
Frais de recherche et développement	(2 245)	(2 701)		(4 946)
Frais généraux	(1 322)	(670)		(1 992)
Charges liées aux paiements en actions	(1 857)	(18)		(1 875)
Résultat opérationnel courant	(5 420)	1 667	0	(3 752)
Autres produits opérationnels - Ecart d'acquisition négatif			16 974	16 974
Résultat opérationnel	(5 420)	1 667	16 974	13 222
Produits financiers	71	79	0	151
Charges financières	(225)	(161)	0	(386)
Résultat avant impôt sur le résultat	(5 573)	1 586	16 974	12 987
Impôt sur le résultat	(11)		3 556	3 545
RESULTAT NET CONSOLIDE	(5 584)	1 586	20 530	16 531

20.2.4 Notes relatives aux informations financières pro forma

20.2.4.1 Base de préparation

Les informations financières pro forma ont été préparées sur la base des données historiques d'OSE Pharma et Effimune, qui ont fait l'objet de plusieurs retraitements et reclassements de présentation.

Informations financières sous-jacentes

Les informations financières pro forma ont été préparées sur la base des éléments financiers suivants :

- Les comptes consolidés en normes IFRS d'OSE Pharma au 31 décembre 2015, audités par les commissaires aux comptes (Ernst & Young et Autres et RBB Business Advisors) et pour lesquels une

opinion sans réserve a été émise le 17 mars 2016. Les rapports des commissaires aux comptes sont présentés aux pages 160 et suivantes du Rapport Financier Annuel 2015 d'OSE Pharma déposé auprès de l'AMF le 21 mars 2016 et incorporé par référence dans le présent document.

- Les comptes annuels en normes IFRS d'Effimune au 31 décembre 2015, audités par le commissaire aux comptes (Ernst & Young et Autres) et pour lesquels une opinion sans réserve a été émise le 16 mars 2016.

Principes comptables

Les informations financières pro forma ont été préparées pour refléter l'application de principes de comptabilisation, d'évaluation et de présentation cohérents avec les normes comptables IFRS qui seront appliquées aux prochains états financiers publiés par l'entité combinée issue de la fusion.

Pour les besoins de la préparation des informations financières pro forma, la fusion intervenue le 31 mai 2016 entre Effimune et la Société a été comptabilisée dans les informations financières pro forma comme une acquisition d'Effimune par OSE Pharma. Ceci est en ligne avec le traitement juridique de l'opération dans laquelle OSE Pharma est la société survivante et sera la société émettrice des actions nouvelles proposées aux actionnaires d'Effimune dans le cadre de la fusion. Conformément à la norme IFRS 3R, OSE Pharma est aussi considérée comme l'acquéreur au sens comptable compte tenu de sa valorisation significativement supérieure à celle d'Effimune et de la structure de l'actionnariat à l'issue de la fusion.

Par ailleurs, pour les besoins des informations pro forma de l'entité combinée, la présentation du bilan et du compte de résultat d'Effimune pour l'exercice clos au 31 décembre 2015 a fait l'objet des reclassements décrits en note 3.1.4.5 pour les présenter de façon cohérente avec la présentation adoptée par OSE Pharma dans ses comptes consolidés.

Une analyse préliminaire a aussi été lancée afin d'identifier les différences de méthodes comptables afin d'harmoniser le traitement comptable appliqué à des transactions similaires. OSE Pharma et Effimune considèrent que d'autres reclassements ou ajustements pourraient donc s'avérer nécessaires lorsque l'entité combinée finalisera les formats de ses états financiers et ses normes et méthodes comptables une fois la fusion réalisée.

Hypothèses

Les ajustements pro forma pour la présentation du bilan pro forma ont été déterminés en considérant que la fusion a été réalisée au 31 décembre 2015.

Les ajustements pro forma pour la présentation du compte de résultat pro forma ont été déterminés en considérant que la fusion a été réalisée le premier jour de l'exercice présenté, soit le 1er janvier 2015.

Les Informations financières pro forma sont présentées exclusivement à des fins d'illustration et ne donnent pas une indication des résultats ni de la situation financière de la société combinée qui auraient été obtenus pour la période clôturant au 31 décembre 2015 si la fusion avait été réalisée à l'ouverture de cette période. De la même façon, elles ne donnent pas d'indication des résultats futurs ni de la situation financière de l'entité combinée.

Tous les ajustements pro forma directement imputables à la fusion, qui peuvent être étayés par des faits et être documentés et estimés de façon fiable, ont été pris en compte dans le bilan et le compte de résultat pro forma.

Les informations financières pro forma ne tiennent pas compte des éléments suivants :

- les économies de coûts ou autres synergies résultant potentiellement de la fusion ;
- les éventuels coûts de restructuration ou d'intégration engagés postérieurement à la fusion ;
- l'impact potentiel résultant des changements de la structure financière de l'entité combinée ;
- l'impact de la vente de certains actifs qui pourrait être envisagée après la fusion.

