



OSE Immunotherapeutics

Société Anonyme à conseil d'administration au capital de 2 963 764,20 euros

Siège social : 22 Boulevard Benoni Goullin 44200 Nantes

479 457 715 RCS Nantes

DOCUMENT DE REFERENCE 2018 INCLUANT LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL



AUTORITÉ
DES MARCHÉS FINANCIERS

Le présent document de référence a été déposé auprès de l'AMF (Autorité des marchés financiers) le 26 avril 2019, conformément à l'article 212-13 du règlement général de l'AMF. Il pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Ce document a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

En application de l'article 28 du règlement de la Commission Européenne (CE) n° 809/2004 du 29 avril 2004 mettant en œuvre la directive 2003/71/ CE dite prospectus (le « Règlement (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 2017 et le rapport des commissaires aux comptes afférent présentés aux pages 172 à 237 du document de référence enregistré auprès de l'AMF le 26 avril 2018 sous le numéro R. 18-0418 ;
- Les comptes consolidés établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté par l'Union européenne au 31 décembre 2016 et le rapport des commissaires aux comptes afférent présentés aux pages 188 à 237 du document de référence enregistré auprès de l'AMF le 28 avril 2017 sous le numéro R. 17-038/06007.

Des exemplaires du présent Document de Référence sont disponibles sans frais auprès de la Société OSE Immunotherapeutics, 22 Boulevard Benoni Goullin 44200 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 et les documents qui y sont incorporés par référence contiennent 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	9
1.1	PERSONNES RESPONSABLES DU DOCUMENT DE REFERENCE	9
1.2	ATTESTATION DU RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE	9
1.3	RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE	9
1.4	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES	10
2	CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	11
2.1	COMMISSAIRES AUX COMPTES TITULAIRES	11
2.2	COMMISSAIRES AUX COMPTES SUPPLEANTS	11
2.3	INFORMATION SUR LES CONTROLEURS LEGAUX AYANT DEMISSIONNE, AYANT ETE ECARTES OU N'AYANT PAS ETE RENOUVELES	12
3	INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES	13
3.1	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES	13
3.2	COMPTES ANNUELS	13
3.2.1	<i>Bilan annuel consolidé au 31 décembre 2018 et 31 décembre 2017</i>	<i>13</i>
3.2.2	<i>Compte de résultat consolidé au 31 décembre 2018 et 31 décembre 2017</i>	<i>15</i>
3.2.3	<i>Etat de variation des capitaux propres consolidé au 31 décembre 2018 et 31 décembre 2017</i>	<i>16</i>
3.2.4	<i>Flux de trésorerie consolidé au 31 décembre 2018 et 31 décembre 2017</i>	<i>17</i>
4	FACTEURS DE RISQUES	19
4.1	RISQUES LIES A L'ACTIVITE	19
4.1.1	<i>Risque de dépendance ou de retard opérationnel vis-à-vis des programmes en développement</i>	<i>19</i>
4.1.2	<i>Risques liés aux approches immuno-thérapeutiques retenues par la Société</i>	<i>21</i>
4.1.3	<i>Risques liés à la recherche et à la dépendance vis-à-vis de partenariats actuels et futurs</i>	<i>24</i>
4.1.4	<i>Risques liés au besoin de financement de l'activité</i>	<i>26</i>
4.1.5	<i>Risques liés aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles</i>	<i>27</i>
4.1.6	<i>Risques liés au développement des produits</i>	<i>28</i>
4.1.7	<i>Risques liés à la réalisation de phases cliniques et précliniques de ses produits en développement</i>	<i>29</i>
4.1.8	<i>Risques liés à l'environnement concurrentiel et aux évolutions technologiques</i>	<i>32</i>
4.1.9	<i>Risques liés à l'absence de réussite commerciale des produits</i>	<i>33</i>
4.1.10	<i>Risques liés à la nécessité de conserver, d'attirer et de retenir le personnel clé et les conseillers scientifiques ...</i>	<i>33</i>
4.1.11	<i>Risques liés à la réalisation d'opérations stratégiques</i>	<i>34</i>
4.1.12	<i>Risques de défaut de sous-traitance (et notamment ceux liés à l'externalisation des études cliniques et de la fabrication des produits)</i>	<i>34</i>
4.1.13	<i>Risques de pénurie de matières premières et des matières clés nécessaires à ses activités</i>	<i>35</i>
4.2	RISQUES REGLEMENTAIRES	36
4.2.1	<i>Risques liés à l'environnement réglementaire</i>	<i>36</i>
4.2.2	<i>Risques liés à l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)</i>	<i>37</i>
4.2.3	<i>Risques liés à l'évolution des politiques de remboursement des médicaments</i>	<i>37</i>
4.3	RISQUES JURIDIQUES	38
4.3.1	<i>Risques liés à une protection incertaine des brevets et autres droits de propriété intellectuelle</i>	<i>38</i>

4.3.2	Risques liés à des brevets et des droits de propriété intellectuelle détenus par des tiers	39
4.3.3	Risques liés à des conflits potentiels pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés	39
4.3.4	Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité en particulier en matière de responsabilité du fait des produits.	39
4.3.5	L'activité de la Société est soumise à un cadre réglementaire de plus en plus contraignant	40
4.4	RISQUES FINANCIERS.....	40
4.4.1	Risque de liquidité.....	40
4.4.2	Risques liés à l'accès aux subventions publiques et au crédit d'impôt recherche.....	41
4.4.3	Engagements hors bilan	42
4.4.4	Risque de change.....	42
4.4.5	Risque pays.....	42
4.4.6	Risque de volatilité sur le cours de l'action	43
4.4.7	Risque de dilution	43
4.4.8	Valorisation des actifs incorporels et tests de dépréciation.....	43
4.4.9	Risques liés aux changements des normes comptables.....	44
4.4.10	Risques liés aux charges d'amortissement ou à des dépréciations	44
4.4.11	Risques liés aux engagements hors bilan générés par l'acquisition des droits auprès de Takeda pour Memopi® et de l'INSERM pour FR104 et MD707.....	45
4.5	ASSURANCES ET COUVERTURE DES RISQUES	45
4.6	FAITS EXCEPTIONNELS ET LITIGES	47
5	INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR	48
5.1	HISTOIRE ET EVOLUTION DE LA SOCIETE	48
5.1.1	Raison sociale	48
5.1.2	Lieu et numéro d'enregistrement	48
5.1.3	Date de constitution et durée.....	48
5.1.4	Siège social, forme juridique et législation	48
5.1.5	Historique de la Société	48
5.2	INVESTISSEMENTS.....	51
5.2.1	Principaux investissements réalisés par la Société en 2017 et 2018.....	51
5.2.2	Principaux investissements à venir	51
6	APERÇU DES ACTIVITES.....	52
6.1	ENVIRONNEMENT ECONOMIQUE, MODELE D'AFFAIRES ET STRATEGIE	52
6.1.1	Environnement économique - Profil de la Société	52
	Marché de l'immuno-oncologie.....	55
	Marché des maladies auto-immunes.....	58
6.1.2	Modèle d'affaires - Positionnement de la Société	59
6.1.3	Stratégie - création de valeur	62
6.2	ACTIVITES EN IMMUNO-ONCOLOGIE	63
6.2.1	Technologies et produits en immuno-oncologie	63
6.2.2	Pathologies ciblées et traitements en immuno-oncologie	74
6.3	ACTIVITES DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES ET LA TRANSPLANTATION	82

6.3.1	Technologies et produits dans les maladies auto-immunes et la transplantation.....	82
6.3.2	Pathologies ciblées et traitements dans les maladies auto-immunes et la transplantation.....	88
7	ORGANIGRAMME.....	94
7.1	PRESENTATION GENERALE DE LA SOCIETE	94
7.2	FILIALES ET PARTICIPATIONS	94
8	PROPRIETES IMMOBILIERES ET EQUIPEMENTS	96
8.1	PROPRIETES IMMOBILIERES	96
8.2	QUESTIONS ENVIRONNEMENTALES	96
9	EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET RESULTAT	97
9.1	SITUATION FINANCIERE	97
9.2	RESULTAT D'EXPLOITATION	98
9.2.1	Principaux facteurs ayant une incidence sur les résultats	98
9.2.2	Etats financiers annuels comparés	99
9.2.2.1	Chiffres comparés des comptes d'exploitation consolidés au 31 décembre 2018 et 2017.....	99
9.2.2.2	Chiffres comparés du bilan consolidé au 31 décembre 2017 et 2018	102
9.2.3	Liquidités et sources de financement.....	106
10	TRESORERIE ET CAPITAUX.....	108
10.1	INFORMATIONS SUR LES CAPITAUX DE L'EMETTEUR.....	109
10.2	FLUX DE TRESORERIE	110
10.3	CONDITIONS D'EMPRUNTS.....	111
10.3.1	Dettes financières non courantes.....	111
10.3.2	Dettes en crédit-bail	113
10.4	RESTRICTION A L'UTILISATION DES CAPITAUX AYANT INFLUE SENSIBLEMENT OU POUVANT INFLUER SENSIBLEMENT, DE MANIERE DIRECTE OU INDIRECTE, SUR LES OPERATIONS DE L'EMETTEUR	113
10.5	SOURCES DE FINANCEMENT ATTENDUES.....	114
11	RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES	115
11.1	PROPRIETE INDUSTRIELLE	115
11.1.1	La technologie Memopi® et le produit Tedopi® (OSE -2101).....	115
11.1.2	OSE -1101.....	117
11.1.3	FR104	117
11.1.4	OSE-127 ou EFFI-7	119
11.1.5	MD-707 et OSE-703 ou EFFI-3	120
11.1.6	BI 765063 (OSE-172) ou EFFI-DEM	121
11.1.7	BiCKI®, nouvelle plateforme d'inhibiteurs bispécifiques de points de contrôle visant le récepteur PD-1 et d'autres cibles innovantes	123
11.1.8	Remarques	123
11.2	MARQUES ET NOMS DE DOMAINE	123
12	INFORMATION SUR LES TENDANCES	124
12.1	PRINCIPALES TENDANCES DEPUIS LA FIN DU DERNIER EXERCICE	124
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	125

13	PREVISION OU ESTIMATION DU BENEFICE	126
14	ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE	127
14.1	DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS.....	127
14.1.1	<i>Composition du Conseil d'Administration</i>	<i>127</i>
14.1.2	<i>Composition de l'équipe dirigeante opérationnelle.....</i>	<i>132</i>
14.1.3	<i>Déclarations relatives aux membres de la Direction et aux administrateurs</i>	<i>133</i>
14.2	CONFLITS D'INTERETS POTENTIELS AU NIVEAU DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE	134
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>134</i>
14.2.2	<i>Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L.621-18-2 du Code monétaire et financier</i>	<i>135</i>
15	REMUNERATION ET AVANTAGES	136
15.1	REMUNERATION BRUTE GLOBALE DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE	136
15.2	SOMMES PROVISIONNEES OU CONSTATEES PAR AILLEURS PAR LA SOCIETE AUX FINS DU VERSEMENT DE PENSIONS, DE RETRAITES OU D'AUTRES AVANTAGES	149
16	FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	150
16.1	FONCTIONNEMENT ET MANDATS DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION ET DE LA DIRECTION GENERALE	150
16.1.1	<i>Le Conseil d'Administration (articles 19 à 22 des statuts).....</i>	<i>150</i>
16.1.2	<i>La Direction Générale (articles 23 à 26 des statuts).....</i>	<i>153</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	154
16.2.1	<i>Conventions entre la Société, un administrateur, le Directeur Général ou un Directeur Général délégué</i>	<i>154</i>
16.3	COMITES	155
16.3.1	<i>Comité d'audit.....</i>	<i>155</i>
16.3.2	<i>Comité des rémunérations et des nominations.....</i>	<i>156</i>
16.3.3	<i>Conseil scientifique consultatif.....</i>	<i>157</i>
16.4	DECLARATION RELATIVE AU GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	158
16.5	ADMINISTRATEURS INDEPENDANTS.....	159
16.6	CONTROLE INTERNE	159
16.7	PACTE D'ACTIONNAIRES	160
17	SALARIES.....	161
17.1	RESSOURCES HUMAINES.....	161
17.1.1	<i>Organigramme fonctionnel.....</i>	<i>161</i>
17.1.2	<i>Nombre de salariés.....</i>	<i>162</i>
17.2	BONS ET PARTICIPATION.....	162
17.2.1	<i>Bons de souscription d'actions (BSA) et Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE)</i>	<i>162</i>
17.2.2	<i>Attributions gratuites d'actions.....</i>	<i>166</i>
17.2.3	<i>Contrats d'intéressement et de participation.....</i>	<i>166</i>
17.2.4	<i>Récapitulatifs des instruments dilutifs existants</i>	<i>166</i>
18	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES	167
18.1	EVOLUTION DE L'ACTIONNARIAT	167

18.1.1	<i>Evolution de l'actionnariat sur 3 ans.....</i>	167
18.1.2	<i>Répartition du capital à la date d'enregistrement du présent Document de Référence</i>	167
18.2	DROITS DE VOTE DOUBLE	167
18.3	CONTROLE DE L'EMETTEUR	167
18.4	ACCORDS POUVANT ENTRAINER UN CHANGEMENT DE CONTROLE	168
19	OPERATIONS AVEC DES APPARENTES.....	169
19.1	CONVENTIONS SIGNIFICATIVES CONCLUES AVEC DES APPARENTES.....	169
19.1.1	<i>Convention entre les filiales de la Société et des actionnaires.....</i>	169
19.1.2	<i>Transactions entre parties liées.....</i>	169
19.2	RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS REGLEMENTEES (EXERCICE SOCIAL CLOS LE 31 DECEMBRE 2018) 170	
20	COMPTES CONSOLIDES 2018.....	175
20.1	INFORMATIONS FINANCIERES HISTORIQUES	175
20.1.1	<i>Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018</i> 175	
20.1.2	<i>Comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018.....</i>	187
20.2	COMPTES SOCIAUX 2018.....	238
20.2.1	<i>Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 ..</i>	238
20.2.2	<i>Comptes annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 et 2017.....</i>	248
20.3	NOTES AUX ETATS FINANCIERS	250
20.4	POLITIQUE DE DISTRIBUTION DES DIVIDENDES	251
20.4.1	<i>Dividendes versés au cours des trois derniers exercices</i>	251
20.4.2	<i>Politique de distribution de dividendes.....</i>	251
20.5	PROCEDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE	251
20.6	CHANGEMENT SIGNIFICATIF DE LA SITUATION FINANCIERE OU COMMERCIALE	251
21	INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES.....	252
21.1	CAPITAL SOCIAL	252
21.2	CAPITAL POTENTIEL.....	252
21.3	ACTIONS NON-REPRESENTATIVES DU CAPITAL	255
21.4	AUTOCONTROLE	255
21.5	CAPITAL AUTORISE NON EMIS	257
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	262
21.7	NANTISSEMENT	262
21.8	TABEAU D'EVOLUTION DU CAPITAL DE LA SOCIETE	263
21.9	ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS A LA DATE DU PRESENT DOCUMENT DE REFERENCE	263
21.9.1	<i>Objet social (article 2)</i>	263
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 19 à 26).....</i>	264
21.9.3	<i>Droits attachés aux actions (articles 11 à 18)</i>	264
21.9.4	<i>Assemblées générales d'actionnaires (articles 29 à 35).....</i>	268

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>	270
21.9.6	<i>Modification du capital (article 10)</i>	270
22	CONTRATS IMPORTANTS	272
23	INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS	274
24	DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC	275
25	INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS	276
26	GLOSSAIRE	277
	ANNEXE A – RAPPORT DE GESTION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION	282
	ANNEXE B – RESULTATS DE LA SOCIETE AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES	305
	ANNEXE C – RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	307
	ANNEXE D – TABLE DE CONCORDANCE AVEC LES INFORMATIONS REQUISES DANS LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL	348

1 Personnes Responsables

1.1 Personnes responsables du Document de Référence

Monsieur Alexis Peyroles

Directeur Général

Siège social OSE Immunotherapeutics : 22 Boulevard Benoni Goullin 44200 Nantes

Téléphone : +33 (0)2 28 29 10 10

Email : alexis.peyroles@ose-immuno.com

Bureau de Paris : 100, avenue de Suffren 75015 Paris

1.2 Attestation du Responsable du Document de Référence

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

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et que le rapport de gestion figurant en page 282 présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation et qu'il décrit les principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

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

A Nantes, le 26 avril 2019

Monsieur Alexis Peyroles

Directeur Général

1.3 Responsable de l'information financière

Alexis Peyroles

Directeur Général

Téléphone : +33 (0)2 28 29 10 10

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 comptes consolidés établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté par l'Union européenne au 31 décembre 2017 et le rapport des commissaires aux comptes afférent présentés aux pages 172 à 237 du document de référence enregistré auprès de l'AMF le 26 avril 2018 sous le numéro R. 18-0418 ;
- Les comptes consolidés établis selon le référentiel IFRS tel qu'adopté par l'Union européenne au 31 décembre 2016 et le rapport des commissaires aux comptes afférent présentés aux pages 188 à 237 du document de référence enregistré auprès de l'AMF le 28 avril 2017 sous le numéro R. 17-038/06007.

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'assemblée générale mixte du 13 juin 2018)

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 2023.

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

Le montant total des honoraires du commissaire aux comptes figurant au compte de résultat de l'exercice s'élève à 198 568 € hors taxes au titre du contrôle légal des comptes et des conseils et prestations de services entrant dans les diligences directement liées à la mission du contrôle légal des comptes.

Les honoraires sont répartis de la façon suivante entre le collège :

- Ernst & Young et Autres : 148 462 € hors taxes au titre des conseils et prestations de services,
- RBB business advisors : 50 105 € hors taxes au titre du contrôle légal.

2.2 Commissaires aux Comptes suppléants

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

OSE Immunotherapeutics

Exercice clos le 31 décembre 2018

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

L'article L.823-1 du Code de commerce ayant supprimé l'obligation de nommer un commissaire aux comptes suppléant dès lors que le commissaire aux comptes titulaire n'est pas une personne physique ou une Société unipersonnelle, l'Assemblée générale du 13 juin 2018 a décidé de ne pas renouveler le mandat d'Auditex.