Transactions intra-groupe

Depuis la réalisation de la fusion, toutes les transactions entre Effimune et OSE Pharma ou sa filiale OPI sont considérées comme des transactions internes au groupe. A la connaissance de la direction d'OSE Immunotherapeutics, il n'y a pas eu de transaction réciproque entre les sociétés qui constituent l'entité combinée avant le 31 décembre 2015 et qui pourrait avoir un impact significatif sur le bilan ou sur le compte de résultat pro forma de l'entité combinée.

Détermination de l'écart d'acquisition provisoire

L'activité d'Effimune sera comptabilisée dans les comptes de l'entité combinée selon la méthode de l'acquisition résumée ci-après.

L'acquéreur est la partie au regroupement qui obtient le contrôle de l'autre partie au regroupement.

Le prix d'acquisition correspond à la juste valeur, à la date d'acquisition, des éléments de rémunération remis aux vendeurs par l'acquéreur en échange du contrôle de l'acquise, comprenant notamment :

- les instruments de capitaux propres émis par l'acquéreur ;
- les ajustements éventuels du prix d'acquisition.

Les coûts directs liés à l'acquisition sont comptabilisés en charges de la période au cours de laquelle les coûts sont encourus ou les services sont rendus, à l'exception des frais d'émission d'instruments de capitaux propres émis en rémunération du regroupement qui sont déduits des capitaux propres.

Les actifs et les passifs identifiables acquis sont inscrits au bilan à leur juste valeur, à l'exception des impôts différés comptabilisés selon la norme IAS 12.

L'écart d'acquisition est égal à la différence entre :

- la juste valeur du prix d'acquisition et des intérêts minoritaires dans l'acquise, et

- le montant net des actifs acquis et passifs assumés, évalués à leur juste valeur à la date d'acquisition.

La comptabilisation du regroupement est définitive lorsque l'acquéreur dispose des informations nécessaires pour finaliser l'analyse résumée ci-avant, au plus tard dans un délai de douze mois après la date d'acquisition.

Dans le cadre des informations financières pro forma, la méthode de l'acquisition a été mise en œuvre selon les modalités décrites dans le paragraphe 3.1.4.2.a) ci-après. Les retraitements significatifs ont été effectués au mieux de la connaissance de la direction d'OSE Pharma, et dans la mesure où ils ont pu être réalisés dans des délais et avec des moyens non disproportionnés.

20.2.4.2 Ajustements pro forma - Bilan au 31 décembre 2015

Les ajustements pro forma se présentent comme suit :

(en milliers d'euros)	Ajustements pro forma	Actif net transmis par Effimune a1	Elimination des capitaux propres d'Effimune a2	Enregistrement de la fusion (a1 + a2) (Note a)	Frais liés à la transaction (Note b)	Autres ajustements (Note c)
Immobilisations incorporelles	61 100	61 100		61 100		
Immobilisations corporelles				0		
Actifs financiers				0		
Actifs d'impôt différé				0		
ACTIFS NON COURANTS	61 100	61 100	0	61 100	0	0
Clients et comptes rattachés				0		
Autres actifs courants				0		
Actifs financiers courants				0		
Trésorerie et équivalents de trésorerie				0		
ACTIFS COURANTS	0	0	0	0	0	0
TOTAL ACTIFS	61 100	61 100	0	61 100	0	0
Capital social	694	821	(128)	694		
Primes liées au capital	23 327	27 888	(4 271)	23 617	(291)	
Réserves et report à nouveau	2 829		2 829	2 829		
Titres en auto-contrôle						
Résultat consolidé	18 944	16 974	(1 586)	15 389		3 556
CAPITAUX PROPRES	45 794	45 683	(3 154)	42 529	(291)	3 556
Dettes financières - part non courante				0		
Provisions non courantes				0		
Impôts différés passifs	14 870	18 571		18 571	(145)	(3 556)
PASSIFS NON COURANTS	14 870	18 571	0	18 571	(145)	(3 556)
Dettes financières - part courante				0		
Fournisseurs et comptes rattachés	436			0	436	
Dettes fiscales et sociales				0		
Autres dettes				0		
PASSIFS COURANTS	436	0	0	0	436	0
TOTAL CAPITAUX PROPRES ET PASSIFS	61 100	64 254	(3 154)	61 100	0	0

Note a – Enregistrement de l'acquisition

i) Détermination du prix d'acquisition

A la date de réalisation de la fusion, les actions d'Effimune ont été échangées contre des actions nouvelles OSE Pharma selon un rapport d'échange de 1,93 action OSE Pharma pour 1 action Effimune.

Compte tenu des 2 128 076 actions d'Effimune en circulation à la date de la réalisation de la fusion, le nombre d'actions OSE Pharma à émettre était de 4 107 187 actions.

Pour les besoins de la préparation des informations financières pro forma, le prix d'acquisition d'Effimune a été estimé sur la base du cours de clôture de l'action OSE Pharma du 20 avril 2016.