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 2018 et 31 décembre 2017. 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 2018 et 31 décembre 2017

ACTIF	Note	31/12/2018	31/12/2017
ACTIFS NON COURANTS			
Frais de R&D acquis	1.1	52 600	52 600
Immobilisations corporelles	1.2	904	429
Actifs financiers	1.3	103	77
Actifs d'impôts différés	10.1	272	261
TOTAL ACTIFS NON COURANTS		53 879	53 367
ACTIFS COURANTS			
Créances clients et comptes rattachés	2.2	2 253	127
Autres actifs courants	2.3	3 834	5 715
Actifs d'impôts exigibles	2.3	4 504	5 615
Actifs financiers courants	2.1	2 861	2 882
Trésorerie et équivalent de trésorerie	2.1	9 573	9 646
TOTAL ACTIFS COURANTS		23 024	23 986
TOTAL ACTIF		76 903	77 353

PASSIF		31/12/2018	31/12/2017
CAPITAUX PROPRES			
Capital social	4.1	2 963	2 898
Primes d'émission	4.1	21 708	21 743
Prime de fusion	4.1	26 827	26 855
Titres en auto-contrôle	4.4	(168)	(191)
Réserves et report à nouveau		4 934	14 644
Résultat consolidé		5 490	(10 503)
TOTAL CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS		61 754	55 446
PASSIFS NON COURANTS			
Dettes financières - part non courante	3, 5	3 832	4 296
Passifs d'impôts différés	10.2	2 010	2 866
Provisions non courantes	7	233	247
TOTAL PASSIFS NON COURANTS		6 074	7 410
PASSIFS COURANTS			
Dettes financières - part courante	3, 5	628	589
Fournisseurs et comptes rattachés	3, 6.1	6 555	8 776
Passifs d'impôts exigibles	3, 6.2	86	1
Dettes fiscales et sociales	3, 6.2	1 231	1 060
Autres dettes	3, 6.3	575	4 071
TOTAL PASSIFS COURANTS		9 075	14 497
TOTAL CAPITAUX PROPRES ET PASSIF		76 903	77 353

3.2.2 Compte de résultat consolidé au 31 décembre 2018 et 31 décembre 2017

En milliers d'euros	Note	2018	2017
Chiffre d'affaires	8.1	24 456	6 682
Autres produits de l'activité	8.1	0	0
TOTAL DES PRODUITS DE L'ACTIVITE		24 456	6 682
Frais de recherche et développement	8.2	(15 057)	(14 641)
Frais généraux	8.3	(3 448)	(3 161)
Charges liées aux paiements en actions	8.4	(977)	(1 505)
RESULTAT OPERATIONNEL COURANT		4 974	(12 626)
Autres produits opérationnels	8.6	0	(0)
Autres charges opérationnelles	8.6	(127)	0
RESULTAT OPERATIONNEL		4 847	(12 626)
Produits financiers	9	86	70
Charges financières	9	(226)	(185)
RESULTAT AVANT IMPÔT SUR LE RESULTAT		4 707	(12 741)
IMPÔT SUR LE RESULTAT	10.3	783	2 238
RESULTAT NET CONSOLIDE		5 490	(10 503)
<i>dont résultat consolidé attribuable aux actionnaires des entités consolidées</i>		<i>5 490</i>	<i>(10 503)</i>
Résultat consolidé par action revenant aux actionnaires des entités consolidées			
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	12	14 634 760	14 360 869
- Résultat de base par action (€ / action)		0,38	
- Résultat dilué par action (€ / action)		0,35	

En milliers d'euros	2018	2017
RESULTAT NET	5 490	(10 503)
<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	(42)	92
<i>Eléments n'étant pas amenés à être recyclés en compte de résultat :</i>		
Gains (et pertes) actuariels sur avantages au personnel	12	(0)
Autres éléments du résultat global consolidé sur la période	(30)	92
RESULTAT GLOBAL CONSOLIDE	5 460	(10 411)

3.2.3 Etat de variation des capitaux propres consolidé au 31 décembre 2018 et 31 décembre 2017

En milliers d'euros	Notes	Capital des entités consolidées	Primes liées au capital	Primes liées au capital EFFIMUNE	Impacts cumulés des variations de change	Titres auto-détenus	Réserves et résultats consolidés	Total capitaux propres consolidés
CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS AU 31 DECEMBRE 2016		2 858	21 748	26 855	(107)	(168)	13 341	64 525
Résultat consolidé de la période							(10 503)	(10 503)
<i>Ecart actuariel</i>							(0)	(0)
<i>Ecart de conversion</i>					92			92
Résultat global consolidé		0	0	0	92	0	(10 503)	(10 411)
Variations de capital - Bsa Orion								0
Variations de capital - Bsa Effimune								0
Variations de capital - Bsa Ose Immuno		17						17
Variations de capital - Aga		23	(23)					0
Fusion								0
Frais de Fusion								0
Reconnaissance du CA - impact N-1 Effimune (1)								0
BSA Orion - annulation du paiement en action constaté au 31/12/15 (2)								0
Souscription de BSA			18					18
Impôt différé							0	0
Frais d'augmentation de capital - Effimune							0	0
Païement en actions							1 373	1 373
Opérations sur titres auto-détenus						(23)	(54)	(76)
CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS AU 31 DECEMBRE 2017		2 898	21 743	26 855	(15)	(191)	4 157	55 447
Résultat consolidé de la période							5 490	5 490
<i>Ecart actuariel</i>							12	12
<i>Ecart de conversion</i>					(42)			(42)
Résultat global consolidé		0	0	0	(42)	0	5 502	5 460
Variations de capital - Bsa Orion								0
Variations de capital - Bsa Effimune		23						23
Variations de capital - Bsa Ose Immuno								0
Variations de capital - Aga		43	(43)					0
Fusion								0
Impact variation taux ID sur économie IS sur frais fusion					(28)		28	0
Reconnaissance du CA - impact N-1 Effimune (1)								0
BSA Orion - annulation du paiement en action constaté au 31/12/15 (2)								0
Souscription de BSA			7					7
Impôt différé sur écart actuariel (IAS 19)							(1)	(1)
Frais d'augmentation de capital - Effimune								0
Païement en actions							845	845
Opérations sur titres auto-détenus						23	(49)	(26)
CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS AU 31 DECEMBRE 2018		2 963	21 708	26 827	(57)	(168)	10 481	61 755

3.2.4 Flux de trésorerie consolidé au 31 décembre 2018 et 31 décembre 2017

En milliers d'euros	Note	2018	2017
Résultat net consolidé		5 490	-10 503
+/- Dotations nettes aux amortissements et provisions	1.2, 7	116	123
+/- Gains et pertes latents liés aux variations de juste valeur			
- Goodwill négatif		0	0
+ Autres charges opérationnelles (décomptabilisation actif corporel)	1.1	0	0
+/- Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés (1)		845	1 373
+/- Autres produits et charges calculés	5	0	0
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt		6 450	-9 007
+ Coût de l'endettement financier net	5	0	0
+/- Charge d'impôt (y compris impôts différés)		-783	-2 238
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt (A)		5 668	-11 245
- Impôts versés			
+/- Variation du B.F.R. lié à l'activité (2)		-4 590	3 249
FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE (D)		1 077	-7 996
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	1.2	-593	-353
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations financières			
+/- Variation des OPCVM classés en actifs financiers courants		22	-2
+ Encaissements liés aux cessions d'immobilisations financières (titres non consolidés)	1.3	40	-10
+/- Incidence des variations de périmètre	2.2	0	0
+ Dividendes reçus (sociétés mises en équivalence, titres non consolidés)			
+/- Variation des prêts et avances consentis	1.3	-27	66
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT (E)		-558	-299
+ Augmentation de capital (incluant la prime d'émission)	4.1	23	17
+/- Acquisition et cession d'actions propres	4.4	-67	-67
- Frais d'augmentation de capital/fusion	4.1	0	0
+ Souscription de BSA (3)	4.3	7	18
+ Encaissements liés aux nouveaux emprunts	5	0	3 564
- Remboursements d'emprunts	5	-485	-465
- Intérêts financiers nets versés	5	-71	-11
+/- Autres flux liés aux opérations de financement		0	0
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT (F)		-592	3 056
+/- Incidence des variations des cours des devises (G)		0	0
VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE H = (D + E + F + G)		-73	-5 239
TRESORERIE D'OUVERTURE (I)	2.1	9 646	14 885
TRESORERIE DE CLOTURE (J)	2.1	9 573	9 646
ECART : H (J-I)		0	0

(1) Dont 803 milliers d'euros relatifs à la charge d'évaluation des actions gratuites et 42 milliers d'euros relatifs aux BSPCE.

(2) La variation du BFR s'explique principalement comme suit :

- augmentation des créances clients pour 2 126 milliers d'euros
- diminution des autres actifs courants pour 1 881 milliers d'euros
- diminution de l'actif d'impôt exigible pour 1 111 milliers d'euros
- retraitement de la charge d'impôt différé pour 783 milliers d'euros
- diminution des passifs non courants pour 857 milliers d'euros
- augmentation des dettes financières non courantes pour 134 milliers d'euros
- diminution des dettes fournisseurs pour 2 221 milliers d'euros
- augmentation des dettes fiscales et sociales pour 171 milliers d'euros
- diminution des autres dettes pour 3 496 milliers d'euros
- diminution du produit net d'impôt différé pour 74 milliers d'euros

(3) Souscription de 12 000 BSA 2017 au prix unitaire de 0,60 euros

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

OSE Immunotherapeutics

Exercice clos le 31 décembre 2018

En milliers d'euros	2018	2017
Trésorerie et équivalents de trésorerie selon IAS 7	9 573	9 646
Actifs financiers courants ne répondant pas aux critères d'IAS 7	2 861	2 882
TRESORERIE DISPONIBLE	12 433	12 528

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'acquiescer 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 phase de traitement des patients est en cours dans l'essai de phase 3 avec le produit Tedopi®, la Société n'a donc pas les autorisations permettant la phase de commercialisation sur le marché. Les autorisations des agences dépendent du dossier présenté et des résultats de cet essai. 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 le plus avancé et aux autres 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. La Société développe des néoépitoques stimulant spécifiquement les lymphocytes T (petits peptides d'intérêt issus d'antigènes tumoraux – Tedopi®) et des biothérapies agonistes ou antagonistes de cibles immunologiques permettant un blocage ou une activation des réponses immunes. Elle combine ainsi 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.

La Société a signé trois accords de licence et option de licence avec des groupes pharmaceutiques dont l'un d'eux a pris fin au 31 décembre 2018 :

- Avec Les Laboratoires Servier SAS : pour l'anticorps monoclonal OSE-127, antagoniste du récepteur alpha de l'interleukine 7 actuellement en clinique de phase 1, développé dans les maladies auto-immunes ;
- Avec Boehringer Ingelheim International GmbH : pour un nouvel inhibiteur de point de contrôle visant les lignées cellulaires myéloïdes, BI 765063 (OSE-172), actuellement en clinique de phase 1 ;
- Avec Janssen Biotech, Inc. : pour l'anticorps monoclonal FR104 visant le récepteur CD28, développé dans les maladies auto-immunes. Janssen Biotech a mené la phase 1 clinique dans le cadre de l'accord de licence exclusif de Septembre 2013. La Société a repris les droits mondiaux de FR104 au 31 décembre 2018. La décision de Janssen Biotech de rendre le programme FR104 à la Société a été motivée par une révision interne de sa propre stratégie et une priorisation de son portefeuille de produits. La Société évalue actuellement les meilleures options pour continuer un développement robuste du produit, y compris des opportunités de partenariat mondial

La Société ne peut cependant pas garantir que ces accords mèneront à l'enregistrement de ces produits actuellement en phase de développement clinique.

4.1 Risques liés à l'activité

Les principaux risques liés à l'activité sont les suivants :

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

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.

La Société dispose d'un portefeuille de produits diversifiés d'immunothérapie avancés en clinique allant de la phase 3 à la phase 1, 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).

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 notamment de la survenance de nombreux facteurs, tels que :

- Pour Tedopi® : la réussite de l'essai clinique de phase 3 en cours dans le cancer du poumon après échec d'un checkpoint inhibiteur ; la réussite de l'essai clinique de phase 2 de Tedopi® en cours en monothérapie ou en combinaison avec Opdivo®, un checkpoint inhibiteur, dans le cancer du pancréas, (cet essai de Phase 2 se faisant sous la promotion du GERCOR et avec le soutien de Bristol-Myers-Squibb) ;
- Pour BI 765063 (OSE-172) : ce programme, développé dans le cadre d'un accord mondial de collaboration et de licence exclusive avec Boehringer Ingelheim Internal GmbH, devra franchir avec succès sa phase 1 clinique en cours dans des tumeurs solides et les étapes ultérieures de son développement clinique en immuno-oncologie ;
- Pour OSE-703 : la poursuite du développement préclinique en collaboration avec le Memorial Sloan Kettering Cancer Center dans les tumeurs solides, avec le cancer du poumon non à petites cellules et le cancer du mésothéliome comme premiers modèles ;
- Pour FR104 : la Société a repris les droits mondiaux du produit auprès de Janssen Biotech au 31 décembre 2018. Après des résultats positifs de la phase 1 clinique, la Société évalue la meilleure option, y compris des opportunités de partenariat mondial, pour continuer le développement clinique du produit.
- Pour OSE-127 : ce programme, développé dans le cadre de l'option de licence en 2 étapes avec les Laboratoires Servier SAS, devra franchir avec succès sa phase 1 clinique en cours pour évaluer son potentiel dans les maladies auto-immunes inflammatoires puis franchir avec succès l'étape de la phase 2 clinique dans les maladies auto-immunes, avant que ce programme puisse être pris en charge par Servier ;

- 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 conclure à une efficacité. En outre, des risques d'intolérance 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 en phase 3 (par rapport aux projets en Phase 2) de ne pas atteindre le stade de l'AMM.

- Pour 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 ;
- Les partenaires laboratoires pharmaceutiques en place déjà signés pourraient décider de 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 exclusifs 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, totalement ou en partie, ses activités d'exploitation, projets de recherche et ses programmes de développement.

4.1.2 Risques liés aux approches immuno-thérapeutiques retenues par la Société

La Société développe des produits d'immunothérapie agonistes ou antagonistes permettant une activation ou une régulation du système immunitaire, ils sont 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 plusieurs 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® BMS, Opdivo® BMS, Keytruda® Merck, Tecentriq® Roche, Imfinzi® Astra Zeneca, Pfizer/Merck Serono Bavencio, et d'autres enregistrés ou en cours d'enregistrement), et un vaccin Thérapeutique, le Provenge®.

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).

Les checkpoints inhibiteurs agissant sur les lymphocytes T

Une classe nouvelle de produits dits « checkpoints inhibiteurs » (levant de façon non spécifique les freins qui bloquent les cellules T cytotoxiques) est également entrée sur le marché. Les checkpoints inhibiteurs ont été enregistrés d'abord dans le mélanome depuis 2011 puis dans le cancer du poumon de 2014 à 2018 et dans d'autres indications.

Yervoy® (ipilimumab, BMS et ONO) : ce premier entrant est un anticorps monoclonal (levant le frein immunosuppresseur des lymphocytes T appelé CTLA4). Il est enregistré mondialement dans le mélanome métastatique depuis 2011. Une indication de combinaison entre le Yervoy® et l'Opdivo® a été autorisée pour un type particulier de mélanome (par rapport à BRAF) ; ces deux produits étaient déjà enregistrés dans cette indication. En 2018, il a été enregistré dans le cancer du rein, en combinaison avec nivolumab.

Opdivo® (nivolumab, BMS et ONO) : un anticorps monoclonal / checkpoint inhibiteur agissant sur un autre frein des lymphocytes T appelé PD-1. Il est autorisé depuis juillet 2014 dans l'indication du mélanome métastatique. Puis il a été autorisé entre 2014 et 2017 dans le cancer du poumon avancé en 2^{ème} ligne, le cancer du rein, le lymphome de Hodgkin, le cancer de la tête et du cou, le cancer urothélial de la vessie. Il est en exploration clinique dans d'autres cancers.

Keytruda® (pembrolizumab, Merck & co) : second anticorps monoclonal visant le même frein PD-1. Les indications suivantes ont été autorisées entre 2014 et 2018 : le mélanome métastatique, le cancer du poumon avancé en 2^{ème} ligne exprimant PD-L1, le cancer de la tête et du cou, le lymphome de Hodgkin, le cancer gastrique et gastro-oesophagien, le carcinome hépatocellulaire après sorafenib. Ce produit est en exploration clinique dans d'autres cancers. En octobre 2016, il a été autorisé en première ligne dans le cancer du poumon avancé pour des patients exprimant fortement le marqueur PD-1 (proportion du facteur PD-L1 exprimé à plus de 50 % au niveau tumoral) le traitement était déjà enregistré en 2^{ème} ligne pour des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) métastatique avec une expression du biomarqueur PD-L1 (défini par un test companion appelé PD-L1 IHC 22C3 pharmDx test). Ces malades avaient vu leur maladie progresser pendant ou après une chimiothérapie à base de platine, ou durant un traitement ciblé approprié en présence d'une tumeur avec mutation du gène EGFR ou ALK. En août 2018, Keytruda a été enregistré dans le NSCLC métastatique non épithélial sans aberration génomique tumorale du gène EGFR ou ALK. En octobre de la même année, Keytruda® a obtenu un enregistrement en 1^{ère} ligne de traitement du NSCLC (en combinaison avec pemetrexed et carboplatine), quelle que soit l'expression du PD-L1.

Tecentriq® (atezolizumab, Genentech - Roche) : conçu pour cibler la protéine PD-L1 (un ligand de PD -1 agissant sur le même axe des freins des lymphocytes T), a été homologué aux Etats-Unis dans le cancer de la vessie en mai 2016 avec un test companion permettant d'identifier les patients PD-L1 positifs (test Ventana PD-L1 -SP142). En octobre 2016, ce produit a été enregistré également dans le traitement du cancer du poumon en 2^{ème} ligne pour des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) métastatique ayant vu leur maladie progresser pendant ou après une chimiothérapie à base de platine, et durant un traitement ciblé approprié en présence d'une tumeur avec mutation du gène EGFR ou ALK. En décembre 2018, Tecentriq® a reçu l'enregistrement en première ligne de traitement du NSCLC métastatique non épithélial, en combinaison avec Avastin® et une chimiothérapie.

Bavencio® (avelumab), Merck Darmstadt ou EMD Serono en collaboration avec Pfizer -programme Javelin) est un anticorps monoclonal visant la cible anti-PD-L1, cet anticorps est une IgG1, un anticorps cytotoxique. Bavencio® a été enregistré en mars 2017 dans le carcinome cellulaire de Merkel (une tumeur agressive de la peau) et en mai 2017 dans le cancer de la vessie appelé carcinome urothélial.

Imfinzi® (durvalumab), Astra Zeneca) est un anticorps monoclonal humanisé visant le ligand PD-L1. Il a été enregistré dans le cancer de la vessie (mai 2017) et dans le cancer du poumon non à petites cellules non résécable (février 2018) chez les patients n'ayant pas progressé après chimio et radiothérapie. Tremelimumab, un anti-CTLA-4 (Astra), est développé en combinaison avec le durvalumab, de la même Société, dans différentes indications.

De nombreux autres anticorps monoclonaux visant PD-1 ou son ligand PD-L1 sont en cours de développement aux Etats-Unis, en Europe et en particulier en Chine.

En 3^{ème} ligne dans le cancer du poumon avancé, des traitements sont proposés mais essentiellement à titre palliatif. Chez les patients en échec à un traitement par checkpoint inhibiteur, aucun traitement validé n'est disponible à ce jour.

Le checkpoint inhibiteur de nouvelle génération, BI 765063 (OSE-172), agit sur des cellules myéloïdes suppressives et les macrophages, et est développé par la Société en partenariat avec Boehringer Ingelheim International. En mars 2019, la Société a reçu des agences de santé en France et en Belgique l'autorisation d'essai clinique de phase 1 du produit dans différents types de cancers solides mais n'a pas encore de résultats, 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 immunothérapies 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 pour son produit Tedopi (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 (les essais de phase 3 nécessitent un plus grand nombre de patients que les essais de phase 2).

De plus, comme cela devient de plus en plus fréquemment le cas en oncologie, les produits de la Société devront être administrés en combinaison avec d'autres traitements. 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.

b) Dans les maladies auto-immunes

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 mycophénolatémofétil (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.

OSE Immunotherapeutics

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

FR104 a finalisé positivement l'étude de phase 1, toutefois les premiers résultats peuvent ne pas être confirmés par les phases cliniques ultérieures.

OSE-127 est actuellement en clinique de phase 1 chez des volontaires sains 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 de leur 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.

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

Accords de licence et d'option de licence

Afin de développer et de commercialiser des produits, la Société cherche 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 trois accords de licence et d'option de licence.

- Un premier accord de licence et de distribution pour Tedopi® en Israël a été signé 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.
- Un accord d'option de licence exclusive et mondiale a été conclu avec les Laboratoires Servier en décembre 2016 pour le développement et la commercialisation d'OSE-127. Cet accord porte sur un montant total pouvant atteindre 272 millions d'euros dont un paiement de 10,25 millions d'euros à la signature (reçu début 2017) et un paiement de 30 millions d'euros à l'exercice d'une option de licence en 2 étapes (dont 10 millions d'euros à l'option 1 – exercée en février 2019 et payé en mars 2019 - et 20 millions d'euros à l'exercice de l'option 2).

Ces étapes permettront de développer OSE-127 jusqu'à la finalisation d'une phase 2 clinique prévue dans la rectocolite hémorragique, une maladie auto-immune de l'intestin. Servier ayant pour sa part prévu de réaliser une étude de phase 2 dans la maladie de Sjögren, qui est une maladie auto-immune systémique caractérisée par une atteinte des glandes exocrines, en particulier des glandes lacrymales et salivaires.

Les paiements ultérieurs seront liés à des étapes de développement clinique, à l'enregistrement dans plusieurs indications, puis à des étapes de ventes avec des redevances à deux chiffres.

- Un accord mondial de collaboration et de licence exclusive a été conclu en avril 2018 avec Boehringer Ingelheim International pour développer conjointement BI 765063 (OSE-172) dans le traitement de tumeurs solides avancées. Boehringer Ingelheim a acquis les droits mondiaux pour le développement, l'enregistrement et la mise sur le marché de BI 765063 (OSE-172). Cet accord porte sur un montant de 15 millions d'euros à la signature du contrat (versés en 2018) puis l'autorisation de l'essai clinique (obtenue en mars 2019) et la première administration du produit au premier patient de l'étude déclenchent le versement de paiements d'étapes d'un montant total de 15 millions d'euros. Au total, l'accord porte sur un montant potentiel de plus de 1,1 milliard d'euros en fonction d'étapes prédéfinies de développement, de mise sur le marché et de ventes, plus des royalties sur les ventes mondiales nettes du produit.
- A noter qu'au 31 décembre 2018, OSE a repris les droits mondiaux de FR104 auprès de Janssen Biotech dans le cadre d'un accord de licence mondial conclu en 2013 suivi d'une levée d'option de licence en juillet 2016. La décision de Janssen Biotech de rendre le programme FR104 à la Société a été motivée par une révision interne de sa propre stratégie et une priorisation de son portefeuille de produits. Depuis, la Société évalue les meilleures options pour mener les prochaines étapes de développement du produit, prêt à entrer en phase 2 clinique prévue dans la polyarthrite rhumatoïde, y compris des opportunités de partenariat mondial.

Lorsque la Société conduit des projets de recherche et commercialise ses produits dans le cadre d'accords de collaboration, certaines tâches ou fonctions clés sont sous la responsabilité de ses partenaires. Par conséquent, la Société encourt le risque qu'ils ne s'en acquittent pas correctement. Par ailleurs, les décisions peuvent être sous le contrôle de ses partenaires, ou soumises à leur approbation. La Société et ses partenaires peuvent également avoir des visions divergentes. Des échecs dans le processus de développement ou des désaccords en termes de priorité peuvent survenir et nuire aux activités conduites dans le cadre de ces accords de collaboration. La Société peut également rencontrer des conflits ou des difficultés éventuels avec ses partenaires pendant la durée de ses accords ou au moment de leur renouvellement ou de leur renégociation. La relation avec ses partenaires peut aussi connaître des aléas. Tous ces événements peuvent affecter le développement, le lancement et/ou la commercialisation de certains de ses produits ou de ses produits candidats, et peuvent causer une baisse de son chiffre d'affaires et affecter défavorablement son résultat opérationnel.

En outre, la Société est 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.

Plus largement, la Société peut mal estimer les résultats scientifiques et médicaux des opérations de développement au moment de la conclusion d'un accord de partenariat, et donc la rémunération liée à ces partenariats, ou ne pas avoir les moyens ou l'accès à toutes les informations nécessaires pour les apprécier pleinement, notamment en ce qui concerne le potentiel des portefeuilles de recherche et développement, les difficultés liées à la production, les questions de conformité (compliance) ou le suivi de l'issue des contentieux en cours.

Accords de consortium

Afin d'obtenir un soutien financier et des collaborations scientifiques public-privé pour développer ses programmes de recherche, la Société cherche à s'inscrire dans des programmes collaboratifs sous accords de consortium. A la date du présent document de référence, plusieurs programmes sont développés dans le cadre d'accords de consortium français :

- OSE-127 au sein du consortium EFFIMab, un programme préclinique et clinique de 20 M€ visant à établir la preuve de concept clinique du produit dans la rectocolite hémorragique, une maladie auto-immune du côlon. 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 d'échec d'un des partenaires sans alternative possible malgré les meilleurs efforts des autres partenaires, ceci pourrait conduire à l'échec du programme dans son ensemble.
- BI 765063 (OSE-172) au sein du consortium EFFI-CLIN (juillet 2017) un programme financé à hauteur de 9,2 M€ visant à étudier la tolérance et l'efficacité clinique d'BI 765063 (OSE-172), nouvelle immunothérapie du cancer qui sera évaluée en monothérapie ou en combinaison dans plusieurs indications où la présence de cellules myéloïdes est un facteur de mauvais pronostic. Ce projet collaboratif est financé par le Commissariat général à l'investissement (CGI) et opéré par Bpifrance. Le consortium est composé de partenaires publics et privés.
- OSE-703 a obtenu un financement de 386 780 euros (décembre 2017) dans le cadre d'un appel à projets du Fonds Unique Interministériel (FUI) - Régions, dédié au financement de projets des pôles de compétitivité, pour identifier de nouveaux anticorps monoclonaux et de nouvelles cibles thérapeutiques au sein d'un programme collaboratif portant sur le développement d'un test innovant permettant d'explorer et de mesurer la cytotoxicité d'anticorps monoclonaux. Ce projet de recherche, appelé HybridADCC, d'un coût total de 2,4 millions d'euros, est financé par le FUI à hauteur de 1,2 million d'euros et a été labellisé par le pôle Atlanpole Biotherapies.
- Immunomonitor (« Treatment Response Monitoring for Cancer Immunotherapies Using Immune Repertoire Analysis »), un projet de recherche financé à hauteur 435 000 euros par Bpifrance (juillet 2018) dans le cadre d'un appel à projets

européen, Eurostars mené au sein d'un consortium européen de cinq partenaires. L'objectif de ce projet collaboratif est de valider cliniquement une plateforme d'analyse des données de séquençage du répertoire immunitaire (TCR, récepteur T), issues de patients traités avec l'immunothérapie Tedopi®.

Dans le cadre de ces accords de consortium, en cas d'échec d'un des partenaires sans alternative possible et malgré les meilleurs efforts des autres partenaires, 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 ses programmes de développement dans le secteur de l'immunothérapie du cancer, son expérience dans le domaine des greffes, des maladies auto-immunes, 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.

4.1.4 Risques liés au besoin de financement de l'activité

La Société dispose de la trésorerie nécessaire à la poursuite de ses activités dans les 12 prochains mois suivant la parution des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018, lui permettant de financer la continuation de ses programmes cliniques et précliniques (Tedopi® ; FR104 ; OSE-127 dont le développement est en partie pris en charge jusqu'en phase 2 dans le cadre de l'accord d'option de licence avec Servier et du consortium EFFIMab ; BI 765063 (OSE-172), dont le développement est pris en charge dans le cadre de l'accord de collaboration et de licence avec Boehringer Ingelheim (avril 2018) et du consortium EFFI-CLIN prenant en charge plusieurs étapes de développement et un programme clinique prévu jusqu'en phase 2).

Au-delà 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 au marché 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 OSE-127, le consortium EFFI-CLIN sur le programme BI 765063 (OSE-172), ou le programme de financement HybridADCC sur le programme OSE-703.

Les besoins futurs en capitaux dépendront de nombreux facteurs qui échappent largement au contrôle de la Société, 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 certains de ses produits, 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 permettront pas de continuer l'exploitation ou que la Société ne parviendra 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.

4.1.5 Risques liés aux pertes historiques et aux pertes prévisionnelles

Depuis sa création et jusqu'en 2017, la Société a majoritairement dégagé des pertes opérationnelles.

Toutefois, au 31 décembre 2018, les bénéfices nets cumulés s'élevaient à 10 424 k€ (en normes IFRS) y compris un bénéfice net de 5 490 k€ au titre de l'exercice clos au 31 décembre 2018. Ces bénéfices nets cumulés résultent principalement de l'écart d'acquisition négatif généré par la fusion avec EFFIMUNE et des accords de licences signés avec Servier et Boehringer Ingelheim.

Toutefois, la Société anticipe des potentielles 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 et conduite des essais 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 obtenir rapidement des AMM au plan international, afin de commercialiser avec succès ses produits, seule ou en partenariat.

La Société prévoit que ses sources de revenus pour les quatre prochaines années seront :

OSE Immunotherapeutics

Exercice clos le 31 décembre 2018

- Levées d'options ;
- Revenus liés à la réalisation des milestones ;
- Versements effectués par des futurs partenaires au titre de certains contrats ; et
- 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. 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 développement clinique.

4.1.6 Risques liés au développement des produits

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.

La Société mène des programmes précliniques et cliniques devant conduire à terme à la commercialisation d'options thérapeutiques en immuno-oncologie et dans les maladies auto-immunes. Le développement d'un produit est un processus long et coûteux se déroulant en plusieurs phases, et dont l'issue est incertaine. L'objectif est de démontrer le bénéfice thérapeutique apporté par le produit avec une bonne tolérance pour une ou plusieurs indications données, par rapport aux produits existants ou en développement.

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, selon son plan de développement (notamment l'EMA - European Medicines Agency, et la FDA – Food & Drug Administration).

Ces autorités réglementaires pourraient empêcher la Société d'entreprendre des essais cliniques ou de poursuivre un développement clinique 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 la capacité à recruter des patients dans ces essais dépendent de nombreux facteurs comme :

- La nature de l'indication ciblée ;
- Le nombre de patients affectés par la pathologie ciblée 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 ;
- La capacité à convaincre des investigateurs cliniques à recruter des patients dans les essais ;
- La possibilité de recruter et de traiter des patients sur un centre d'investigation clinique donné ; et
- La disponibilité de quantités suffisantes du produit à l'étude.

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 excessifs de réalisation des essais cliniques. 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.

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.

4.1.7 Risques liés à la réalisation de phases cliniques et précliniques de ses produits en développement

Les risques rencontrés sont liés aux risques de recherche et développement de produits innovants – néoépitopes, anticorps monoclonaux ou bi-spécifiques agonistes ou antagonistes, en immuno-oncologie et dans les maladies auto-immunes.

Les risques de développement pour ces produits de biotechnologie sont liés à des étapes de développement à franchir : humanisation de l'anticorps et bioproduction - étapes de développement pharmaceutique - étapes de pharmaco-toxicologie - différentes étapes cliniques en vue de réaliser un dossier d'enregistrement dans une indication clinique précise.

A) EN PHASE CLINIQUE

EN IMMUNO-ONCOLOGIE

Tedopi®

Cancer du poumon avancé non à petites cellules

Tedopi® est une combinaison brevetée de 10 néo-épitopes sélectionnés et optimisés à partir de 5 antigènes tumoraux (technologie Memopi®). Ces 10 néo-épitopes génèrent une réponse spécifique des cellules T cytotoxiques dirigées contre les cellules cancéreuses qui expriment au moins un de ces antigènes tumoraux. Les épitopes sélectionnés sont optimisés chimiquement et combinés pour éviter des phénomènes de tolérance immunitaire (on parle alors de « néo-épitopes »). Tedopi® est un traitement personnalisé qui s'adresse aux patients HLA-A2+, un récepteur clé de la réponse cytotoxique.

Tedopi® est en cours d'essai clinique de phase 3 dans le cancer du poumon avancé non à petites cellules (essai nommé Atalante 1), en stade IIIB invasif ou IV métastatique en Europe, aux Etats-Unis et en Israël. Il vise à évaluer les bénéfices du produit chez des patients HLA-A2 positifs en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement après échec d'un checkpoint inhibiteur, une population spécifique pour laquelle aucun traitement validé n'est disponible à ce jour, et dont le besoin médical est fort. Le critère d'évaluation principal est la survie globale et une première étape de l'étude analysera le pourcentage de patients ayant reçu Tedopi® et ayant une survie de plus de 12 mois sur un total de 84 patients au maximum. A l'issue de cette première étape, et en fonction des résultats obtenus, la société décidera de la meilleure stratégie de développement pour Tedopi® dans le cancer du poumon après échec d'un checkpoint inhibiteur.

Comme prévu dans le protocole de l'essai Atalante 1, un « Independent Data Monitoring Committee » (IDMC) est en charge de revoir régulièrement les données collectées tout au long de l'essai. Ce comité indépendant d'experts scientifiques, habituel

dans les grands essais cliniques multicentriques randomisés, est chargé d'évaluer l'avancement de l'étude, les données de tolérance et les principaux critères d'efficacité dans l'intérêt des patients. C'est ainsi que fin juin 2017, sur la recommandation de l'IDMC, la Société avait décidé de l'arrêt temporaire des inclusions dans l'essai, tout en poursuivant le traitement des patients déjà inclus. En décembre 2017, à l'issue d'une revue des données complémentaires, la Société annonçait pouvoir reprendre le recrutement chez les patients en échec à un précédent traitement par checkpoint inhibiteur. Cette nouvelle stratégie de recrutement visait à s'adapter à des pratiques cliniques en pleine évolution avec l'arrivée des checkpoints inhibiteurs PD-1/PD-L1 en 1^{ère} et 2^{ème} ligne de traitement dans le cancer du poumon non à petites cellules. Ainsi, en 2018, l'étude a repris sur la base d'un nouveau protocole, d'abord aux Etats-unis en février, puis en Europe en mars.

Cancer du pancréas

Tedopi® est en cours d'essai clinique de phase 2 dans le cancer du pancréas (essai nommé TEDOPaM), en collaboration avec le groupe coopérateur des cancers digestifs du GERCOR, promoteur de l'essai, et avec le soutien de Bristol-Myers Squibb qui fournit l'Opdivo®.

L'essai clinique TEDOPaM, avec 3 bras de traitement, vise à évaluer Tedopi® en traitement de maintenance seul ou en combinaison avec l'inhibiteur de point de contrôle Opdivo® versus un traitement de maintenance par Folfiri dans le cancer du pancréas localement avancé ou métastatique. Il est mené chez des patients HLA-A2 positifs dont la maladie est stable après 4 mois d'une chimiothérapie standard par Folfirinox (chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile, irinotecan et oxaliplatine).

Le risque principal sur Tedopi® est lié plus spécifiquement à l'essai de phase 3 ne démontrant pas un rapport bénéfices/risques suffisant et qui peut donner lieu à des demandes supplémentaires des agences du médicament en Europe et aux Etats-Unis.

BI 765063 (OSE-172)

BI 765063 (OSE-172) est un anticorps monoclonal antagoniste de la cible SIRP-alpha, un récepteur fortement exprimé par les cellules myéloïdes et les cellules macrophagiques suppressives présentes dans le microenvironnement tumoral et favorisant la croissance tumorale. Ce checkpoint inhibiteur s'inscrit dans la transformation des cellules décrites comme « TAM » (Tumor-Associated Macrophages), macrophages associés à la tumeur, et des cellules myéloïdes suppressives « MDSC » (Myeloid-Derived Suppressor Cells) pour bloquer ces cellules à mauvais pronostic et les transformer en cellules de bon pronostic. BI 765063 (OSE-172) a obtenu les autorisations des agences réglementaires française et belge en mars 2019 pour une entrée en phase 1 clinique sur le premier semestre 2019.

En avril 2018, Boehringer Ingelheim a acquis les droits mondiaux pour le développement, l'enregistrement et la mise sur le marché de BI 765063 (OSE-172), renforçant ainsi son engagement constant dans la recherche et l'innovation en immuno-oncologie. Selon les termes de l'accord, OSE Immunotherapeutics a reçu de Boehringer Ingelheim un montant de 15 millions d'euros à la signature du contrat, 10 millions d'euros à la suite de l'accord des autorités réglementaires pour le lancement de la phase 1 en mars 2019 et pourra recevoir à court terme 5 millions d'euros supplémentaires à l'initiation d'une étude clinique de Phase 1. Au total, OSE Immunotherapeutics recevra un montant potentiel de plus de 1,1 milliard d'euros en fonction d'étapes prédéfinies de développement, de mise sur le marché et de ventes, plus des royalties sur les ventes mondiales nettes du produit.

DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES

FR104 (polyarthrite rhumatoïde)

FR104 est un immunomodulateur composé d'un fragment d'anticorps monoclonal optimisé ciblant le récepteur CD28, un élément clé de la fonction de destruction des lymphocytes T effecteurs qui sont délétères dans les maladies auto-immunes et la transplantation. L'étude clinique de phase 1 du produit a montré des résultats cliniques positifs chez le volontaire sain.

FR104 a fait l'objet d'un accord d'option de licence avec le groupe pharmaceutique Janssen Biotech Inc. en 2013, puis d'une levée d'option de licence en juillet 2016, à l'issue de résultats positifs de phase 1 pour la prise en charge de la suite du développement pharmaceutique et clinique du produit. La Société a repris les droits mondiaux de FR104 auprès de Janssen Biotech Inc. au 31 décembre 2018, y compris les droits de propriété intellectuelle de FR104 et un accès exclusif à l'ensemble des données, dossiers et matériels développés par Janssen Biotech sur ce programme.

La décision de Janssen Biotech de rendre le programme FR104 à OSE Immunotherapeutics a été motivée par une révision interne de sa propre stratégie et une priorisation de son portefeuille de produits. Depuis, la Société évalue les meilleures options pour mener les prochaines étapes de développement du produit, prêt à entrer en phase 2 clinique prévue dans la polyarthrite rhumatoïde, y compris des opportunités de partenariat mondial.

Si la Société, seule ou en partenariat avec un licencié potentiel, prévoit une phase 2 clinique pour le produit FR104, celle-ci pourrait ne pas avoir lieu pour des raisons scientifiques, comme des nouvelles données non prévisibles à ce jour, ou non scientifiques, liées à une orientation stratégique différente de la Société d'un partenaire potentiel.

Les risques sur FR104 sont liés à son développement clinique et aux options potentielles pour mener ce développement, y compris des opportunités de partenariat mondial.

OSE-127 (rectocolite hémorragique)

OSE-127 est un anticorps monoclonal immunomodulateur qui vise le récepteur CD127, la chaîne alpha du récepteur de l'Interleukine 7. Le produit est en phase est entré en clinique de phase 1 chez des volontaires sains en novembre 2018.

OSE-127 fait l'objet d'une option de licence accordée aux Laboratoires Servier pour son développement et sa commercialisation. Cette option de licence en 2 étapes permettra de développer le produit jusqu'à la finalisation d'une phase 2 clinique prévue dans la rectocolite hémorragique. La poursuite du développement après la phase 2, si l'étape 2 de cette option de licence est validée (l'étape 1 ayant été validée en février 2019), sera assurée par les Laboratoires Servier qui pourraient envisager de développer en parallèle ce produit en clinique dans une maladie auto-immune particulière, la maladie de Sjögren.

L'efficacité d'OSE-127 n'ayant été démontrée qu'au niveau préclinique, il est possible que la preuve de concept chez l'homme ne soit pas obtenue. Par ailleurs, si Servier décide de ne pas lever l'option 2 à l'issue de la phase 2 clinique, la poursuite du développement du produit pourrait être compromise pour des raisons scientifiques (comme des nouvelles données non prévisibles à ce jour) ou non scientifiques (liées par exemple à une nouvelle orientation stratégique de Servier).

Les risques sur OSE-127 sont liés aux résultats de son développement clinique et à la poursuite de son développement dans le cadre d'un partenariat.

B) EN PHASE PRECLINIQUE

EN IMMUNO-ONCOLOGIE

OSE-703 (tumeurs solides incluant le cancer du poumon non à petites cellules)

OSE-703 est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la partie extracellulaire de la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-7 (CD127), et cytotoxique pour les cellules humaines exprimant CD127. Il fait l'objet d'une collaboration de recherche avec le Memorial Sloan Kettering Center de New York dont l'objectif est d'évaluer le produit dans les tumeurs solides avec un premier modèle dans le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer).

OSE-703 est en phase préclinique, il existe un risque que l'évaluation de ce produit ne permette pas de poursuivre son développement en clinique.

BiCKI®, nouvelle plateforme d'inhibiteurs bispécifiques de points de contrôle visant le récepteur PD-1 et d'autres cibles innovantes

La nouvelle plateforme de protéines de fusion bispécifiques est construite autour d'une ossature centrale anti-PD-1 (OSE-279), nouveau traitement de référence en oncologie, fusionnée à de nouvelles cibles d'immunothérapies, encore non divulguées à ce jour, à l'exception du premier produit issu de cette plateforme : ciblant l'IL-7. La plateforme BiCKI® vise à inhiber les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires clés tout en délivrant simultanément des cytokines capables de moduler les cellules T régulatrices, et/ou d'augmenter les réponses des cellules T épuisées au sein de la tumeur. Elle peut également intégrer d'autres modalités thérapeutiques pour modifier le micro-environnement tumoral en délivrant, par exemple, des signaux de

costimulation pour restaurer l'activité des lymphocytes T antitumoraux ou encore rétablir les fonctions phagocytaires et de polarisation des macrophages.

Basée sur une technologie de plateforme d'anticorps bifonctionnels anti-PD-1, BiCKI® est conçue pour élargir le type de patients répondeurs aux immunothérapies. Il s'agit de la deuxième génération d'inhibiteurs PD-(L)1 utilisés pour augmenter l'efficacité antitumorale dans les cancers difficiles à traiter en visant des mécanismes d'échappement immunitaire non exploités.

C) EN RECHERCHE & DEVELOPPEMENT

En R&D, la Société développe d'autres anticorps monoclonaux ou bifonctionnels agonistes ou antagonistes, 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.

Pour identifier et valider des nouvelles cibles thérapeutiques, la Société travaille en étroite collaboration avec des centres de recherche académiques et universitaires.

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

4.1.8 Risques liés à l'environnement concurrentiel et aux évolutions technologiques

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 et dans les maladies auto immunes (voir paragraphe 6.2.2, Les pathologies ciblées et traitements en immuno-oncologie). 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 checkpoints inhibiteurs.