Il est rappelé que le cours de l'action OSE Pharma retenu pour 6,99 € est sans préjudice sur la valeur intrinsèque de l'action OSE Pharma ou de la valeur intrinsèque de l'action Effimune.

Le nombre d'actions d'Effimune en circulation et la valeur finale des actions ordinaires d'OSE Pharma pour la détermination du coût d'acquisition d'Effimune seront déterminés sur la base du nombre d'actions d'Effimune en circulation et du cours de l'action d'OSE Pharma à la date de réalisation de la fusion.

Pour les besoins de la préparation des informations financières pro forma, le prix d'acquisition a donc été déterminé comme suit :

- Nombre d'actions OSE Pharma à émettre : 4 107 187 actions ;
- Cours de clôture de l'action OSE Pharma au 20 avril 2016 : 6,99 € ;
- Prix d'acquisition d'Effimune : 28 709 K€.

ii) Identification, évaluation et comptabilisation initiale des actifs acquis et des passifs assumés d'Effimune

Les actifs acquis et les passifs assumés d'Effimune ont fait l'objet d'une réévaluation préliminaire à la juste valeur au 31 décembre 2015, date à laquelle la fusion a été considérée comme réalisée pour les besoins du bilan pro forma.

Des modifications ultérieures sont toutefois probables afin de refléter la juste valeur des actifs acquis et des passifs assumés à la date d'acquisition correspondant à la date d'effet juridique de la fusion. Ces valeurs seront déterminées au plus tard dans un délai de douze mois à compter de cette date. Par conséquent, l'allocation finale du prix d'acquisition pourra être différente de l'allocation préliminaire incluse dans les informations financières pro forma.

Les principales incidences de la réévaluation préliminaire se décomposent de la manière suivante :

EFFIMUNE (en milliers d'euros)	Données historiques IFRS	Réévaluation préliminaire	Juste valeur préliminaire
Actifs acquis (1)	7 252	61 100	68 352
Passifs assumés (2)	4 098	18 571	22 669
Actif net transmis (3)	3 154	42 529	45 683

(1) A ce stade préliminaire, la direction d'OSE Pharma estime que les droits de propriété industrielle

acquis ont une juste valeur de 61 100 milliers d'euros, nonobstant l'impossibilité faite à Effimune de reconnaître cette valeur à son actif s'agissant de projets développés en interne ne respectant pas les critères énoncés par IAS 38.

- (2) La société a constaté un impôt différé passif au titre de la réévaluation préliminaire évoquée au (1). Celui-ci est estimé sur la base d'un taux d'imposition de $33^{1/3}$ %, soit 20 367 milliers d'euros, et diminué de différences temporaires déductibles de 1 796 milliers d'euros sur les différences temporelles imposables.
- Le montant de 1 796 milliers d'euros s'explique principalement par le déficit fiscal reportable d'Effimune qui sera transmis par agrément fiscal à OSE Pharma, sous réserve de l'accord de l'administration fiscale. Cette créance d'impôts latente a été valorisée sur la base d'un taux d'imposition de $33^{1/3}$ % de manière symétrique à l'impôt différé passif évoqué au paragraphe précédent.
- (3) Il est précisé que l'écart entre la juste valeur préliminaire d'Effimune de 45 683 K€ retenue pour les comptes Proforma et la valeur réelle de 45 000 K€ indiquée dans le traité de fusion provient d'ajustements IFRS qui ne sont pas reconnus dans les comptes sociaux en normes comptables françaises.

iii) Détermination de l'écart d'acquisition

Pour les besoins de l'établissement des informations financières pro forma, et compte tenu des informations reçues et du calendrier de l'opération, la différence entre le prix d'acquisition total estimé à 28 709 milliers d'euros et l'actif net transmis estimé de manière préliminaire à 45 683 milliers d'euros a été présentée sur la ligne « Autres produits opérationnels - Ecart d'acquisition négatif » dans le compte de résultat pro forma pour 16 974 milliers d'euros.

La juste valeur des actifs acquis et des passifs assumés devant être déterminée dans un délai de douze mois à partir de la date d'effet juridique de la fusion, des modifications ultérieures de l'évaluation de ces justes valeurs sont possibles.

Par conséquent, la comptabilisation définitive de l'acquisition pourra être différente de la comptabilisation préliminaire incluse dans les informations financières pro forma.

Note b – Coûts de réalisation de la fusion

Les coûts de réalisation de la fusion sont estimés à 436 milliers d'euros, dont 48 milliers d'euros engagés par Effimune et 388 milliers d'euros supportés par OSE Pharma, et sont imputés nets d'impôts en déduction des primes liées au capital.

Note c – Autres ajustements

Au 31 décembre 2015, OSE Pharma dispose de déficits reportables de 10 667 milliers d'euros. Cette créance d'impôts latente ne peut toutefois pas être constatée dans les comptes consolidés d'OSE Pharma en application des critères de la norme IAS 12.