FR104, OSE-127 et BI 765063 (OSE-172) 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 produit Tedopi®, via des néoépitopes sélectionnées et optimisées à partir de cinq antigènes tumoraux, vise d'autres cancers exprimant les mêmes antigènes tumoraux pouvant bénéficier de ce produit d'immunothérapie T spécifique. Ainsi, Tedopi® ne s'opposera pas forcément aux autres techniques existantes ou en cours de développement par d'autres acteurs de l'industrie pharmaceutique (comme les checkpoints 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 ses médicaments dans certaines zones géographiques. Il existe également une pression concurrentielle pour la conclusion de tels partenariats. Par ailleurs, 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, c'est pourquoi elle surveille avec attention le développement des médicaments concurrents. Le fait par exemple que les traitements oncologiques peuvent se combiner les uns aux autres (checkpoints inhibiteurs, combinaisons de checkpoints inhibiteurs, de chimiothérapie, de thérapies ciblées, d'immunothérapies agissant sur des cibles différentes ou sur des acteurs cellulaires différents) permet de limiter le risque de concurrence car le développement d'un médicament ne rend pas pour autant un autre médicament sans intérêt.

4.1.9 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.

4.1.10 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 clé scientifique et médical. 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 souscription de parts de créateur d'entreprise, actions gratuites).

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.

Lorsque la phase de recherche d'un produit est terminée, la Société prévoit de réaliser son développement principalement par le recours à des sous-traitants travaillant aux normes de l'industrie pharmaceutique dites de « Bonnes Pratiques Cliniques ». Les effectifs de la Société sont limités et devraient augmenter marginalement en fonction de l'avancée de ses projets, tant 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 l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

4.1.11 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 pourraient 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, son développement, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives.

4.1.12 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 ses activités et notamment pour la réalisation des études cliniques de phase 3 avec Tedopi® dans le cancer du poumon, pour l'essai de phase 2 avec Tedopi® en combinaison thérapeutique dans le cancer du pancréas, pour la phase 1 d'OSE-127, pour la phase 1 de BI 765063 (OSE-172) envisagée dans divers cancers solides, ou pour la production de lots pilotes et l'évaluation toxicologique d'OSE-127 et BI 765063 (OSE-172) ainsi que pour leur

introduction en clinique. La Société est amenée à confier à des sous-traitants la réalisation de certaines tâches y compris la fabrication des lots cliniques et le développement de procédés complexes qui doivent être très surveillés ou la gestion de ces essais cliniques.

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 contrainte de chercher un autre fournisseur, ce qui pourrait retarder la production, le développement et la commercialisation de ses produits et accroître leurs coûts de fabrication.

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 par la Société.

4.1.13 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 (y compris les peptides/adjuvants) nécessaires à la fabrication de ses médicaments.

Même si la Société 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 ses produits biologiques, si elle n'était 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.

4.2 Risques réglementaires

Les principaux risques réglementaires sont les suivants :

4.2.1 Risques liés à l'environnement réglementaire

La Société développe actuellement des programmes en phases préclinique et clinique et n'a, à ce jour, encore reçu aucune Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour l'un de 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. Les 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. Par exemple, 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 précliniques 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 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 préclinique et clinique 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 de répondre 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 cliniques de la Société à l'international pourraient être affectées par les dispositions réglementaires applicables ou des modifications de ces dispositions dans les pays concernés. Une législation modifiée, ou une réinterprétation de la législation dans les pays où la Société a des activités pourraient entraîner des coûts non prévus ou des prolongations de délai.

4.2.2 Risques liés à l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Pour obtenir l'AMM pour l'un ou plusieurs de ses produits, la Société, ou ses partenaires, devront démontrer auprès des autorités réglementaires compétentes leur qualité pharmaceutique, 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 Tedopi®, 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 l'activité de la Société, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

4.2.3 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 le remboursement des produits et des protocoles de traitement 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.

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 mis en place par les prestataires de soins et les organismes de remboursement 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.

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

4.3 Risques juridiques

4.3.1 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 d'autres cancers, les applications cliniques de la technologie de la Société permettent des développements dans ces différents types de cancer ou selon différentes combinaisons avec d'autres produits.

La Société détient notamment directement les droits de propriété intellectuelle sur 5 familles de brevets concernant le FR104, 2 familles de brevets pour OSE-127, 3 familles de brevets pour BI 765063 (OSE-172) et 2 familles de brevets pour OSE-703. Ces derniers sont développés dans le paragraphe 11.1 du Document de Référence 2018.

La capacité à se protéger en cas de procès portant sur des brevets 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 les 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.

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.

Par ailleurs, certains pays peuvent envisager d'accorder des licences obligatoires à des tiers sur des brevets protégeant les produits princeps, ce qui limite la valeur de la protection brevetaire accordée à ces produits.

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.

4.3.2 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, selon la règle du « premier inventeur – premier déposant », 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'aient 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, quelle 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 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.

4.3.3 Risques liés à des conflits potentiels pouvant affecter les relations de la Société avec ses licenciés

La stratégie de la Société pour certains de ses produits en développement, notamment OSE-127 (accord d'option de licence en 2 étapes avec les Laboratoires Servier) et BI 765063 (OSE-172) (accord de collaboration et de licence avec Boehringer Ingelheim International) est de licencier ces derniers à des laboratoires pharmaceutiques. La conclusion de contrats de licence et leur devenir sont donc importants pour la Société.

Or, des conflits peuvent apparaître avec les licenciés durant l'exécution des contrats les liant à la Société, qui sont susceptibles d'affecter leur poursuite et par conséquent la fabrication et la commercialisation des produits développés par la Société. Il pourrait s'agir de conflits concernant les conditions de conclusion des contrats ou la bonne exécution, par l'une ou l'autre des parties, de ses obligations au titre de ces contrats. De tels conflits d'intérêt pourraient affecter significativement l'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives de la Société.

4.3.4 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 cliniques, 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 pharmaceutiques 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 ou pour répondre à une situation exceptionnelle ou inattendue. 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.

4.3.5 L'activité de la Société est soumise à un cadre réglementaire de plus en plus contraignant

Dans le monde entier, l'industrie pharmaceutique est confrontée à une évolution permanente de son environnement légal et réglementaire et à la surveillance accrue de la part des autorités compétentes et du public qui exigent davantage de garanties quant à la sécurité et l'efficacité des médicaments ou à l'exercice de leur activité. Par ailleurs, les mesures d'incitation à la recherche se trouvent réduites.

Les autorités de santé et notamment la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis ont imposé des exigences de plus en plus lourdes en termes de volume de données demandées afin de démontrer l'efficacité et la sécurité d'un produit. Ces exigences ont réduit le nombre de produits autorisés. Les produits commercialisés font en outre l'objet d'une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque après leur autorisation. La découverte tardive de problèmes non décelés au stade de la recherche peut conduire à des restrictions de commercialisation, à la suspension ou au retrait du produit et à un risque de contentieux accru.

Dans la mesure où de nouvelles réglementations entraînent des contraintes additionnelles à l'exercice de l'activité, une augmentation des coûts d'obtention et de maintien des autorisations de commercialisation des produits ou limitent la valeur économique d'un nouveau produit pour son inventeur, les perspectives de croissance de l'industrie pharmaceutique et médicale et de la Société pourraient s'en trouver réduites.

Par ailleurs, toute étude clinique est soumise à l'accord préalable des autorités de santé des pays dans lesquels il est prévu de mener l'étude et de comités d'éthique ; un avis négatif pourrait entraver ou stopper le programme de développement clinique de la Société. De même, la Société réalise dans le cadre des études menées, un suivi des données et de la sécurité qui pourrait le cas échéant, conduire la Société à décider de l'arrêt prématuré, définitif ou non, du développement des produits.

De plus, en fonction des informations qui leur seraient communiquées en cours d'étude, notamment sur la survenue d'événements indésirables graves, les autorités de santé pourraient décider de la suspension ou de l'arrêt prématuré de l'étude.

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.

4.4 Risques financiers

Les données comptables mentionnées dans le présent paragraphe sont issues des comptes consolidés de la Société OSE Immunotherapeutics en normes IFRS au 31 décembre 2018.

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

4.4.1 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, des upfronts reçus de 10 millions d'euros suite à la signature du contrat avec Servier et de 15 millions d'euros suite à la signature du contrat avec Boehringer Ingelheim et des nouvelles aides publiques reçues, 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 dans les 12 prochains mois.

La trésorerie disponible incluant un FCP de 2.9 millions d'euros au 31 mars 2019 est de 27.8 millions d'euros et ne tient pas compte du CIR 2018 de 4.5 millions d'euros.

La Société devrait par ailleurs atteindre dans le courant de l'année 2019 un nouveau milestone de développement dans le cadre de son contrat avec Boehringer Ingelheim.

Ainsi, la Société estime que celle-ci devrait lui permettre de financer à la fois les essais cliniques lancés actuellement en particulier la poursuite des développements cliniques et précliniques relatifs à Tedopi®, OSE 127, BI 765063 (OSE-172), FR104 et la R&D en cours pendant les 12 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 des consortiums EffiMab et EFFI-CLIN. Concernant le programme EFFI-CLIN, la première étape clé a lieu en 2018 et le rapport remis au 1^{er} trimestre 2019, ce qui, sous réserve de sa validation, déclenchera un versement par Bpifrance de 5,5 millions d'euros. Concernant le programme EffiMab, la société a validé l'étape clé n°4 et reçu en avril 2019 un versement de 880 milliers d'euros.

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 13 juin 2018 a délégué au Conseil d'administration les pouvoirs pour réaliser des opérations de levées de fonds primaires ou secondaires.

La Société pourrait faire appel à différentes sources de financement, soit via des investisseurs lors d'une opération sur les marchés financiers, soit à des aides publiques, soit à des nouveaux accords industriels sur les produits du portefeuille. Cette source additionnelle de financement servirait à financer la croissance de la Société pour de nouveaux projets ou de nouvelles indications sur ses produits actuels.

4.4.2 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, (cf. note 5 des états financiers 2018), pour financer ses activités. OSE Pharma, devenue OSE Immunotherapeutics, a reçu 675 K€ au titre du Crédit Impôt Recherche pour l'exercice 2015, 2 645 K€ pour l'exercice 2016, et 2 940 K€ pour l'exercice 2017 et devrait recevoir 4 487 K€ au titre de l'exercice 2018.

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.

4.4.3 Engagements hors bilan

Pour les locaux de son établissement parisien, la Société a déménagé le 8 mars 2019. Elle a dorénavant un contrat de location avec La Caisse Nationale déléguée pour la sécurité sociale des travailleurs indépendants. Les baux immobiliers sont consentis pour une durée de 9 ans, conformément au contrat où le bail doit expirer au 31 janvier 2028.

Pour ses locaux nantais, la Société a conclu un contrat avec Nantes Métropole pour la mise à disposition de locaux pour son siège social avec effet au 15 mars 2018. Le bail immobilier est consenti pour une durée de 6 ans, soit jusqu'au 15 mars 2024.

Le montant des loyers comptabilisés à fin 2018 et les engagements jusqu'à la fin du bail s'analysent comme suit :

Contrats (en milliers d'euros)	Dates du bail		Charges au 31/12/2018	Engagements jusqu'à la fin du bail	
	Début	Fin		1 an au plus	Au-delà d'un an
Locaux - Bail Nantes Metropole	01/09/2016	14/03/2024	89	101	464
Locaux - Bail Cochin - rvp	07/06/2012	27/08/2026	78	18	-
Locaux - Bail Suffren	01/02/2019	31/01/2028	-	129	1 176

Au 31 décembre 2018, les engagements hors bilan s'élèvent à 38 457,75 €, décomposés comme suit :

- Nantissement de compte bancaire rémunéré au profit du Crédit Mutuel pour 10 000 € ;
- Caution de garantie au profit du crédit mutuel pour 10 000 € ;
- Garantie de paiement de loyer : 18 458 €

4.4.4 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.

Charges de l'exercice 2018 (en k€)		Charges de l'exercice 2017 (en k€)	
USD	797	USD	752
CHF	135	CHF	130
GBP	70	GBP	33
Euros	19086	Euros	17762
Total	20088	Total	18677

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.

4.4.5 Risque pays

La Société est implantée en France, à Nantes, et possède une filiale en Suisse ainsi qu'une filiale dans l'état du Delaware aux Etats-Unis. La Société estime donc que le risque pays est négligeable.

4.4.6 Risque de volatilité sur le cours de l'action

Le cours de l'action de la Société est susceptible d'être affecté par une volatilité importante. Outre la réalisation des risques décrits au présent chapitre, le cours de l'action de la Société pourrait être affecté de manière significative par de nombreux facteurs pouvant une influence significative, tels que :

- Une évolution défavorable des conditions de marché propre au secteur de la biotechnologie ;
- Une réaction aux communiqués et aux rapports d'analystes financiers sur la Société ;
- Une réaction aux annonces des concurrents ou d'autres Sociétés biotechnologiques ;
- Des évolutions concernant les brevets ou droits de propriété intellectuelle de la Société ou de ses concurrents ;
- Des évolutions du contexte politique, économique et monétaire international, et notamment des évolutions défavorables de l'environnement réglementaire applicable dans les pays ou les marchés propres au secteur d'activité de la Société ;
- Plus généralement les conditions de marché propre au domaine de la biotechnologie ;
- Des annonces portant sur des modifications de l'actionnariat ou de l'équipe dirigeante de la Société.

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

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.

4.4.7 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. Elle dispose également de la faculté d'émettre des actions gratuites de préférence. 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, 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 1.050.773 actions nouvelles, générant alors une dilution égale à 6,62 % sur la base du capital existant à ce jour.

Par ailleurs, 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 13 juin 2018 à réaliser des augmentations de capital par placement privé à hauteur de 20% du capital maximum. La Section 21.2 « capital potentiel » du présent Document de Référence reprend le détail des instruments dilutifs.

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, notamment par le Conseil d'administration faisant usage des délégations visées à la section 21.5 ci-après, entraîneraient une dilution significative pour les actionnaires.

4.4.8 Valorisation des actifs incorporels et tests de dépréciation

La Société OSE Immunotherapeutics, suite à l'opération de fusion de la Société OSE Pharma avec Effimune, a reconnu des actifs incorporels à son bilan. Dans le cadre des prochains arrêts comptables de la Société, 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 d'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.

Ces tests ont été effectués à la clôture de l'exercice 2018 et n'ont pas donné lieu à la comptabilisation d'une dépréciation.

4.4.9 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 retravailler 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, l'IASB a publié IFRS 16, nouvelle norme pour la comptabilisation des contrats de location : cette norme prévoit de modifier la comptabilisation des contrats de location et des opérations de cession bail ainsi que de nouvelles exigences en matière d'informations en annexes. La Société n'a pas appliqué de façon anticipée cette norme ainsi que les amendements, révisions et interprétations, dont l'application ne sera obligatoire qu'au titre des exercices ouverts postérieurement au 1er janvier 2019.

La Société prévoit d'appliquer la norme IFRS 16 à compter du 1er janvier 2019 selon la méthode de transition dite « rétrospective modifiée ». Les capitaux propres figurant au bilan d'ouverture au 1er janvier 2019 seront ajustés lors de l'application de cette nouvelle norme sans retraitement des périodes comparatives. La Société a effectué une première revue de ses contrats de location simple pour évaluer l'impact potentiel de la première application de cette norme. Elle a identifié sept contrats de location en cours à la date de clôture (rentrant dans le champ d'application de la norme) dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Un bail commercial concernant les locaux situés à Nantes signés en mars 2018 pour une durée de location de 6 ans. L'impact de valorisation de l'actif d'utilisation et de la dette de loyer se situerait entre 500 et 540 milliers d'euros compte tenu d'un intervalle de taux d'endettement marginal situé entre 1,22 % et 4% ;
- Un bail commercial concernant les locaux situés à Paris signés en août 2017 pour une durée de location de 9 ans mais résilié à la date de clôture suite à la signature d'un nouveau bail en janvier 2019 avec un déménagement prévu début mars 2019. Compte tenu de la révision de la durée du contrat, l'impact de l'actif d'utilisation et la dette de loyer a été évalué à 18 milliers d'euros ;
- Cinq contrats portant sur des actifs de faibles valeurs (matériel bureautique et des petits équipements) dont la société a opté pour l'exemption de comptabilisation au bilan (les loyers seront constatés en charges de manière linéaire au contrat).

Ces travaux d'analyse et d'évaluation seront poursuivis en 2019 en fonction des nouveaux contrats signés.

4.4.10 Risques liés aux charges d'amortissement ou à des dépréciations

Des charges d'amortissement ou des dépréciations pourraient avoir un impact défavorable significatif sur le résultat opérationnel et la situation financière de la Société.

Une valeur substantielle a été affectée aux actifs incorporels et aux écarts d'acquisitions résultant de la valorisation des molécules FR104 et OSE-127 lors de la fusion (voir la note 4.1.1 aux états financiers consolidés) qui pourrait être significativement réduite en cas de dépréciation, ce qui pourrait avoir un impact négatif sur la situation financière et la valeur des actifs d'OSE Immunotherapeutics.

De nouvelles normes comptables ou la révision des normes comptables existantes et un changement dans l'interprétation des normes édictées par l'IASB pourraient également entraîner des modifications dans la comptabilisation des produits et des charges et avoir un effet défavorable sur les résultats financiers de la Société.

4.4.11 Risques liés aux engagements hors bilan générés par l'acquisition des droits auprès de Takeda pour Memopi® et de l'INSERM pour FR104 et MD707

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 du fait de recherches menées en collaboration avec des brevets déposés en co-propriété pour le compte d'Effimune et de l'INSERM. Ces contrats accordent les droits d'exploitation mondiaux sur la licence de brevet pour chacun des contrats :

- En octobre 2011, un contrat d'exploitation a été signé avec l'INSERM pour le projet d'anticorps monoclonal issu du clone MD707 visant l'Interleukine 7 récepteur alpha. Ces recherches communes ont fait l'objet d'un dépôt d'un brevet en copropriété. Ce brevet 2011 et les anticorps issus de ce brevet ont été étudiés dans différents modèles de maladies auto-immunes mais au vu des résultats, n'ont finalement pas été retenus pour la suite du développement. Ce brevet 2011 n'est donc pas exploité dans le cadre du consortium EFFIMab pour le développement du produit OSE-127 dans les maladies auto-immunes.
- En mars 2013, un contrat d'exploitation a été signé avec l'INSERM pour l'anticorps FR104 incluant le dépôt d'un brevet en copropriété. Pour le produit FR104, l'exercice de la licence par Janssen Biotech en juillet 2016 a donné lieu à des règlements financiers auprès de l'INSERM.

4.5 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 30 K€ au cours de l'exercice 2018.

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 « responsabilité civile » souscrites auprès de Generali qui couvrent la responsabilité civile locative et la responsabilité d'exploitation (2 K€ versés sur 2018) ;
- 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 (10 K€ versés sur 2018) ;
- La Société dispose également d'une assurance multirisque professionnelle et d'une assurance informatique de 1.5 K€ versés sur 2018 ;
- Compte tenu des investissements en matériel de laboratoire sur 2018, la Société dispose dorénavant d'une assurance spécifique sur ce matériel (2K€ versés sur 2018) ;
- 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 Immunotherapeutics vis-à-vis des patients dans les pays concernés.
- La Société a également contracté des assurances pour les phases 1 des produits OSE-127 (12 K€ versés en 2018) et BI 765063 (OSE-172) (21K€ versés en 2018).

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.

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.

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.

4.6 Faits exceptionnels et litiges

La Société n'a été impliquée, au cours de l'exercice 2018 et jusqu'à la date d'enregistrement du présent document de référence, dans aucune procédure administrative, pénale, judiciaire ou d'arbitrage qui soit susceptible d'avoir un effet défavorable significatif non reflété dans ses comptes sur la Société, son activité, sa situation financière, ses résultats ou son développement.

Dans le cadre de la vérification de la comptabilité des exercices 2014, 2015 et 2016, la proposition de rectification fiscale reçue en juin 2018 n'a pas engendré de redressement significatif et aucune pénalité n'a été notifiée. La société a accepté le redressement et ce contrôle est désormais clos.

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 22 boulevard Benoni Goullin, 44200 Nantes.

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 28 29 10 10

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 : Signature d'une licence pour le territoire européen avec la Société OSE Pharma International SA (OPI SA) à Genève pour développer le programme international d'immunothérapie Tedopi® (OSE-2101) dans le cancer du poumon.

Janvier 2013 : Statut orphelin obtenu aux Etats-Unis pour Tedopi® dans le cancer du poumon non à petites cellules chez les patients HLA-A2 positifs.

Mars 2014 : Par l'acquisition de l'intégralité des actions de la Société de droit suisse OPI SA, acquisition des actifs et brevets mondiaux sur la technologie phare Tedopi® et toutes ses applications cliniques.

Juin 2014 : Protocole d'essai pivot de phase 3 dans le cancer du poumon accepté 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.

Janvier- février 2016 : Initiation de l'essai clinique d'enregistrement de phase 3 en Europe et aux Etats-Unis pour évaluer Tedopi® dans le cancer du poumon avancé non à petites cellules en 2^{ème} ligne de traitement.

Mai 2016 : Fusion d'OSE Pharma (Paris) avec Effimune (Nantes) Changement de nom en OSE Immunotherapeutics et implantation du siège social à Nantes.

Juin 2016 : Résultats précliniques d'efficacité d'OSE-127, antagoniste du récepteur à l'Interleukine-7, dans des modèles de rectocolite hémorragique auto-immune.

Juin/juillet 2016 : Premiers résultats précliniques d'efficacité d'BI 765063 (OSE-172), checkpoint inhibiteur, transformant les cellules myéloïdes et macrophagiques suppressives en cellules effectrices antitumorales Une augmentation significative de la survie est observée dans des modèles de cancers agressifs (mélanome et cancer du sein triple négatif) et dans des modèles de cancer primitif du foie.

Juillet 2016 : Levée d'option par Janssen Biotech Inc. (une des Sociétés de Janssen Pharmaceutical du groupe Johnson & Johnson) dans le cadre de l'accord de licence mondiale entre Janssen et OSE Immunotherapeutics (signé en octobre 2013). Selon les termes de cet accord, Janssen est responsable de l'ensemble du développement clinique, de l'enregistrement et de la commercialisation du produit FR104 au plan international, dans les maladies auto-immunes et la transplantation. Cette levée d'option avait été déclenchée par les résultats positifs de phase 1 du FR104 pour permettre la poursuite du développement clinique du produit par Janssen.

Décembre 2016 : Signature d'une option de licence mondiale en 2 étapes avec Servier, laboratoire pharmaceutique international indépendant, pour développer et commercialiser OSE-127, un antagoniste du récepteur à l'interleukine-7.

Juin 2017 :

- Nomination de deux nouveaux administrateurs en Assemblée générale du 14 juin : le Professeur Brigitte Dréno et le Docteur Diane Kathryn Jorkasky, suite à la fin du mandat d'administrateur de Monsieur David de Weese, et de Monsieur Jean Théron.
- Accord de collaboration de recherche avec le Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York pour évaluer le profil d'efficacité et les perspectives de développement de l'immunothérapie OSE-703, anticorps monoclonal cytotoxique visant la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-7, dans les tumeurs solides.

Juillet 2017 : Obtention d'un financement de 9,2 millions d'euros de Bpifrance dans le cadre d'un projet collaboratif (EFFI-CLIN) pour accompagner le développement de BI 765063 (OSE-172).

Septembre 2017 :

- Signature d'une collaboration avec le groupe coopérateur des cancers digestifs du GERCOR, pour évaluer Tedopi® en monothérapie ou en combinaison avec un checkpoint inhibiteur PD-1 versus Folfiri* dans le cancer du pancréas localement avancé ou métastatique (* Folfiri : chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile et irinotecan).

Décembre 2017 : Après la suspension des inclusions dans l'essai de Phase 3 de Tedopi® dans le cancer du poumon avancé (juin 2017), décision de reprise du recrutement dans l'essai après approbation par les autorités compétentes, selon un protocole ciblant uniquement un groupe de patients en échec à un traitement par checkpoint inhibiteur immunitaire PD-1/PD-L1.

3 janvier 2018 : Démission d'Emile Loria de son poste d'administrateur et de la Présidence du Conseil d'Administration de la Société et nomination de Gérard Tardy comme administrateur et nouveau Président du Conseil d'Administration. Démission de Guy Châtelain comme administrateur.

Février et mars 2018 : Autorisations pour la reprise du recrutement dans l'essai international de Phase 3 de Tedopi® aux Etats-Unis et en Europe chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) en échec à un traitement par checkpoint inhibiteur PD-1/PD-L1. Autorisation pour initier ce même essai obtenu en Israël.

4 avril 2018 : Signature d'un accord mondial de collaboration et de licence en immuno-oncologie avec Boehringer Ingelheim pour développer l'anticorps monoclonal anti-SIRPa BI 765063 (OSE-172), un nouvel inhibiteur de point de contrôle. OSE Immunotherapeutics pourrait recevoir jusqu'à 1,1 milliard d'euros, si toutes les étapes prévues sont atteintes.

12 Avril 2018 : Mise en place d'une nouvelle organisation au sein du Conseil d'administration avec les nominations de Dominique Costantini au poste de Présidente du Conseil d'administration (suite à la démission de Gérard Tardy de son poste d'administrateur et Président du Conseil d'Administration) et celle d'Alexis Peyroles au poste de Directeur général.

Juillet 2018 : Obtention d'un financement de 435 000 € pour mener un projet de recherche translationnelle sur Tedopi® dans le cadre du programme européen Eurostars (opéré par Bpifrance) et appelé Immunomonitor (« Treatment Response Monitoring for Cancer Immunotherapies Using Immune Repertoire Analysis »).

Septembre 2018 : Délivrance d'un brevet européen qui complète la famille de brevets qui protège FR104 et ses applications thérapeutiques dans les maladies auto-immunes médiées par les lymphocytes T, dans les maladies inflammatoires chroniques et dans la transplantation.

Novembre 2018 :

- Reprise des droits mondiaux de FR104 par OSE Immunotherapeutics auprès de Janssen Biotech avec effet au 31 décembre 2018, date à laquelle la Société obtient un accès exclusif à l'ensemble de la propriété intellectuelle, des données, des dossiers et des matériels développés par Janssen Biotech sur le programme FR104. La décision de Janssen Biotech de rendre le programme FR104 à OSE Immunotherapeutics a été motivée par une révision interne de sa propre stratégie et une priorisation de son portefeuille de produits.
- Autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et du Comité de Protection des Personnes (CPP) pour démarrer un essai clinique de Phase 2 évaluant Tedopi®, utilisé seul ou en combinaison avec Opdivo® (nivolumab), versus le traitement de maintenance standard par Folfiri (chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile et irinotecan) dans le cancer du pancréas avancé ou métastatique. Cette étude clinique sera menée sous la promotion du GERCOR, avec le soutien de Bristol-Myers Squibb qui fournit Opdivo®.
- Autorisation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et du Comité d'Ethique belges pour lancer une étude clinique de Phase 1 d'OSE-127 visant à évaluer la sécurité et la tolérance de doses uniques et répétées d'OSE-127 administrées par voie intraveineuse et sous-cutanée. En décembre 2018, la Société annonçait les premières administrations du produit chez les volontaires sains inclus dans cet essai.

Janvier 2019 : Accord de délivrance par l'Office Japonais des Brevets d'une nouvelle famille de brevets portant sur Tedopi® pour son utilisation dans le traitement des métastases cérébrales provenant de cancers, dont le cancer du poumon non à petites cellules, chez les patients HLA-A2 positifs. Ce brevet protège l'utilisation de Tedopi® dans le traitement des métastases cérébrales jusqu'en 2034.

Février 2019 :

- Levée par les Laboratoires Servier de la première option de l'accord de licence mondiale en deux étapes pour la poursuite du développement clinique et la commercialisation potentielle d'OSE-127 dans les maladies auto-immunes. Selon les termes de l'accord de licence, l'exercice de cette première option a déclenché le paiement par les Laboratoires Servier d'un paiement d'étape de 10 millions d'euros (HT) à la Société, après la validation d'une étape de développement préalablement définie.
- Annonce d'une présentation orale sur les premiers signes d'efficacité de Tedopi® issus de l'étude de phase 3 en poumon non à petites cellules, et de données précliniques sur BI 765063 (OSE-172) au Congrès Annuel de l'American Association of Cancer Research (AACR) qui s'est tenu du 29 mars au 3 avril 2019 à Atlanta, Etats-Unis.

Mars 2019

- Présentation (au World Immunotherapy Congress, Boston) de BiCKI®, la nouvelle plateforme de protéines de fusion bispécifiques construite autour d'une ossature centrale anti-PD-1 (OSE-279), nouveau traitement de référence en oncologie, fusionnée à de nouvelles cibles d'immunothérapies, encore non divulguées. La plateforme BiCKI® a été construite avec l'ambition d'inhiber les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires clés tout en délivrant simultanément des cytokines capables de moduler les cellules T régulatrices, et/ou d'augmenter les réponses des cellules T épuisées au sein de la tumeur.
- Autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en France et de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) en Belgique pour lancer une étude clinique de Phase 1 de l'inhibiteur de point de contrôle BI 765063 (OSE-172) dans les tumeurs solides avancées, utilisé en monothérapie ou en combinaison avec un anticorps monoclonal et antagoniste de PD-1 et de Boehringer Ingelheim, BI 754091
- Annonce d'une collaboration de recherche avec le Centre de Lutte contre le Cancer Léon Bérard pour identifier des nouvelles cibles en immuno-oncologie en utilisant des technologies d'intelligence artificielle.

5.2 Investissements

Les informations financières ci-dessous sont issues des états financiers consolidés de la Société pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 figurant au paragraphe 20.1 du présent Document de Référence.

5.2.1 Principaux investissements réalisés par la Société en 2017 et 2018

La Société a commencé en fin d'année 2017 des travaux d'aménagement pour de nouveaux laboratoires situés à Nantes dont la livraison a été effectuée en mars 2018. La Société a investi en équipements de laboratoire sur le premier semestre en 2018 pour près de 600 Keuros. Ils ont été financés sur fonds propres ainsi que par le biais des aides perçues par la Société.

5.2.2 Principaux investissements à venir

Dans le cadre de la livraison des locaux complémentaires équipés de laboratoires en mars 2019, la Société prévoit des investissements sur des équipements de laboratoire sur le premier semestre en 2019 d'environ 400 Keuros. Ils seront financés sur fonds propres ainsi que par le biais des aides perçues par la Société.

Par ailleurs, suite au déménagement des locaux parisiens, la Société a engagé des travaux d'aménagement à hauteur de 80Keuros sur le premier trimestre 2019.

6 Aperçu des Activités

6.1 Environnement économique, modèle d'affaires et stratégie

6.1.1 Environnement économique - Profil de la Société

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 et dans les maladies auto-immunes.

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. La Société développe des agonistes ou des antagonistes de la réponse immune utilisant différentes technologies : des néoépitoques, des checkpoints inhibiteurs, des anticorps monoclonaux ou bi-spécifiques immunomodulateurs.

L'objectif de la Société est de devenir un acteur international de premier plan dans le domaine de l'immunothérapie et d'accroître son portefeuille et sa visibilité dans le domaine des cellules impliquées dans les processus inflammatoires du cancer ou des maladies auto-immunes. La Société dispose d'un socle technologique innovant, d'un savoir-faire de sélection et d'optimisation du ciblage de récepteurs permettant des avancées thérapeutiques significatives.

La Société 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 de biothérapies, le développement clinique et l'enregistrement.

Les partenariats et accords de licence avec des groupes pharmaceutiques internationaux permettent à OSE Immunotherapeutics d'accélérer le développement clinique de ses produits. Par ailleurs, ils représentent un élément clé du business modèle de la Société en générant des revenus qui permettent de financer la recherche et le développement de nouvelles cibles et entités thérapeutiques.

OSE Immunotherapeutics poursuit activement sa stratégie de partenariats auprès de différents partenaires pharmaceutiques potentiels.

Grâce au potentiel de ses programmes les plus avancés, la Société a conclu des partenariats stratégiques avec des Sociétés pharmaceutiques internationales de premier plan pour mener le développement clinique de produits clés :

- Avec Boehringer Ingelheim : en avril 2018, signature d'un accord mondial de licence et de collaboration pour le développement de BI 765063 (OSE-172) dans plusieurs indications de cancer ;
- Avec Servier : en décembre 2016, signature d'un accord d'option de licence mondiale pour le développement et la commercialisation d'OSE-127 dans la rectocolite hémorragique et le syndrome de Sjögren.

Le portefeuille de produits comporte quatre produits au statut de phase clinique.

Le portefeuille d'OSE Immunotherapeutics est décrit ci-dessous, allant de la recherche à la phase 3. Les programmes en développement présentent des risques indépendants.

PROGRAM	Indication	Humanized lead	Pre-Clinical POC	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Partners
IMMUNO-ONCOLOGY							
Tedopi® Neoepitopes	NSCLC					EU-US-Isr Ongoing	
Tedopi®	Advanced pancreatic				Combo with PD1 Opdivo® Ongoing		 
BI 765063 ✨ (OSE-172) SIRPα	Various cancers			Approvals received			
OSE-703 ✨ IL-7R	Various cancers		2019				
BiCKI® Bispecific anti-PD-1 & Innovative Targets	Various cancers		2019				
AUTO-IMMUNE DISEASES							
FR104 ✨ CD28	Rheumatoid arthritis				2019		
OSE-127 ✨ IL-7R	Ulcerative Colitis Sjögren syndrome			Ongoing			

Développement clinique

Tedopi®

Tedopi® est une immunothérapie T spécifique activant les lymphocytes T grâce à des néoépitoques (petits peptides combinés issus de plusieurs antigènes tumoraux présents dans plusieurs cancers). Ce produit a obtenu un statut orphelin aux Etats-Unis pour les patients présentant un cancer du poumon et qui sont HLA A2 positifs, soit 45 % de cette population (représentant moins de 200 000 personnes). Ce statut particulier permet un développement accéléré des produits.

Cancer du poumon non à petites cellules

L'essai international de Phase 3 de Tedopi®, Atalante 1, vise à évaluer les bénéfices du produit chez des patients HLA-A2 positifs en 2ème ou 3ème ligne de traitement après échec d'un checkpoint inhibiteur dans le cancer du poumon non à petites cellules, en stade IIIB invasif ou IV métastatique. Le critère d'évaluation principal est la survie globale. L'essai est prévu en deux étapes, une première étape incluant globalement environ 100 patients avec une analyse des données prévue sur le pourcentage de patients ayant atteint 12 mois de survie. Les résultats de cette étape sont attendus fin 2019 ou début 2020, en fonction du nombre d'événements dans les patients randomisés dans l'étude. A l'issue de cette analyse, le bénéfice clinique observé du produit et l'évolution de l'état de l'art des traitements du cancer du poumon non à petites cellules détermineront les stratégies d'enregistrement et de partenariat éventuelles du produit, en particulier la poursuite de l'étude Atalante-1 dans sa deuxième étape.

L'étude est en cours aux Etats-Unis, en Europe et en Israël.

Cancer du pancréas

L'essai clinique de phase 2, TEDOPaM, vise à évaluer Tedopi® en traitement de maintenance seul ou en combinaison avec l'inhibiteur de point de contrôle Opdivo® (nivolumab) versus un traitement de maintenance par Folfiri (chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile et irinotecan) dans le cancer du pancréas localement avancé ou métastatique. Il est mené chez des patients HLA-A2 positifs dont la maladie est stable après 4 mois d'une chimiothérapie standard par Folfirinox (chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile, irinotecan et oxaliplatine). L'objectif principal de l'étude est la survie globale.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et le Comité de Protection des Personnes (CPP) ont donné leur autorisation pour démarrer cet essai clinique en novembre 2018. L'étude est menée sous la promotion du groupe coopérateur en oncologie GERCOR, avec le soutien de Bristol-Myers Squibb qui fournit son inhibiteur de point de contrôle Opdivo® et d'OSE Immunotherapeutics qui fournit son immunothérapie Tedopi® et apporte un soutien financier.

BI 765063 (OSE-172)

Tumeurs solides avancées

BI 765063 (OSE-172)

BI 765063 (OSE-172), checkpoint inhibiteur de nouvelle génération, est un anticorps monoclonal bloquant une cible particulière appelée SIRP α , exprimée sur les cellules myéloïdes/macrophagiques suppressives du micro-environnement tumoral.

En mars 2019, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament en France (ANSM) et l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) en Belgique ont donné leur autorisation pour démarrer un essai clinique de Phase 1 du produit dans les tumeurs solides avancées. Cet essai est une étude de dose de BI 765063 (OSE-172), administré seul ou en combinaison avec un anticorps monoclonal et antagoniste de PD-1 de Boehringer Ingelheim, BI 754091, un inhibiteur de point de contrôle des lymphocytes T. Cet essai vise à évaluer la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et des données préliminaires d'efficacité chez les patients atteints de tumeurs solides avancées.

L'étude sera menée par OSE Immunotherapeutics dans le cadre de son accord de licence et de collaboration avec Boehringer Ingelheim qui a acquis les droits exclusifs de BI 765063 (OSE-172) en avril 2018.

OSE-127

OSE-127 est un anticorps monoclonal immunomodulateur qui cible la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-7 (IL-7R-alpha ou récepteur CD127). OSE-127 présente un mécanisme d'action innovant : il bloque l'interleukine-7 et l'internalisation du récepteur, induisant ainsi un effet antagoniste puissant sur les lymphocytes T pathogènes impliqués dans les maladies auto-immunes. Ce mécanisme a été confirmé dans des modèles in vivo de maladies auto-immunes mimant une rectocolite hémorragique humaine.

L'étude clinique d'escalade de dose de Phase 1, de première administration à l'homme, vise à évaluer la sécurité et la tolérance de doses uniques et répétées d'OSE-127 administrées par voie intraveineuse et sous-cutanée. Cet essai randomisé, en double aveugle contre placebo, prévoit l'inclusion de 63 volontaires sains.

Les objectifs secondaires de l'essai comprennent l'évaluation de la pharmacocinétique, de la pharmacodynamie et de l'immunogénicité pour analyser et comprendre l'absorption et la métabolisation du produit. Par ailleurs, des biomarqueurs exploratoires permettront d'évaluer le potentiel du produit dans le traitement des maladies auto-immunes inflammatoires.

Après l'approbation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et du Comité d'Ethique belges reçue en novembre 2018 pour démarrer l'essai, les premières administrations d'OSE-127 ont été réalisées chez les volontaires sains inclus dans l'essai en décembre.

OSE-127 est développé dans le cadre d'un accord d'option de licence en 2 étapes avec Servier jusqu'à la finalisation d'une phase 2 clinique prévue dans la rectocolite hémorragique, une maladie auto-immune de l'intestin ; en parallèle, Servier prévoit un développement dans la maladie de Sjögren. En février 2019, Servier a validé la première étape de cet accord avec la levée de la première option après la validation d'une étape de développement préalablement définie.

FR104

FR104 est un anticorps monoclonal, antagoniste du CD28. C'est un anticorps monovalent pégylé qui permet d'inhiber le récepteur CD28 de façon sélective pour des applications cliniques potentielles dans des pathologies auto-immunes et en transplantation.

Janssen Biotech a mené le développement du FR104 jusqu'en phase 1 clinique dans le cadre d'un accord de licence exclusif. Au 31 décembre 2018, la Société a repris les droits mondiaux du produit auprès de Janssen Biotech dont la décision de rendre le programme à OSE Immunotherapeutics a été motivée par une révision interne de sa stratégie et une priorisation de son portefeuille de produits.

Les résultats positifs de la phase 1 de preuve de concept clinique du FR104, montrant une bonne tolérance et une activité biologique, combinés au profil de tolérance préclinique et aux données d'efficacité de multiples modèles précliniques de maladies inflammatoires et auto-immunes, soutiennent la poursuite du développement clinique du produit. La Société évalue

OSE Immunotherapeutics

les meilleures options pour continuer le développement du produit en phase 2 dans les maladies auto-immunes, y compris des opportunités de partenariat mondial.

Développement préclinique

OSE-703

OSE-703 est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la partie extracellulaire de la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-7 (CD127), et cytotoxique pour les cellules humaines exprimant CD127. Il fait l'objet d'une collaboration de recherche avec le Memorial Sloan Kettering Center de New York dont l'objectif est d'évaluer le produit dans les tumeurs solides avec des premiers modèles dans le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer) et dans le cancer du mésothéliome.

Plateforme BiCKI®

BiCKI® est une nouvelle plateforme d'inhibiteurs bispécifiques de points de contrôle visant le récepteur PD-1 et d'autres cibles innovantes. Plateforme de protéines de fusion bispécifiques, elle est construite autour d'une ossature centrale anti-PD-1 (OSE-279), nouveau traitement de référence en oncologie, fusionnée à de nouvelles cibles d'immunothérapies, encore non divulguées, à l'exception du premier produit associant l'Interleukine-7 (IL-7). La plateforme BiCKI® vise à inhiber les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires clés tout en délivrant simultanément des cytokines capables de moduler les cellules T régulatrices, et/ou d'augmenter les réponses des cellules T épuisées au sein de la tumeur. Elle peut également intégrer d'autres modalités thérapeutiques pour modifier le micro-environnement tumoral en délivrant, par exemple, des signaux de costimulation pour restaurer l'activité des lymphocytes T antitumoraux ou encore rétablir les fonctions phagocytaires et de polarisation des macrophages.

Basée sur une technologie de plateforme d'anticorps bifonctionnels anti-PD-1, BiCKI® est conçue pour élargir le type de patients répondeurs aux immunothérapies. Il s'agit de la deuxième génération d'inhibiteurs PD-(L)1 utilisés pour augmenter l'efficacité antitumorale dans les cancers difficiles à traiter en visant des mécanismes d'échappement immunitaire non exploités.