Néanmoins, compte tenu de l'existence, après l'opération de rapprochement avec Effimune, de différences

temporelles imposables, la société a reconnu dans les comptes pro forma une économie d'impôts latente de 3 556 milliers d'euros. Cette économie d'impôts latente a été calculée en appliquant un taux d'imposition de 33^{1/3} % correspondant au taux d'impôt exigible utilisé pour la détermination du poste impôt différé passif.

20.2.4.3 Ajustements pro forma – Compte de résultat au 31 décembre 2015

Les ajustements pro forma appliqués au compte de résultat reflètent deux conséquences directes de la réalisation de la fusion : d'une part, le produit correspondant à la constatation dans les autres produits opérationnels de l'écart d'acquisition négatif de 16 974 milliers d'euros déterminé comme décrit en 3.1.4.2.a (iii) ci-dessus et d'autre part, au produit d'impôt différé de 3 556 milliers d'euros reconnu par OSE Pharma sur ses propres déficits reportables au regard des impôts différés passifs de même régime fiscal générés par les actifs incorporels d'Effimune constatés dans le cadre de la comptabilisation de la fusion comme décrit en 3.1.4.2.c.

20.2.4.4 Reclassements au niveau du bilan et du compte de résultat d'OSE Pharma

Le bilan et le compte de résultat d'OSE Pharma n'ont pas fait l'objet d'ajustement ou de reclassement pour les besoins des comptes pro forma.

20.2.4.5 Reclassements du bilan et du compte de résultat d'Effimune

OSE Pharma et Effimune ont adopté des principes de présentation différents pour leurs bilans et comptes de résultat IFRS respectifs. Par conséquent, certains éléments ont été reclassés dans les états financiers d'Effimune afin de respecter les formats utilisés par OSE Pharma.

a) Reclassements dans le bilan consolidé d'Effimune au 31 décembre 2015

EFFIMUNE (en milliers d'euros)	Données historiques	Reclassements pro forma	Données historiques pro forma de Effimune
ACTIF			
Immobilisations corporelles	31		31
Total actifs non courants	31	0	31
Stocks	18	(18)	0
Clients et comptes rattachés	70		70
Autres créances	2 207	(2 207)	0
<i>Autres actifs courants</i>		2 224	2 224
Actifs financiers courants	2 700		2 700
Trésorerie et équivalents de trésorerie	2 227		2 227
Total actifs courants	7 221	0	7 221
Total Actif	7 252	0	7 252
PASSIF			
Capital	128		128
Primes liées au capital	4 271		4 271
Autres éléments du Résultat global	17	(17)	0
Réserves	(2 846)	2 846	0
<i>Réserves et report à nouveau</i>		(2 829)	(2 829)
Résultat	1 586		1 586
Capitaux propres	3 154	0	3 154
Intérêts ne conférant pas le contrôle			0
Total des capitaux propres	3 154	0	3 154
Engagements envers le personnel	22	(22)	0
<i>Provisions non courantes</i>		22	22
Dettes financières - part non courante	1 420		1 420
Passifs non courants	1 442	0	1 442
Engagements envers le personnel	0		0
Dettes financières - part courante	178		178
Fournisseurs et comptes rattachés	1 397		1 397
Dettes fiscales et sociales	368		368
Autres créditeurs et dettes diverses	713	(713)	0
<i>Autres dettes</i>		713	713
Passifs courants	2 656	0	2 656
Total Passif	7 252	0	7 252

- Les postes « Stocks » et « Autres créances » ont été reclassés en « Autres actifs courants » ;
- Les postes « Autres éléments du Résultat Global » et « Réserves » ont été reclassés en « Réserves et report à nouveau » ;
- Le poste « Engagements envers le personnel » a été reclassé en « Provisions non courantes » ;
- Le poste « Autres créances et dettes diverses » a été reclassé en « Autres dettes ».

b) Reclassements dans le compte de résultat consolidé d'Effimune pour l'exercice clôturant au 31 décembre 2015

La présentation du compte de résultat historique d'Effimune pour l'exercice clôturant au 31 décembre 2015 a été modifiée dans les informations financières pro forma pour être en ligne avec la présentation adoptée par OSE Pharma.

EFFIMUNE (en milliers d'euros)	Données historiques	Reclassements pro forma	Données historiques pro forma de Effimune
Chiffre d'affaires	4 865		4 865
Autres produits de l'activité		192	192
Frais de recherche et développement		(2 701)	(2 701)
- Frais de recherche et développement	(4 353)	4 353	0
- Subventions	1 640	(1 640)	(0)
Frais généraux et administratifs	(676)	5	(670)
Charges liées aux paiements en actions		(18)	(18)
Autres produits	192	(192)	(0)
Résultat opérationnel	1 667	(0)	1 667
Charges financières	(43)	(118)	(161)
Produits financiers	79	1	79
Gains et pertes de change	(117)	117	0
Résultat avant impôt sur le résultat	1 586	(0)	1 586
Résultat net	1 586	(0)	1 586

- Le poste « Autres produits » a été reclassé en « Autres produits de l'activité » ;
- Les postes « Frais de recherche et développement » et « Subventions » ont été reclassés en « Frais de recherche et développement » ;
- Les charges liées aux paiements en actions affectées directement en postes « Frais de recherche et développement » et « Frais généraux et administratifs » ont été reclassés en intégralité en « Charges liées aux paiements en actions » ;
- Le poste « Gains et pertes de change » a été reclassé en « Produits financiers » pour la part relative aux gains de change et en « Charges financières » pour celle relative aux pertes de change.

(1) SITUATION CONSOLIDÉE DE L'ENDETTEMENT ET DES CAPITAUX PROPRES DE L'ENTITÉ COMBINÉE

Conformément aux recommandations de l'ESMA (European Securities and Markets Authority) (ESMA/2013/319, paragraphe 127), le tableau suivant présente la situation consolidée de l'endettement et des capitaux propres de l'entité combinée, hors bénéfices sur la période concernée, au 29 février 2016 :

Capitaux propres et endettement (en milliers d'euros)	OSE	Effimune	Ajustements fusion	Total
(en milliers d'euros)				
Dettes financières courantes	476	245	0	721
- Faisant l'objet de garanties, cautions et nantisements		98		98
- Sans garantie ni nantissement	476	147		623
Dettes financières non courantes	190	1 353	0	1 543
- Faisant l'objet de garanties, cautions et nantisements		689		689
- Sans garantie ni nantissement	190	664		854
Capitaux propres hors résultat	14 534	3 154	45 794	63 482
Capital social	2 010	128	694	2 831
Primes	20 969	4 271	23 327	48 566
Auto contrôle	(178)			(178)
Réserves	(8 267)	(1 244)	21 774	12 263

Endettement financier net (en milliers d'euros)	OSE	Effimune	Ajustements fusion	Total
A. Trésorerie	269	1 587		1 857
B. Equivalents de trésorerie	8 004	1 660		9 664
C. Titres de placement				0
D. Liquidités (A+B+C)	8 273	3 248	0	11 521
E. Créances financières à court terme	5 785	1 500		7 285
F. Dettes bancaires à court terme				0
G. Part à moins d'un an des dettes à moyen et long terme	476	245		721
H. Autres dettes financières à court terme				0
I. Dettes financières à court terme (F+G+H)	476	245	0	721
J. Endettement financier net à court terme (I-E-D)	(13 582)	(4 503)	0	(18 085)
K. Emprunts bancaires à plus d'un an		1 266		1 266
L. Obligations émises				0
M. Autres emprunts à plus d'un an (*)	190	88		278
N. Endettement financier net à moyen et long terme (K+L+M)	190	1 353	0	1 543
O. Endettement financier net (J+N)	(13 392)	(3 149)	0	(16 541)

20.2.5 Rapport des commissaires aux comptes sur les informations financières pro forma

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

Rapport des commissaires aux comptes sur les informations financières pro forma

Au Président du Conseil d'Administration,

En notre qualité de commissaires aux comptes et en application du règlement (CE) N° 809/2004, nous avons établi le présent rapport sur les informations financières pro forma de la société Orphan Synergy Europe - Pharma relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2015 incluses dans la partie 3.2

« Informations financières pro Forma » du document E établi à l'occasion de la fusion-absorption entre les sociétés Orphan Synergy Europe - Pharma et Effimune (le « Document E »).

Ces informations financières pro forma ont été préparées aux seules fins d'illustrer l'effet que la fusion-absorption entre les sociétés Orphan Synergy Europe - Pharma et Effimune aurait pu avoir sur le bilan consolidé au 31 décembre 2015 si l'opération avait pris effet au 31 décembre 2015 et le compte de résultat consolidé de l'exercice clos le 31 décembre 2015 de la société Orphan Synergy Europe - Pharma si l'opération avait pris effet au 1^{er} janvier 2015. De par leur nature même, elles décrivent une situation hypothétique et ne sont pas nécessairement représentatives de la situation financière ou des performances qui auraient pu être constatées si l'opération ou l'évènement était survenu à une date antérieure à celle de sa survenance réelle ou envisagée.

Ces informations financières pro forma ont été établies sous votre responsabilité en application des dispositions du règlement (CE) N° 809/2004 et des recommandations ESMA relatives aux informations financières pro forma.

Il nous appartient, sur la base de nos travaux, d'exprimer une conclusion, dans les termes requis par l'annexe II, point 7, du règlement (CE) N° 809/2004, sur le caractère adéquat de l'établissement des informations pro forma.

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 relatives à cette mission. Ces diligences, qui ne comportent ni audit ni examen limité des informations financières sous-jacentes à l'établissement des informations financières pro forma, ont consisté principalement à vérifier que les bases à partir desquelles ces informations financières pro forma ont été établies concordent avec les documents source tels que décrits dans les notes explicatives aux informations financières pro forma, à examiner les éléments probants justifiant les retraitements pro forma et à nous entretenir avec la direction de la société Orphan Synergy Europe - Pharma pour collecter les informations et les explications que nous avons estimées nécessaires.