En recherche et développement, La Société souhaite poursuivre ses programmes de recherche en développement en préclinique puis vers la clinique et vers l'enregistrement, quand une seule indication est visée ou un statut orphelin est possible pour ce produit. Elle prévoit de développer ses produits dans le cadre de collaborations industrielles pertinentes pour des produits visant plusieurs indications et un marché plus large.

La Société poursuit la sélection de cibles nouvelles et l'optimisation de produits identifiés pour l'immuno-oncologie et les maladies auto-immunes.

D'autres cibles et produits sont actuellement identifiés, ils sont et seront protégés par des brevets supplémentaires au sein de la Société. Ils feront l'objet d'informations plus précises en fonction d'étapes franchies au cours du développement

Marché de l'immuno-oncologie

En immuno oncologie : évaluation du marché de l'immunothérapie dans le cancer et évaluation du marché de Tedopi® dans le cancer du poumon

Les principaux checkpoints inhibiteurs développés agissent sur les cellules T, les produits présents sur le marché agissent sur CTLA4, PD-1, PD-L1, 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 (la présence MDSC, les TAM sont de mauvais pronostic) ; à droite celles qui favorisent la régression tumorale lorsqu'elles sont activées : les Lymphocytes T cytotoxiques, les Macrophages M1, les NK.

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 mai 2017 un marché prévisionnel de l'immuno-oncologie encore plus élevé **dans ses hypothèses le prévoyant à près de 100 milliards de dollars en 2021.**

Les premiers produits d'immunothérapie du cancer enregistrés sont des checkpoints inhibiteurs agissant sur les cellules T (Opdivo® BMS, Keytruda® Merck, Yervoy® BMS, Tecentriq® Roche, Bavencio® Merck Serono/Pfizer, Imfinzi® Astra Zeneca), et un vaccin Thérapeutique, le Provenge®.

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).

Le chiffre d'affaire d'Opdivo® (nivolumab, le checkpoint inhibiteur anti-PD-1 de BMS) poursuit une croissance importante. Le chiffre d'affaires était de 3,8 milliards de dollars en 2016, est passé à 4,9 milliards en 2017 et à 6,7 milliards de dollars en 2018. C'est un anticorps monoclonal / checkpoint inhibiteur agissant sur un frein des lymphocytes T appelé PD-1. Il est autorisé depuis juillet 2014 dans l'indication du mélanome métastatique. Puis il a été autorisé entre 2014 et 2017 dans le cancer du poumon avancé en 2ème ligne, le cancer du rein, le lymphome de Hodgkin, le cancer de la tête et du cou, le cancer urothélial de la vessie, le cancer colorectal métastatique (MSH-H ou dmmr) et le carcinome hépatocellulaire. Il est en exploration clinique dans d'autres cancers. Son essai de phase 3 en première ligne dans le cancer du poumon avancé a été négatif.

Keytruda® (pembrolizumab, le checkpoint inhibiteur anti-PD-1 de Merck MSD), après avoir réalisé un chiffre d'affaires de 566 millions de dollars sur sa première année de lancement en 2015, a atteint 1,4 milliard de dollars en 2016, 3,8 milliards de dollars en 2017 et 7,1 milliards de dollars en 2018 Il s'agit d'un second anticorps monoclonal visant PD-1. Les indications suivantes ont été autorisées entre 2014 et 2017 : le mélanome métastatique, le cancer du poumon avancé en 2ème ligne exprimant PD-L1, le cancer de la tête et du cou, le lymphome de Hodgkin, le cancer de la vessie et le cancer de l'estomac. Ce produit est en exploration clinique dans d'autres cancers. En octobre 2016, il a été autorisé en première ligne dans le cancer du poumon avancé pour des patients exprimant fortement le marqueur PD-1 (proportion du facteur PD-L1 exprimé à plus de 50 % au niveau tumoral) le traitement était déjà enregistré en 2ème ligne pour des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) métastatique. En mai 2017, Keytruda® a obtenu son enregistrement conditionnel en 1ère ligne (en combinaison avec pemetrexed et carboplatine) dans le NSCLC, quelle que soit l'expression du PD-L1. En août 2018, Keytruda® a été enregistré

dans le NSCLC métastatique non épithélial et en octobre de la même année, il a été enregistré en 1^{ère} ligne du NSCLC, en combinaison avec pemetrexed et carboplatine, quelle que soit l'expression du PD-L1.

Pour sa première année de lancement, Tecentriq® (atezolizumab) a réalisé un chiffre d'affaires de 168 millions de dollars en 2016, il est à 508 millions de dollars en 2017 puis à 765 millions de dollars en 2018. Ce produit, conçu pour cibler la protéine PD-L1 (un ligand de PD-1 agissant sur le même axe des freins des lymphocytes T), a été homologué aux Etats-Unis dans le cancer de la vessie en mai 2016 avec un test compagnon permettant d'identifier les patients PD-L1 positifs (test Ventana PD-L1 -SP142). En octobre 2016, ce produit a été enregistré également dans le traitement du cancer du poumon en 2^{ème} ligne pour des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) métastatique ayant vu leur maladie progresser pendant ou après une chimiothérapie à base de platine, et durant un traitement ciblé approprié en présence d'une tumeur avec mutation du gène EGFR ou ALK. En décembre 2018, Tecentriq® a obtenu son enregistrement en 1^{ère} ligne de traitement du NSCLC métastatique non épithélial en combinaison avec Avastin® et chimiothérapie.

Bavencio® (avelumab (Merck Darmstadt ou EMD Serono en collaboration avec Pfizer -programme Javelin) est un anticorps monoclonal visant la cible anti-PD-L1, cet anticorps est une IgG1, un anticorps cytotoxique. Deux enregistrements ont été obtenu en 2017 : dans le carcinome cellulaire de Merkel (une tumeur agressive de la peau), et dans le cancer de la vessie appelé carcinome urothélial. En 2018, le produit a réalisé un chiffre d'affaires de 69 millions d'euros.

Imfizi® (durvalimab) : AstraZeneca a annoncé publiquement pour son checkpoint inhibiteur MEDI 4736 (durvalimab), une estimation de plus 6 milliards de dollars au pic. C'est un anticorps monoclonal humanisé visant le ligand PD-L1 dont l'enregistrement dans le cancer de la vessie a été obtenu en mai 2017. Son enregistrement dans le cancer du poumon non à petites cellules non résécable chez les patients n'ayant pas progressé après chimio et radiothérapie a été obtenu en février 2018. En 2018, le produit a réalisé un chiffre d'affaires de 62 millions d'euros.

A titre indicatif, parmi les produits dont le chiffre d'affaires 2018 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® / bevacizumab (Roche) : un anti-angiogénique indiqué dans plusieurs cancers (cancer du poumon, sein, ovaire, colon, rein) :

Chiffre d'affaires 2018 : 7 B\$

Herceptin® / trastuzumab (Roche) : une thérapie ciblée sur les mutations HER2 indiqué dans le cancer du sein :

Chiffre d'affaires 2018 : 6,9 B\$

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

Chiffre d'affaires 2018 : 2,1 B\$

Tarceva® / erlotinib (Roche Astellas) : une thérapie ciblée sur les mutations EGFR dans le cancer du poumon

Chiffre d'affaire 2018 : 535 M\$

Yervoy / ipilimumab (BMS) : un checkpoint inhibiteur indiqué dans le mélanome

Chiffre d'affaires 2018 : 1,3B\$

Les prix annoncés pour ces produits sont les suivants :

Aux Etats-Unis, un traitement annuel de Yervoy® est de 120 000\$ par an.

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

Les checkpoints inhibiteurs enregistrés dans le cancer du poumon NSCLC : le nivolumab (Opdivo® - BMS), le pembrolizumab (Keytruda®- Merck &Co), l'atezolizumab (Tecentriq® - Roche), durvalumab (Imfinzi® AstraZeneca) sont tous à un prix annuel de 150 000\$.

En Europe, le prix d'Opdivo® se situe entre 5 000 à 6 000 € par mois (soit environ 72 000 € par an). Le prix d'un traitement pour un homme de 75 kg dépasserait les 7 000 euros par mois pour Keytruda®, le produit de Merck & Co. Ce prix est également celui de Yervoy® dans le mélanome.

Evaluation du marché de Tedopi® dans le cancer du poumon

L'estimation interne de la Société OSE Immunotherapeutics 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 eu 2,09 millions de nouveaux cas dans le monde et 1,8 millions de décès en 2018 (Globocan 2018).

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 même si avec l'arrivée des checkpoint inhibiteurs, ces taux de survie à 5 ans pourraient augmenter.

Les checkpoints inhibiteurs deviennent un traitement standard et sont de plus en plus utilisés dans différentes lignes de traitements précoces à tardives, le positionnement du Tedopi® post checkpoint inhibiteur ne constitue pas une restriction de son marché potentiel. En se concentrant exclusivement sur les patients en échec à un traitement par checkpoint immunitaire PD-1/PD-L1, Tedopi® répond à un très fort besoin médical puisqu'aucun produit n'est enregistré à ce jour dans cette population en échappement immunitaire.

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

Marché des maladies auto-immunes

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'affaires des traitements leaders dans les maladies auto-immunes est le suivant (informations fournies par les sites des firmes pharmaceutiques)

Humira® adalimumab (AbbVie) : 19 milliards de dollars en 2018 en particulier dans la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde.

Remicade® infliximab (Merck et Janssen biotech/ J&J) : 5,3 milliards de dollars en 2018 dans les maladies auto-immunes.

Rituxan® Mabthera® rituximab (Roche) : 6,7 milliards de dollars en 2018 dans le lymphome non hodgkinien, la polyarthrite rhumatoïde, le rejet de greffe.

Enbrel® etanercept (Pfizer, Amgen, Takeda) : près de 7,1 milliards de dollars en 2018 dans la polyarthrite rhumatoïde.

Copaxone® Copolymer 1 (Sanofi- Teva) : près de 4 milliards de dollars dans la sclérose en plaques.

Avonex® interferon beta 1a (Biogen) : près de 3 milliards en 2015 de dollars dans la sclérose en plaques.

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

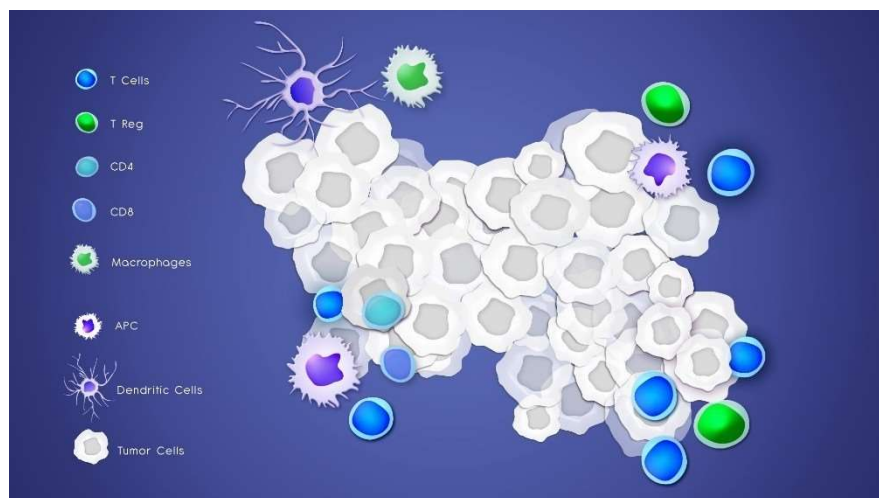
La fin de la protection des brevets princeps est le souvent atteinte pour ces produits de biotechnologie comme Humira®, Enbrel®, Remicade®, Mabthera® et Copaxone®. Les produits génériques sont des produits appelés « biosimilaires » qui doivent disposer d'un dossier complet équivalent au produit d'origine 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.

6.1.2 Modèle d'affaires - Positionnement de la Société

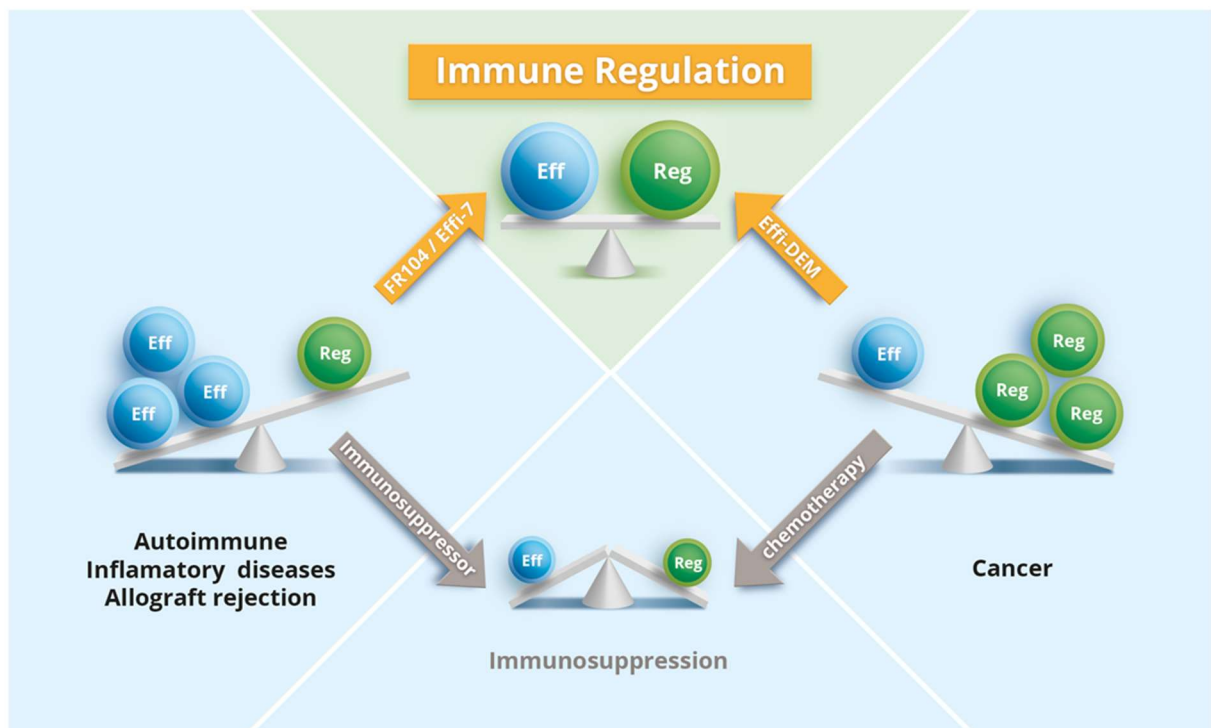
OSE Immunotherapeutics dispose d'un portefeuille de produits d'immunothérapie en clinique de la phase 3 à la phase 1. La Société développe en parallèle ses plateformes technologiques et choisit les candidats les plus innovants pour entrer en développement préclinique puis clinique, seule ou dans le cadre d'un accord de partenariat avec un groupe pharmaceutique. Elle développe des produits activateurs (activation) ou régulateurs (suppression) immunologiques lui permettant d'identifier et de choisir les cibles les plus pertinentes pour réaliser des produits agonistes ou antagonistes utiles en Immuno - Oncologie ou dans les maladies auto immunes.

La Société dispose déjà de plusieurs plateformes scientifiques et technologiques, néoépitopes, agonistes ou antagonistes d'une cible immunologique, idéalement positionnées pour combattre le cancer et les maladies auto-immunes.



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 permettent une restauration des désordres immunitaires. Ils pourront être étudiés seuls ou associés. La Société entend développer un portefeuille de R&D équilibré présentant un profil de risque diversifié car les mécanismes d'action des produits développés sont indépendants les uns des autres.



Etat d'avancement du portefeuille et prochaines étapes :

L'état d'avancement du portefeuille est axé sur ses produits actuels :

Immuno Oncologie

Tedopi® : seul ou en combinaison avec un checkpoint inhibiteur T en immuno-oncologie

L'essai clinique de Phase 3 dans le cancer du poumon, Atalante 1, vise à évaluer les bénéfices du produit chez des patients HLA-A2 positifs en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement après échec d'un checkpoint inhibiteur immunitaire PD-1/PD-L1 versus une chimiothérapie de 2^{ème} ou 3^{ème} ligne (docetaxel ou pemetrexed). Les patients entrant dans cet essai sont atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (le plus fréquent), en stade IIIB invasif ou IV métastatique. Le critère d'évaluation principal est la survie globale.

L'essai est prévu en deux étapes, une première étape incluant globalement environ 100 patients évaluant le pourcentage de patients ayant atteint 12 mois de survie. Les résultats de cette étape sont attendus fin 2019 ou début 2020, en fonction du nombre d'événements dans les patients randomisés dans l'étude. A l'issue de cette analyse, le bénéfice clinique observé du produit et l'évolution de l'état de l'art des traitements du cancer du poumon non à petites cellules détermineront les stratégies d'enregistrement et de partenariat éventuelles du produit, en particulier la poursuite de l'étude Atalante-1 dans sa deuxième étape.

.

L'essai est mené aux Etats-Unis, en Europe et en Israël.

La population des patients « post checkpoint inhibiteur », à laquelle s'adresse l'étude Atalant 1, est aujourd'hui en croissance, les checkpoint inhibiteurs T anti PD-1 et anti PD-(L)1 étant en effet reconnus comme traitement standard, à la fois en maintenance (à un stade plus précoce de la maladie en stade III), en première ligne de traitement au stade IIIB invasif et IV métastatique (à la place ou en combinaison avec des chimiothérapies) ou en deuxième ligne de traitement (après échec d'une première ligne thérapeutique à base de platine).

L'essai clinique de phase 2, TEDOPaM, dans le cancer du pancréas localement avancé ou métastatique vise à évaluer Tedopi® en traitement de maintenance seul ou en combinaison avec l'inhibiteur de point de contrôle Opdivo® (nivolumab) versus un traitement de maintenance par Folfiri (chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile et irinotecan). Il est mené chez des patients HLA-A2 positifs dont la maladie est stable après 4 mois d'une chimiothérapie standard par Folfirinox (chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile, irinotecan et oxaliplatine). L'objectif principal de l'étude est la survie globale.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et le Comité de Protection des Personnes (CPP) ont donné leur autorisation pour démarrer l'essai en novembre 2018. Il est mené sous la promotion du groupe coopérateur en oncologie GERCOR, avec le soutien de Bristol-Myers Squibb pour la fourniture de son inhibiteur de point de contrôle Opdivo® et d'OSE Immunotherapeutics pour la fourniture de son immunothérapie Tedopi® et l'apport d'un soutien financier. L'ouverture des sites cliniques de la Phase 2 est en cours depuis début 2019.

BI 765063 (OSE-172)

En mars 2019, la Société a reçu l'approbation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament en France (ANSM) et l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) en Belgique pour un essai clinique de Phase 1 du produit dans les tumeurs solides avancées. Cet essai est une étude de dose de BI 765063 (OSE-172), administré seul et en combinaison avec un anticorps monoclonal et antagoniste de PD-1 de Boehringer Ingelheim, BI 754091, un inhibiteur de point de contrôle des lymphocytes T. Cet essai vise à évaluer la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et des données préliminaires d'efficacité chez les patients atteints de tumeurs solides avancées.

Avec l'autorisation des deux agences réglementaires, la Société va finaliser l'entrée en clinique du produit dans des centres européens de phase 1 d'excellence en oncologie.

OSE-703 : actuellement en préclinique, poursuite de la collaboration de recherche avec le Memorial Sloan Kettering Center de New York pour évaluer le produit dans les tumeurs solides avec des premiers modèles dans le cancer du poumon non à petites cellules et dans le cancer du mésothéliome. Par ailleurs, le programme de recherche HybridADCC, portant sur le développement d'un test innovant permettant d'explorer et de mesurer la cytotoxicité d'anticorps monoclonaux, sera testée in vitro l'efficacité d'OSE-703 dans d'autres cancers d'intérêt.

BiCKI®, nouvelle plateforme d'inhibiteurs bispécifiques de points de contrôle visant le récepteur PD-1 et d'autres cibles innovantes

La nouvelle plateforme de protéines de fusion bispécifiques a été présentée pour la première fois au *World Immunotherapy Congress à San Diego* le 5 mars 2019. BiCKI® est construite autour d'une ossature centrale anti-PD-1 (OSE-279), nouveau traitement de référence en oncologie, fusionnée à de nouvelles cibles d'immunothérapies, encore non divulguées, à l'exception du premier produit associant l'interleukine-7 (IL-7). La plateforme BiCKI® vise à inhiber les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires clés tout en délivrant simultanément des cytokines capables de moduler les cellules T régulatrices, et/ou d'augmenter les réponses des cellules T épuisées au sein de la tumeur. Elle peut également intégrer d'autres modalités thérapeutiques pour modifier le micro-environnement tumoral en délivrant, par exemple, des signaux de costimulation pour restaurer l'activité des lymphocytes T antitumoraux ou encore rétablir les fonctions phagocytaires et de polarisation des macrophages.