A notre avis :

- les informations financières pro forma ont été adéquatement établies sur la base indiquée ;
- cette base est conforme aux méthodes comptables de l'émetteur.

Sans remettre en cause la conclusion exprimée ci-dessus, nous attirerons votre attention sur les points suivants :

- Le point ii) intitulé « Identification, évaluation et comptabilisation initiale des actifs acquis et des passifs assumés d'Effimune » parmi les ajustements pro forma décrits dans le paragraphe 3.2.4.2 « Ajustements pro forma - Bilan au 31 décembre 2015 » inclus dans la note 3.2.4 « Notes relatives aux informations financières pro forma » présente les principales modalités de réévaluation préliminaire retenues par le management parmi lesquelles les droits de propriété intellectuelle acquis dont la juste valeur a été estimée à € 61.100.000.
- Le point iii) intitulé « Détermination de l'écart d'acquisition » parmi les ajustements pro forma décrits dans le paragraphe 3.2.4.2 « Ajustements pro forma - Bilan au 31 décembre 2015 » inclus dans la note 3.2.4 « Notes relatives aux informations financières pro forma » présente les hypothèses retenues pour l'élaboration des informations financières pro forma ayant conduit à comptabiliser un écart d'acquisition négatif d'un montant de € 16.974.000.

Ce rapport est émis aux seules fins de l'enregistrement du document E auprès de l'AMF et, le cas échéant, de l'admission aux négociations sur un marché réglementé de titres financiers de la société Orphan Synergy Europe - Pharma en France et dans les autres pays de l'Union européenne dans lesquels le prospectus, comprenant le présent document E, visé par l'AMF, serait notifié et ne peut pas être utilisé dans un autre contexte.

Paris et Paris-La Défense, le 26 avril 2016

Les Commissaires aux Comptes

RBB BUSINESS ADVISORS



Jean Baptiste Bonnefoux

ERNST & YOUNG et Autres



Franck Sebag

20.3 Politique de distribution des dividendes

20.3.1 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

Néant.

20.3.2 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.

20.4 Procédures judiciaires et d'arbitrage

A la date d'enregistrement du Document de Référence, il n'existe pas de procédure gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont 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.

20.5 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

L'opération d'introduction en bourse de mars 2015 a permis à la Société de lever 21,1M€ et a abouti à la création de 1.955.000 nouvelles actions émises à 10,80€ soit le haut de la fourchette de prix indicative.

La réalisation de la fusion par absorption de la société Effimune le 2 juin 2016 a permis de changer significativement d'échelle : l'objectif de la Société, renommée à cette occasion OSE Immunotherapeutics, est de devenir un acteur international de premier plan dans le domaine de l'immunothérapie, disposant d'un socle technologique innovant, d'un savoir-faire de sélection et d'optimisation du ciblage de récepteurs permettant des avancées thérapeutiques significatives.

21 Informations complémentaires

21.1 Capital social

21.1.1 Montant du capital social

Le capital est fixé à 2.848.876,80 euros.

Il est divisé en 14.244.384 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 :
 - 118 649 **BSA 2014-1** et 33 333 **BSA 2014-2** ont déjà été attribués – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **151 982** actions nouvelles ; 31 250 **BSA 2014-2** ont été exercés soit un solde restant à exercer pour les **BSA 2014-1** et **2014-2** de 120 732 ;
 - 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 ; l'intégralité de ces BSA 2014-4 a été exercée au 31 mai 2016.
 - 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 ;
 - 50 000 **BSA 2014-7** ont été émis et attribués – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **50 000** actions nouvelles ;

Si l'intégralité de ces BSA 2014 restants était exercée, ceux-ci donneraient droit à **413 988** actions nouvelles. L'enveloppe ayant expiré le 2 décembre 2015, ces 413 988 BSA 2014 attribués constituent l'intégralité de l'enveloppe sur les 500 000 autorisés.

- 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 2015**, dont :
 - 15 000 pourront être souscrits du 1^{er} avril 2017 au 1^{er} octobre 2017 – si l'intégralité de ces BSPCE 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 BSPCE 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 BSPCE était exercée, ceux-ci donneraient droit à **25 000** actions nouvelles.
- Emis et attribué 98.000 actions gratuites aux dirigeants et salariés clés d'Effimune qui sont devenus salariés et dirigeants d'OSE Immunotherapeutics.

Si l'intégralité de ces instruments était exercée (BSA 2015, BSPCE 2015 et actions gratuites), ceux-ci donneraient droit à **299 222** actions nouvelles. L'enveloppe fixée par l'Assemblée générale du 17 septembre 2014 étant de 300.000 instruments (actions gratuites, BSA, BSPCE). Compte tenu des 136 222 BSA 2015 et des 65 000 BSPCE 2015 attribués lors de la réunion du Conseil en date du 27 mars 2015, ainsi que des 98.000 actions gratuites émises lors de la réunion du Conseil d'administration du 31 mai 2016, il reste 778 actions gratuites à la main du Conseil d'Administration d'ici le 17 novembre 2017, étant précisé que la délégation pour l'enveloppe de BSA et BSPCE 2015 a expiré le 17 mars 2016 (cf section 17.2 du présent document de référence).