Basée sur une technologie de plateforme d'anticorps bifonctionnels anti-PD-1, BiCKI® est conçue pour élargir le type de patients répondeurs aux immunothérapies. Il s'agit de la deuxième génération d'inhibiteurs PD-(L)1 utilisés pour augmenter l'efficacité antitumorale dans les cancers difficiles à traiter en visant des mécanismes d'échappement immunitaire non exploités.

Maladies Auto-Immunes

FR-104, anticorps monoclonal, antagoniste du CD28

Les résultats positifs de la phase 1 de preuve de concept clinique du FR104, montrant une bonne tolérance et une activité biologique, combinés au profil de tolérance préclinique et aux données d'efficacité de multiples modèles précliniques de maladies inflammatoires et auto-immunes, soutiennent la poursuite du développement clinique du produit. La Société évalue

les meilleures options pour continuer le développement du produit en phase 2 dans les maladies auto-immunes, y compris des opportunités de partenariat mondial.

OSE-127, antagoniste de l'IL-7 récepteur

Depuis fin 2018, OSE-127 est en cours d'essai clinique de phase 1, après l'autorisation octroyée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et du Comité d'Ethique belges en novembre.

L'étude clinique d'escalade de dose de Phase 1, de première administration à l'homme, vise à évaluer la sécurité et la tolérance de doses uniques et répétées d'OSE-127 administrées par voie intraveineuse et sous-cutanée. Cet essai randomisé, en double aveugle contre placebo, prévoit l'inclusion de 63 volontaires sains.

Les objectifs secondaires de l'essai comprennent l'évaluation de la pharmacocinétique, de la pharmacodynamie et de l'immunogénicité pour analyser et comprendre l'absorption et la métabolisation du produit. Par ailleurs, des biomarqueurs exploratoires permettront d'évaluer le potentiel du produit dans le traitement des maladies auto-immunes inflammatoires.

OSE-127 sera développé jusqu'en clinique de phase 2, prévue dans la rectocolite hémorragique, une maladie auto-immune de l'intestin, dans le cadre du consortium EFFIMab (avec des partenaires publics et privés et dont OSE Immunotherapeutics est le chef de file). Le développement après cette phase 2 se poursuivra dans le cadre d'un accord d'option de licence en 2 étapes avec Servier ; en parallèle, Servier prévoit un développement dans la maladie de Sjögren. En février 2019, Servier a validé la première étape de cet accord avec la levée de la première option après la validation d'une étape de développement préalablement définie.

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

6.1.3 Stratégie - création de valeur

La Société a une solide connaissance du développement de produits d'immunologie avec des applications en oncologie ou dans des maladies auto-immunes. Elle bénéficie d'expertises complémentaires et de compétences synergiques en termes de développement et d'enregistrement international. C'est une organisation spécialisée, dirigée par une équipe managériale expérimentée, avec une équipe de recherche de pointe associée à des expertises de développement clinique et pharmaceutique pour le développement, l'industrialisation des programmes et l'enregistrement de produits.

La Société entend poursuivre le développement des produits de son portefeuille par ses propres moyens (quand il s'agit d'un produit avec un statut orphelin ou visant une indication unique) ou à travers des partenariats industriels stratégiques qui peuvent être signés à différents stades du développement de ses produits, en particulier si les produits peuvent être développés dans plusieurs indications. A ce titre, la Société pourrait conclure des partenariats avec d'autres organismes, notamment des laboratoires pharmaceutiques pour le développement, l'enregistrement et la commercialisation de ses médicaments dans certaines zones géographiques.

Deux accords de partenariat stratégiques internationaux sont en place avec deux groupes pharmaceutiques pour mener le développement de deux produits.

Ces objectifs sont créateurs de valeur pour les actionnaires de la Société à court, moyen et long terme. La Société, 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.

- Accord d'option de licence en 2 étapes (conclu en décembre 2016) avec Servier sur **OSE-127** : le développement du produit sera mené par la société jusqu'à la finalisation d'une phase 2 clinique prévue dans la rectocolite hémorragique, une maladie auto-immune de l'intestin ; en parallèle, Servier prévoit un développement dans la maladie de Sjögren. La poursuite du développement après ces essais de phase 2 sera assurée par le partenaire Servier, dans le cadre de son option de licence. En février 2019, Servier a validé la première étape de cet accord avec la levée de la première option après la validation d'une étape de développement préalablement définie. Selon les termes de l'accord de licence, l'exercice de cette première option a déclenché le versement par Servier d'un paiement d'étape de 10 millions d'euros (12 millions d'euros incluant la TVA).
OSE-127 est en cours d'essai clinique de phase 1 chez des volontaires sains.

- Dans le cadre de l'Accord de collaboration et de licence exclusive (conclu en avril 2018) avec Boehringer Ingelheim pour développer conjointement BI 765063 (OSE-172) : Boehringer Ingelheim prendra en charge financièrement le développement du produit dans plusieurs types de cancers, l'enregistrement et la mise sur le marché du produit au plan international. Les agences réglementaires en France et en Belgique ont donné en mars 2019 leur autorisation de démarrer un essai clinique de phase 1 avec BI 765063 (OSE-172) dans les tumeurs solides avancées, essai pour lequel la Société est sponsor.

Un accord limité à un seul pays a été signé pour un troisième produit : Tedopi® :

- Un accord a été signé pour le **Tedopi®** en 2015 avec les laboratoires **RAFA laboratories** et ne concerne que le territoire Israélien où les connaissances et l'expertise immunologique sont grandes.

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 clinique.

A plus long terme, et sous réserve que son portefeuille de produits puisse continuer à se développer grâce à des accords de partenariat, la Société 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 précise de prescripteurs spécialisés et sur un groupe de patients bien identifiés.

De par son engagement fort dans la santé avec des médicaments respectueux de chacun, la Société est particulièrement sensible au développement de toutes les actions contribuant à préserver son écosystème. Pour autant, elle ne dispose pas à ce jour de médicament en fabrication ni a fortiori en commercialisation.

La recherche et le développement sont au cœur de l'activité du Groupe. Pour ces activités (précliniques, cliniques et réglementaires), la Société utilise ses ressources internes et a recours à des partenariats avec des instituts de recherche publics et à des sous-traitants spécialisés. La Société dispose d'un laboratoire de recherche sur son site nantais où sont réalisées par les équipes différentes activités d'optimisation et des études précliniques. Si les dirigeants considèrent que la performance économique ne peut s'envisager sans le développement de la performance sociale, celle-ci ne peut se mesurer au regard des produits de la Société.

Cependant, la maîtrise des risques et des impacts environnementaux est un enjeu clé pour OSE Immunotherapeutics, qui veille au respect des réglementations en vigueur, aux Bonnes pratiques de laboratoire, Bonnes pratiques de fabrication, Bonnes pratiques cliniques. Au-delà des activités médicales et de leurs impacts, la place des hommes et des femmes dans l'entreprise a toujours été un enjeu majeur. À travers la recherche d'équité, le partage des profits ou la diversité, la Société s'emploie à fournir à chaque salarié un travail décent, la réduction des inégalités, un niveau de rémunération équitable, une politique de formation adaptée et une liberté de réaliser son projet personnel en accompagnant le salarié tant dans ses aspirations internes qu'externes à l'entreprise.

6.2 Activités en immuno-oncologie

6.2.1 Technologies et produits en immuno-oncologie

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

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 MHC. 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).

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.

6.2.1.2 Tedopi® immunothérapie T spécifique, le principal produit issu de la technologie Memopi® en immuno-oncologie

Statut orphelin obtenu aux Etats-Unis dans le cancer du poumon /patients HLA-A2 positifs

Tedopi® (OSE-2101) est une combinaison de 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.

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 Etats-Unis dans des cancers à des stades précoces et à des stades avancés métastatiques.

L'application clinique la plus avancée de Tedopi® est une étude de phase 3 mise en place en 2016 en Europe et aux Etats-Unis dans le cancer du poumon « non à petites cellules » (NSCLC) chez des patients HLA-A positif localement avancé (stade IIIB) ou métastatique (stade IV). Cet essai est, en 2018, repositionné dans une population de patients après échec de checkpoint inhibiteurs, après recommandation du comité indépendant de l'essai. Les recrutements, après accord des autorités compétentes sur un amendement du protocole obtenu fin mars 2018, ont repris aux Etats Unis, en Europe et en Israël.

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 dans une population en échec de checkpoint inhibiteurs.

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.

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 (phases 2 et 3).

Deux essais de phase 1 / 2 ont été menés aux Etats-Unis, chez des patients présentant des cancers peu agressifs et exprimant HLA-A2 positivement. L'objectif était de mesurer 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 de quantifier et d'apprécier la réponse T cytotoxique spécifique induite vis-à-vis des épitopes naturels et des épitopes optimisés chimiquement modifiés.

Au total, 24 patients HLA-A2 positifs ont été inclus dans deux essais (10 patients atteints d'un cancer du poumon stade précoce IIB et IIIA et 14 patients atteints d'un cancer du côlon en stade III) dont 16 ont terminé leur traitement de 6 doses sous cutanées à 3 semaines d'intervalle (6 dans le cancer du poumon et 10 dans le cancer du côlon).

Les résultats ont montré que le produit était globalement bien toléré par les patients.

Une réponse immune T cytotoxique positive a été obtenue chez 93 % des patients chez lesquels elle a été mesurée (16 patients qui avaient reçu 6 injections). 8 patients sur 15 ont répondu à plus de 5 épitopes et en moyenne, chaque patient a induit une réponse T cytotoxique contre 4 épitopes.

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). Cette activité effectrice des lymphocytes T a été 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 est également celui 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 :

Une étude de Phase 2 de Tedopi® a été réalisée aux Etats-Unis dans le cancer du poumon « non à petites cellules » (Non-Small Cell Lung Cancer) au stade IIIB invasif ou IV métastatique, chez des patients HLA-A2 positifs, après échec d'au moins une première ligne de traitement. L'étude, menée avait pour objectif d'évaluer la tolérance, l'efficacité (réponse tumorale et survie) et l'immunogénicité T cytotoxique du produit.

Les résultats de cette étude ont montré l'efficacité du traitement, avec une augmentation de la survie associée à une bonne tolérance. La survie médiane des patients traités avec Tedopi® était de 17,3 mois, contre 12 mois pour le groupe contrôle (composé de patients HLA-A2 négatifs).

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.

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 a été suivi uniquement sur les données de survie à un an, l'essai ayant été conçu pour évaluer le taux de survie à un an.

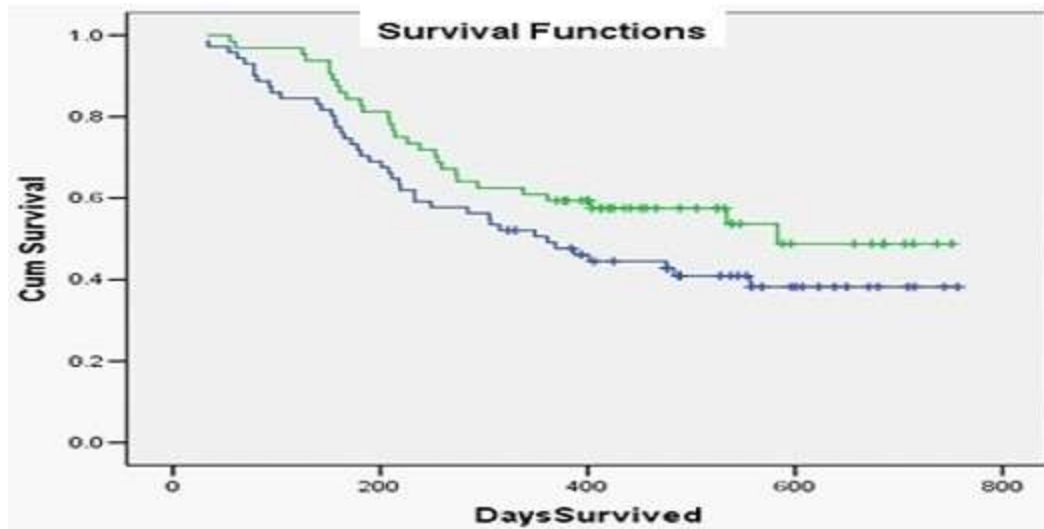
Résultats de Survie

La survie médiane était de 17,3 mois dans le groupe traité par Tedopi® et de 12 mois dans le groupe HLA-A2-négatif non traité par l'immunothérapie (groupe d'observation recevant un traitement standard). Cette médiane de survie de 17 mois 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 2 lignes - patients traités en 3ème ligne, et 92 % ont reçu au moins une chimiothérapie à base de platine).

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. 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). Les taux de survie à 2

ans et à 3 ans pour le groupe recevant l'immunothérapie étaient respectivement de 39 % et 27 %. A 4 ans, le taux de survie à long terme était maintenu pour 25 % des patients (voir courbe).

Figure 1 : Courbe de survie



Vert = HLA-A2+ : Patients traités par Tedopi® (n= 64 - 29 décès)

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

Taux de survie à 1 an : $p = 0.063$

59 % de survie (groupe HLA-A2+ traités)

49 % de survie (groupe HLA-A2-contrôle)

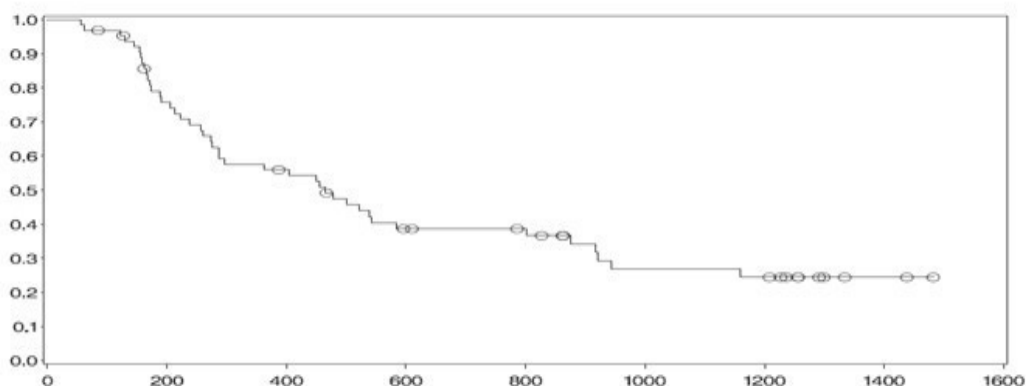
Médiane de survie (jours) : $p = 0.086$:

17,3 mois (groupe HLA-A2+ traités)

12 mois (groupe HLA-A2- 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 :

La stabilisation de la réponse tumorale a été observée pour 89% de la population.

Réponse immune T cytotoxique corrélée à la survie observée :

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 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

Résultats pour des patients à hauts risques

Les patients présentant des métastases cérébrales étaient éligibles à 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 de la survie a été réalisée dans un sous-groupe de 6 patients avec métastases cérébrales (soit 9 % de la population de l'essai), déjà lourdement prétraités par une radiothérapie cérébrale et par 1 à 3 lignes antérieures de chimiothérapie. L'étude de la survie sous traitement par Tedopi® a montré une survie médiane de 13,75 mois avec des extrêmes allant de 7 mois à plus de 41 mois, soit un résultat particulièrement intéressant pour ce groupe habituellement de mauvais pronostic. L'étude de la réponse immunitaire a montré que 5 patients sur 6 ont développé une réponse T cytotoxique à au moins 1 épitope et jusqu'à 5 des épitopes testés inclus dans Tedopi®.

La survie à long terme observée à 4 ans s'accompagne d'un profil de tolérance favorable.

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

(J. Nemunaitis et al, Denver IASLC 2015).

Traitements actuels du cancer du poumon avancé en 2ème ligne thérapeutique et choix du comparateur pour la phase 3

Les traitements enregistrés en 2ème ligne thérapeutique (après échec d'un premier traitement) sont les checkpoints inhibiteurs de type pembrolizumab et nivolumab, le docetaxel et le pemetrexed, deux chimiothérapies (l'erlotinib, une thérapie ciblée pour des patients avec une mutation particulière). La survie médiane est de 5 à 8 mois pour les chimiothérapies 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 2ème ligne et ils sont utilisés en troisième ligne après échec de checkpoint inhibiteurs, ils sont les comparateurs retenus dans l'essai de phase 3 de Tedopi®.

Plus récemment les checkpoints inhibiteurs se sont comparés à ces chimiothérapies. Opdivo® (nivolumab, enregistré en 2015 en 2ème 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 checkpoints inhibiteurs enregistrés depuis 2015 ont également publié une survie médiane qui se situe autour de 9 à 13 mois chez les patients avec un cancer épidermoïde ou non épidermoïde en 2ème 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 ; Keytruda®, pembrolizumab : Garon et al NEJM 2016 in PD-L1 positive patients in second line NSCLC). Tecentriq® (atezolizumab), dans le cadre du congrès annuel de l'European Society of Medical Oncology (ESMO 2016) a montré que la survie médiane des patients sous atezolizumab était de 13,8 mois, soit 4,2 mois de plus que celle des patients recevant une chimiothérapie par le docetaxel (survie globale médiane de 13,8 contre 9,6 mois) indépendamment de leur taux d'expression du biomarqueur PD-L1.

(A Rittmeyer et al, the Lancet 2016; Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial).

L'essai pivot international de phase 3 en cours (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02654587>)

Tedopi® est en cours d'essai clinique de phase 3 international (Etats-Unis, Europe, Israël), essai nommé Atalante 1, dans le cancer du poumon avancé non à petites cellules (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer), en stade IIIB invasif ou IV métastatique, après échec des inhibiteurs de point de contrôle anti-PD-1 et anti-PD-L1. Cet essai vise à évaluer les bénéfices du produit chez des patients HLA-A2 positifs en 2ème ou 3ème ligne de traitement. Le critère d'évaluation principal est la survie globale.

L'essai est prévu en deux étapes, une première étape incluant globalement environ 100 patients avec une analyse des données prévue sur la survie à 12 mois des patients randomisés. Les résultats de cette étape sont attendus fin 2019. A l'issue de cette analyse, le bénéfice clinique observé du produit et l'évolution de l'état de l'art dans cette indication, ainsi que les possibilités éventuelles de partenariat pharmaceutique, détermineront la stratégie clinique d'enregistrement qui sera menée dans une deuxième étape.

L'essai « Atalante 1 » est mené 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 « Georgetown Lombardi Comprehensive Cancer Center », à Washington, aux Etats-Unis.

OSE Immunotherapeutics 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 Immunotherapeutics au chapitre 11).

Autres indications envisagées pour Tedopi® en particulier en combinaison avec un checkpoint inhibiteur dans le cancer du pancréas :

L'essai clinique de phase 2 en cours dans le cancer du pancréas

L'essai clinique de phase 2, TEDOPaM, vise à évaluer Tedopi® en traitement de maintenance seul ou en combinaison avec l'inhibiteur de point de contrôle Opdivo® (nivolumab) versus un traitement de maintenance par Folfiri (chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile et irinotecan) dans le cancer du pancréas localement avancé ou métastatique. Il sera mené chez des patients HLA-A2 positifs dont la maladie est stable après 4 mois d'une chimiothérapie standard par Folfirinox* (chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile, irinotecan et oxaliplatine). L'objectif principal de l'étude est la survie globale.

* *FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer; Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. Folfirinox versus Gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1817-25*

L'étude TEDOPaM est menée en France par le groupe coopérateur en oncologie GERCOR qui en assure la promotion dans le cadre de l'intergroupe PRODIGE (intergroupe rassemblant les réseaux investigateurs de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) du groupe digestif d'Unicancer et du GERCOR).

Traitements actuels du cancer du pancréas

L'incidence de l'adénocarcinome canalaire pancréatique est en régulière augmentation dans les pays occidentaux et devrait devenir la 2ème cause de mortalité par cancer en 2020 (Rahib L et al: Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer Res 2014). Le pronostic de cette maladie reste très mauvais avec une survie à 5 ans inférieure à 5 %. Au pronostic, la plupart des patients ont des métastases (50 %) ou un cancer localement avancé (un tiers). En cas de maladie résectable, la résection chirurgicale suivie par une chimiothérapie adjuvante permettent de traiter une minorité de patients, une récurrence apparaissant dans la période de suivi dans plus de 80 % des cas.