Par ailleurs, il existait 48.820 BSA émis par Effimune et exerçables au 31 décembre 2015 qui, par l'effet de la fusion donnent droit de plein droit à autant de BSA OSE Immunotherapeutics. Compte tenu de la parité d'échange de 1,93, ces BSA pourront donner lieu à la création de **94.223** actions nouvelles OSE Immunotherapeutics (auxquelles pourront, le cas échéant, s'ajouter les actions destinées à assurer le maintien des droits des porteurs de BSA Effimune conformément aux stipulations des termes et conditions des BSA Effimune et aux dispositions légales et réglementaires applicables).

L'Assemblée générale mixte du 31 mai 2016 a délégué au Conseil d'administration l'émission d'une enveloppe de 400.000 instruments (actions gratuites, BSA, BSPCE). Cette autorisation n'a pas été mise en œuvre par le Conseil à la date du présent Document de Référence.

Suite à la fusion, après avis du comité des rémunérations, le Conseil d'administration du 31 mai 2016 a attribué 98.000 actions gratuites aux dirigeants d'Effimune qui sont devenus salariés et dirigeants d'OSE Immunotherapeutics. Ces instruments, issus de l'enveloppe restant au titre de l'Assemblée générale du 17 septembre 2014, sont attribués comme suit :

- 40.000 actions gratuites pour Maryvonne Hiance
- 40.000 actions gratuites pour Bernard Vanhove
- 9.000 actions gratuites pour Nicolas Poirier
- 9.000 actions gratuites pour Anne-Laure Autret-Cornet

Le détail des plans de BSA 2012, de BSA 2014, de BSA/BSPCE 2015, des BSA Effimune et des instruments 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 BSA 2015	En cas d'exercice uniquement des BSPCE 2015	En cas d'exercice uniquement des actions gratuites	En cas d'exercice des BSA Effimune	En cas d'exercice des instruments 2016	En cas d'exercice de l'intégralité des instruments dilutifs
Nbre d'actions créées	14 156 128	200 000	413 988	136 222	65 000	98 000	94 223	400 000	1 407 433
Pourcentage de participation	1%	0,99%	0,97%	0,99%	1,00%	0,99%	0,99%	0,97%	0,91%
Dilution		1.4%	2.8%	1.0%	0.5%	0.7%	0.7%	2.7%	9.0%

A la date du présent Document de Référence, le nombre total d'actions susceptibles d'être créées par l'exercice et, selon le cas, l'acquisition intégrale des instruments donnant accès au capital de la Société attribués et en circulation s'élève à 1.407.433 actions nouvelles, représentant 8,99 % du capital social pleinement dilué.

La Société pourrait procéder à l'avenir à l'attribution ou à l'émission de nouveaux instruments donnant accès au capital. La Société a de plus été autorisée par l'Assemblée Générale des actionnaires du 31 mai 2016 à réaliser des augmentations de capital par placement privé à hauteur de 20% du capital maximum.

L'exercice des instruments donnant accès au capital en circulation, toute attribution ou émission nouvelle de tels instruments, ou toute augmentation de capital par placement privé, entraîneraient une dilution significative pour les actionnaires.

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

Comme lors de l'Assemblée du 23 mars 2015, l'Assemblée générale Mixte du 31 mai 2016 a autorisé, pour une durée de dix-huit mois à compter de l'assemblée, le Conseil d'administration à mettre en œuvre, en une ou plusieurs fois, un programme de rachat des actions de la Société dans le cadre des dispositions de l'article L. 225-209 du code de commerce et conformément au Règlement Général de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF) 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 33ème 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. »

Au 31 décembre 2015, la Société détenait 31 627 actions OSE Pharma acquises pour un montant total de 279 milliers d'euros. Les ventes de titres auto-détenus ont généré une plus-value nette de cession de 5 milliers d'euros sur 2015.

21.5 Capital autorisé non émis

Le tableau ci-après présente les différentes délégations financières en cours qui ont été consenties par les Assemblées Générales des actionnaires de la Société en date des 17 septembre 2014 et 31 mai 2016 :

Objet de la résolution	Résolution	Durée de l'autorisation et expiration	Modalités	Montant nominal maximal en euros
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 avec des BSA et BSPCE

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	20e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 31 septembre 2016	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	21e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 31 mai 2016	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 cas de demandes excédentaires, dans la limite de 15% de l'émission initiale	22e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 31 mai 2016	Délégation au Conseil d'Administration	*
Augmentation du capital social par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres	24e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 31 mai 2016	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	25e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 31 mai 2016	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	26e	14 mois à compter de l'assemblée générale du 31 mai 2016	Délégation au Conseil d'Administration	1.000.000*
Emission d'un nombre maximum de 94.223 actions en rémunération des BSA Effimune exercés par les bénéficiaires postérieurement à la fusion	13e	Assemblée générale du 31 mai 2016, pour la durée d'exercice des BSA Effimune selon leurs plans respectifs	Augmentation de capital automatique	18.844,60 euros
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	29e	38 mois à compter de l'assemblée générale du 31 mai 2016	Délégation au Conseil d'Administration	Plafond global cumulé de 400.000 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	30e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 31 mai 2016	Délégation au Conseil d'Administration	
Emission de bons de souscription d'actions au profit d'une catégorie de personnes**	31e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 31 mai 2016	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 €.

** Le droit de souscription aux BSA a été attribué à la catégorie de personnes définie comme suit : les membres du Conseil d'administration n'ayant pas la qualité de salariés ou de mandataire social dirigeant soumis au régime fiscal des salariés de la Société ainsi que les consultants externes de la Société, c'est-à-dire des personnes physiques ou morales tierces à la société, qui, par leur expertise, contribuent au développement de la société dans des domaines de spécialité particulièrement techniques et pointus / d'ordre scientifique, médical, ou opérationnels.

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
24/06/2015	Augmentation	0,20	7,80	8		31 250	10 012 197	2 002 439,40
09/09/2015	Augmentation	0,20	7,80	8		36 744	10 048 941	2 009 788,20
31/05/2016	Augmentation	0,20	-	-	-	4 107 187	14 156 128	2 831 225,60
31/05/2016	Augmentation	0,20	7,80	8		88 256	14.244.384	2.848.876,80

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

Toute 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 zéro heure, heure de Paris ;
- pour les actions au porteur, par leur inscription dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité, au deuxième jour ouvré précédent à l'assemblée à zéro heure, heure de Paris.

L'inscription comptable des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité est constatée par une attestation de participation délivrée par ce dernier. [NDRL : la mention d'enregistrement comptable figurant dans les statuts actuels, non pertinente, sera supprimée lors d'une prochaine assemblée générale.]

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

- La Société OSE Pharma a conservé les obligations contractuelles confidentielles prises par sa filiale OPI 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 du Document de Référence 2014)
- La Société OSE Pharma 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 OSE Pharma a signé un premier accord de licence et de distribution pour Israël en mai 2015 avec Rafa Laboratories, société pharmaceutique spécialisée en oncologie et maladies pulmonaires rares, implantée de longue date sur ce marché favorisant l'innovation. L'accord porte sur un versement à la signature de 100 000 € et prévoit des paiements d'étapes à l'enregistrement de Tedopi® avec un partage des profits liés aux ventes du produit en Israël.
- En octobre 2013, la société Effimune a conclu un accord de partenariat commercial et industriel avec la société pharmaceutique Janssen Biotech Inc., filiale du groupe Johnson & Johnson, concernant le FR-104 (en phase préclinique en 2013). Les résultats finaux de phase 1a rassemblés dans un rapport final et adressés à Janssen Biotech fin mai début juin sont le facteur déclenchant de la levée d'option dans un délai d'environ 3 mois, soit au deuxième semestre 2016 selon les estimations du Management. Un montant de 10 M€ est lié à la levée d'option. Le montant de cet accord, si l'option de licence est levée, peut aller avec des étapes de développement et des étapes de ventes, jusqu'à un total potentiel supplémentaire de 140M€ assorties de redevances significatives proches de 10 % sur les ventes annuelles mondiales du produit. Cet accord sera transféré à OSE Immunotherapeutics par l'effet de la réalisation de la fusion prévue le 31 mai 2016.

Janssen Biotech n'a pas souhaité divulguer les autres étapes prévues et la répartition des 140M€ restant. Les autres étapes sont classiques dans ce type d'accord et elles sont liées à des étapes franchies au cours du développement clinique du produit jusqu'à l'enregistrement d'une première puis d'une deuxième indication. Puis des versements sont attendus liés à des étapes de ventes du produit FR104.

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 : Faculté de Médecine, 1 rue Gaston Veil, 44000 Nantes.

- 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.ose-immuno.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.

Anticorps monoclonal : ce sont des anticorps qui possèdent une même structure chimique et donc une spécificité unique pour un antigène. Produits par la technologie des protéines recombinantes, dans des bioréacteurs, ils sont utilisés comme agents thérapeutiques dans de nombreux domaines de la médecine, en particulier en cancérologie, immunologie et inflammation.

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.

Cellules Myéloïdes : ce sont des globules blancs qui jouent un rôle majeur dans l'initiation et le contrôle de l'inflammation. Des cellules myéloïdes suppressives s'accumulent dans certaines formes de cancers, où elles empêchent les cellules T de détruire la tumeur.

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 Leukocytes 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.

Lymphocyte T régulateur (Treg) : ces cellules contrôlent la survenue et l'intensité des réponses immunes effectuées par les lymphocytes T. Elles sont naturellement présentes et leur défaut entraîne des maladies autoimmunes. A l'inverse, leur accumulation réduit l'autoimmunité et prévient le rejet des greffes.

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 ABREVIATIONS

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 Immunotherapeutic : 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