Le traitement standard de l'adénocarcinome pancréatique métastatique est resté la gemcitabine en monothérapie pendant près de 15 ans. Pendant plus de 10 ans, des dizaines d'essais cliniques randomisés de Phase 3 ont évalué des combinaisons de cytotoxiques ou de cytotoxiques avec des thérapies ciblées sans réussir à démontrer une supériorité de ces traitements versus gemcitabine seule. Depuis 2011, des traitements par folforinox (Conroy T et al: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011) puis par nab-paclitaxel + gemcitabine ont démontré leur supériorité versus gemcitabine seule en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale. Les taux de survie sans progression à 6, 12 et 18 mois étaient respectivement de 52.8 %, 12.1 % et 3.3 % dans le groupe folforinox.

Les résultats préliminaires de vaccins thérapeutiques ciblant directement des antigènes tumoraux (télomérase, protéines KRAS ou mésothéline) et GVAX (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor - sécrétant des cellules tumorales pancréatiques allogéniques) ont montré une activité clinique modérée et un bon profil de tolérance [Middleton G et al. Gemcitabine and capecitabine with or without telomerase peptide vaccine GV1001 in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer (TeloVac): an open-label, randomized, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; Le DT et al. A live-attenuated *Listeria* vaccine (ANZ-100) and a live-attenuated vaccine expressing mesothelin (CRS-207) for advanced cancers: phase I studies of safety and immune induction. Clin Cancer Res 2012). Le DT et al. Safety and survival with GVAX pancreas prime and *Listeria Monocytogenes*-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2015]

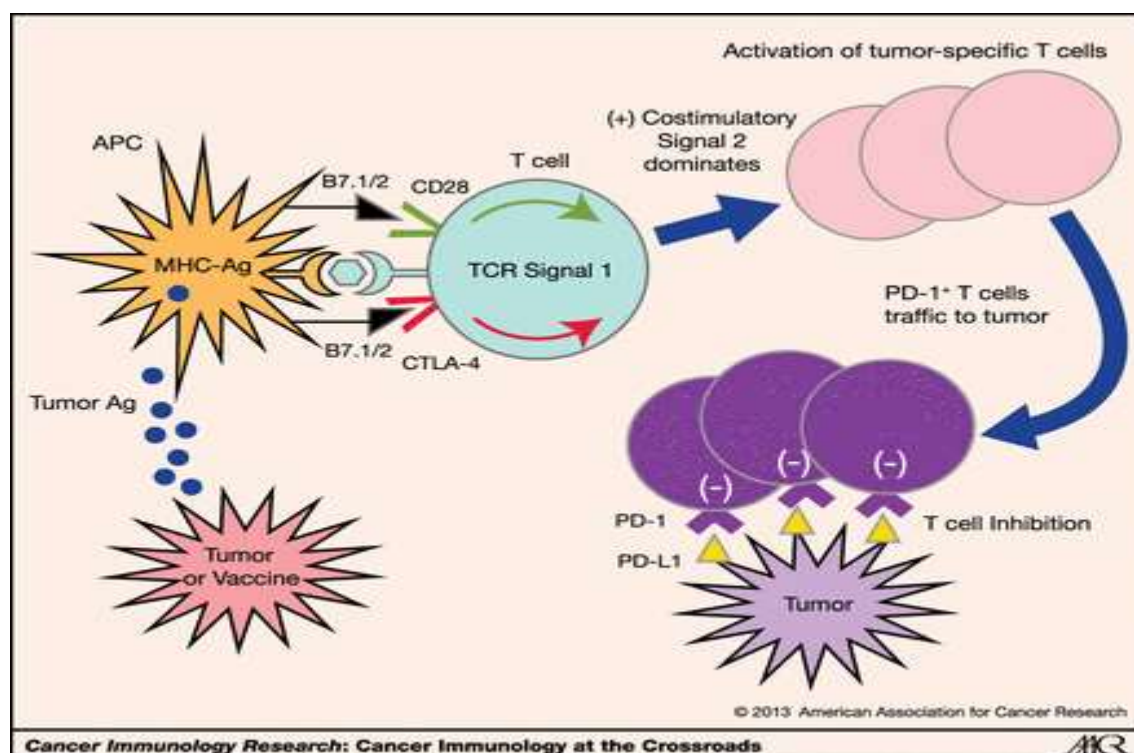
L'adénocarcinome pancréatique est associé à un nombre important de néoantigènes qui justifient le recours à l'immunothérapie. Les résultats plutôt modérés rapportés avec les checkpoints inhibiteurs ou les vaccins thérapeutiques utilisés seuls, dans ce type de cancer peuvent s'expliquer par le rôle pivot du micro-environnement tumoral, le stroma, dans le développement et la progression de ce type de cancer. Un stroma fibreux dense associé à un adénocarcinome pancréatique forme une double barrière, physique et chimique, impliquée dans l'immunosuppression. Pour inverser cette immunosuppression, l'induction d'une chimiothérapie représente une option intéressante. Les cytotoxiques peuvent réduire la charge tumorale et activer le système immunitaire par la destruction des cellules cancéreuses. L'activation de néoantigènes tumoraux et de cytokines pro-inflammatoires est également une voie prometteuse pour réveiller les défenses immunitaires.

Rationnel pour utiliser Tedopi® en combinaison avec un checkpoint inhibiteur.

Le blocage des checkpoints inhibiteurs est l'approche la plus avancée de l'immunothérapie des cancers pour activer l'immunité anti-tumorale avec deux produits enregistrés par exemple dans le cancer du poumon (NSCLC) ou 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, de temps de survie sans progression, de qualité de vie, de 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 le blocage des mécanismes suppresseurs. Par conséquent, il y a un fort rationnel pour combiner des « vaccins thérapeutiques agissant spécifiquement sur les T » action d'activation spécifique des lymphocytes T, avec des checkpoints inhibiteurs non spécifiques levant un frein des lymphocytes T.

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 (MHC en anglais) (les récepteurs du MHC sont essentiels lorsqu'ils s'associent aux peptides sous forme d'épitopes ou de néoépitopes, pour pouvoir déclencher une réponse des lymphocytes T). Les cellules cancéreuses utilisent également l'expression de molécules inhibitrices de cellules T sur lesquels agissent les checkpoints inhibiteurs comme certains membres de la famille de molécules appelées B7, on retrouve PD-L1 ligand de PD-1 (également 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 déjà expliqué dans le cancer du pancréas (Le D.T. et al , 2013) , mais aussi dans le cancer de la prostate [Jochems C. et al , 2014] et le mélanome [Hodi F.S. et al , 2010] .



Les rôles distincts des points de contrôle 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 : c'est le premier signal d'activation spécifique des lymphocytes T, il se fait via l'épitope présenté par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH/ MHC en anglais) au récepteur du lymphocyte 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.

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.

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 ou enregistrés dans de multiples indications cliniques visent CTLA4, PD-1, PD-L1 tous exprimés sur les lymphocytes T. L'axe PD-1/ PD-L1 est la principale cible des checkpoints inhibiteurs agissant sur les freins des lymphocytes dans le micro-environnement tumoral.

Cependant il existe un échappement immunologique initial important à ces biothérapies (taux de réponse limité à un nombre restreint de patients naïfs exprimant le marqueur PD-L1). Pour les patients qui ont répondu, un échappement immunologique secondaire (après une réponse initiale au traitement) est devenu un problème émergent. La combinaison de traitements agissant sur plusieurs cibles est l'une des voies pour combattre cet échappement et surmonter la résistance immunitaire, mais ces combinaisons doivent assurer une sécurité et des intolérances gérables. Les éléments en faveur de ce type de combinaisons sont multiples :

- Une forte expression de HLA et de CD8 au niveau de la tumeur est un bon facteur de bon pronostic (Brown SD et al ; Genome Research 2014) ;
- L'augmentation de l'IFN- γ dans les cellules tumorales liée à l'effet de vaccins thérapeutiques ou de néoépitopes, facilite la reconnaissance immunitaire avec une augmentation des récepteurs du complexe majeur d'histocompatibilité ou MHC-I), Celle-ci est observée en parallèle avec l'expression accrue du marqueur PD-L1 (Grega I et al ; Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2014) ;
- Des néoantigènes tumoraux fortement présents un niveau tumoral sont associés à une survie globale plus longue (N McGranahan et al, Science 2016 - Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade).

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 myéloïde (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.

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

- 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.
- 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.
- 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, Baudelet 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.
- 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.
- Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh 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, Luncford 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.
- 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.
- Howlader 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, , based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015

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.

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>.

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.

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.

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.

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

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).

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)

Rizvi NA, Garon E, Leigh 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)

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.

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)

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

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 recombinate 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/mdl347.

Yadav M. et al, Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing. Nature vol 515, Nov 20 14

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 BI 765063 (OSE-172), Checkpoint inhibiteur myéloïde 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 checkpoints 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, Myeloid-Derived Suppressor Cells) 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 appelées TAM (Tumour Associated Macrophages) 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 2ème génération d'checkpoints inhibiteurs peut voir le jour en agissant sur ces nouvelles cibles cellulaires immunitaires suppressives.

La cible : OSE Immunotherapeutics a identifié la cible SIRP-alpha (Signal Regulatory Protein alpha) comme un point de contrôle majeur des cellules myéloïdes. La Société a mis au point un anticorps antagoniste sélectif de SIRP-alpha, le checkpoint inhibiteur BI 765063 (OSE-172), transformant le microenvironnement tumoral du fait d'un blocage des cellules suppressives et d'une activation des cellules effectrices antitumorales.

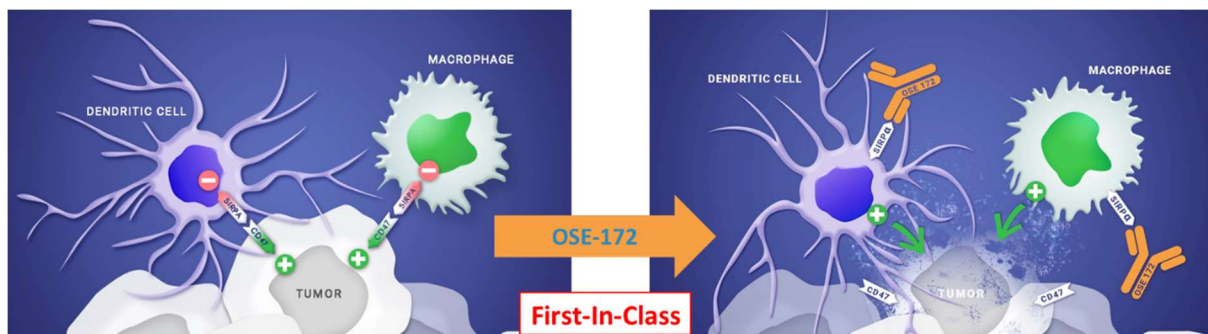
L'optimisation réalisée sur ce produit fait l'objet de trois familles de brevets déposées par la Société, dont le premier a été publié le 24 avril 2016.

Mécanisme d'action :

BI 765063 (OSE-172) 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).

BI 765063 (OSE-172) bloque SIRP-alpha un récepteur fortement exprimé par les cellules myéloïdes et les cellules macrophagiques suppressives. BI 765063 (OSE-172) 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 associés à la tumeur et des cellules myéloïdes suppressives « MDSC » pour bloquer ces cellules à mauvais pronostic et les transformer en cellules effectrices 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 lorsque BI 765063 (OSE-172) est utilisé

OSE Immunotherapeutics

Exercice clos le 31 décembre 2018

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 BI 765063 (OSE-172), qui avaient développé une immunisation anti-tumorale. Le traitement par BI 765063 (OSE-172) en monothérapie et en combinaison avec d'autres traitements d'immunothérapie induit une action anti-tumorale puissante et durable.

Les principaux résultats précliniques de BI 765063 (OSE-172) ont été présentés lors de congrès internationaux sous forme de posters et de présentations orales (1-5) et ont montré que ce checkpoint inhibiteur :

Transforme le microenvironnement tumoral immunosuppresseur in vivo et diminue la croissance tumorale dans un modèle de cancer du sein triple négatif ;

Freine la dissémination des métastases dans un modèle de cancer du sein triple négatif ;

En association avec un anticorps anti-PD-1/PD-L1, synergie sur la survie dans le carcinome hépatocellulaire (CHC), ce qui renforce le rationnel en faveur d'un traitement en combinaison ;

En combinaison avec d'autres immunothérapies, BI 765063 (OSE-172) induit une forte réponse immunitaire T mémoire anti-tumorale, protégeant contre un rechallenge tumoral.

Modifie les cellules myéloïdes suppressives provenant d'ascites de cancers ovariens pour les rendre stimulatrices ;

BI 765063 (OSE-172) se lie sélectivement à SIRP-alpha, et non à SIRP-gamma, un récepteur de costimulation nécessaire à la réponse des cellules T humaines.

(1) Dual targeting of adaptive and innate checkpoints induces potent memory anti-tumor response, Gauttier V. et al., EACR poster 2016

2) Selective targeting of the SIRPα immune checkpoints, but not CD47, controls the polarization of macrophages, Gauttier V. et al., EACR poster 2016

(3) Control of immune tolerance by the SIRPα-CD47 pathway and Myeloid-Derived Suppressor Cells, Poirier N. et al., EACR poster ICI 2016

(4) Selective Targeting of the SIRP-α Immune Checkpoints to Dampen Suppression By Myeloid-Derived Suppressor Cells And Control Polarization Of Human Macrophages, Vanhove B et al 2016.

(5) Selective targeting of SIRP alpha induces potent memory anti-tumor immune responses without presenting haematological toxicity, Gauttier V et al., AACR poster 2017

Les maladies pour lesquelles BI 765063 (OSE-172) 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-1β, TGFβ). 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).

La Société a reçu l'autorisation des agences de santé (France et Belgique) en mars 2019 pour démarrer un essai clinique de Phase 1 du produit dans les tumeurs solides avancées. Cet essai est une étude de dose de BI 765063 (OSE-172), administré seul ou en combinaison avec un anticorps monoclonal et antagoniste de PD-1 de Boehringer Ingelheim, BI 754091, un inhibiteur de point de contrôle des lymphocytes T. Cet essai vise à évaluer la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et des données préliminaires d'efficacité chez les patients atteints de tumeurs solides avancées.

Avec l'autorisation des deux agences réglementaires, la Société va finaliser l'entrée en clinique du produit dans des centres européens de phase 1 d'excellence en oncologie.

6.2.2 Pathologies ciblées et traitements en immuno-oncologie

Les cancers visés et leurs principaux traitements

OSE Immunotherapeutics

Exercice clos le 31 décembre 2018

Le cancer du poumon

- *Epidémiologie*

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.

2,09 M de nouveaux cas (incidence) par an sont recensés dans le monde (11,6 % du total des nouveaux cancers) et 1,8 M de décès (mortalité) en 2018 (18,4% du total). Le ratio global de la mortalité sur l'incidence est élevé à 0.86 (sources Globocan 2018).

Aux Etats-Unis, en 2018, l'incidence du cancer du poumon était de 234 687 patients par an avec 152 424 décès (Globocan 2018).

En Europe sur 28 pays, en 2018 l'incidence était de 470 039 patients avec 387 913 décès.

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 du marqueur 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 en pleine évolution*

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 le cancer 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 checkpoints inhibiteurs 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 3 et 4 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 angiokinasas 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 Société 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 hémorragique 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 des 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 épidermoïde, et du docetaxel chez les autres patients.

Le Keytruda® est le premier checkpoint inhibiteur enregistré en première ligne après une supériorité établie par rapport à la chimiothérapie pour les patients exprimant fortement le marqueur PD-L1 (environ 25 % des patients NSCLC en stade invasif ou métastatique exprimant le marqueur PD-L1 > 50% au niveau tumoral). Il est également enregistré en première ligne en combinaison avec la chimiothérapie pour tout type de patients, indépendamment du niveau de leur marqueur PD-L1.

Le Tecentriq® est désormais enregistré en première ligne, en combinaison avec Avastin® et une chimiothérapie.

Une 2ème ligne de traitement sera proposée en cas d'intolérance ou de progression de la maladie (s'il n'y a pas de mutation ou d'anomalie moléculaire de type EGFR ou ALK accessible à une thérapie ciblée).

Les traitements enregistrés après une première ligne, se raréfient et 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).

Quatre traitements de type checkpoint inhibiteur produisant une activation non spécifique des lymphocytes T cytotoxiques en levant les freins sont maintenant enregistrés en 2ème ligne : le nivolumab (Opdivo® BMS) enregistré dans les cancers épidermoïdes et les cancers non épidermoïdes en progression en 2ème ligne de traitement, le pembrolizumab (Keytruda® Merck) enregistré en 2ème 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, atezolizumab (Tecentriq®), enregistré dans les cancers épidermoïdes

et non épidermoïdes chez les patients exprimant PD-L1 et durvalumab (Imfinzi®), enregistré en 2^{ème} ligne dans les tumeurs non résecables chez les patients ayant progressé après chimiothérapie et radiothérapie, cible la voie de signalisation PD-1/PD-L1. La survie pour ces nouveaux traitements checkpoints inhibiteurs agissant sur l'axe PD-1/ PD-L1 est supérieure à la chimiothérapie de plus de 3 à 4 mois et cette survie est observée en médiane entre 9 et 13 mois pour les 4 traitements checkpoints inhibiteurs.

En 3^{ème} 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, en particulier après échec aux checkpoints inhibiteurs.

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 d'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 depuis 2014 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).

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).

Médicament	Cible	Indication	Enregistrement
Opdivo® (nivolumab, BMS) Anticorps monoclonal	PD-1	Mélanome avancé	2014
		Cancer du poumon métastatique non à petites cellules (NSCLC) de nature épidermoïde (avec histologie particulière représentant environ 25% des cancers NSCLC) et de nature non épidermoïde.	2015
		Cancer du rein métastatique après échec à un traitement anti-angiogénique	2015
		Lymphome de Hodgkin en rechute à une greffe de moelle osseuse	2016
		Cancer tête et cou en récurrence ou métastatique	2016
		Cancer de la vessie métastatique ou localement avancé	2017

		Cancer colorectal métastatique (MSI-H ou dMMR) en progression après traitement par fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotecan.	2017
		Carcinome Hépatocellulaire suite à un traitement par sorafénib	2017
Keytruda® (pembrolizumab, Merck & Co. Inc.) Anticorps monoclonal	PD-1	Mélanome avancé ou non résectable	2014
		Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) avancé.	2015
		Cancer de la tête et du cou épidermoïde, en rechute ou métastatique	2016
		Lymphome de Hodgkin	2017
		Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) métastatique en 1ère ligne de traitement, en combinaison avec pemetrexed et carboplatine, quelle que soit l'expression de PD-L1) – enregistrement conditionnel	2017
		Cancer de la vessie (carcinome urothélial) métastatique ou localement avancé	2017
		Cancer de la jonction oesogastrique-Cancer de l'estomac métastatique ou en rechute	2017
		Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) métastatique non épithélial	2018
		Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) métastatique en 1ère ligne de traitement, en combinaison avec pemetrexed et carboplatine, quelle que soit l'expression de PD-L1)	2018
Tecentriq® (atezolizumab, Roche) Anticorps monoclonal	PD-L1	Cancer de la vessie (carcinome urothélial)	2016
		Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) métastatique après progression pendant ou après une chimiothérapie à base de platine, et durant un traitement ciblé approprié en présence d'une tumeur avec mutation du gène EGFR ou ALK.	2017
		Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) métastatique non épithélial, en combinaison avec Avastin® et une chimiothérapie.	2018
Imfizi® (durvalumab, Medimmune-AstraZeneca)	PD-L1	Cancer de la vessie métastatique	2017
		Cancer du poumon non à petites cellules non résectable (chez les patients n'ayant pas progressé après chimio et radiothérapie)	2018
		Le durvalumab est également en développement dans différents cancers seul ou associé.	

Bavencio® (avelumab, Merck KGA/EMD Serono)	PD-L1	Cancers à cellules de Merkel (tumeur agressive de la peau) Cancer de la vessie (carcinome urothélial) Une phase 3 est en cours, 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 750 patients.	2017
Yervoy® (ipilimumab, BMS) Anticorps monoclonal	CTLA4	Mélanome au stade avancé	2011
		Cancer du rein, en combinaison avec nivolumab	2018

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. Malgré l'hétérogénéité des essais à visée vaccinale antitumorale dans le cancer du poumon, une méta-analyse récente conduite en 2016 conclut à un effet positif sur la survie et le temps sans progression (Dammeijer F et al ; JCO 2016 Efficacy of Tumor Vaccines and Cellular Immunotherapies in Non-Small-Cell Lung Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis).

Tedopi® dans le cancer du poumon NSCLC se positionne dans l'immunothérapie T cytotoxique spécifique, après progression de la tumeur sous checkpoint inhibiteur PD-1 ou PD-L1, 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 en réponse au besoin médical d'une population spécifique, sans option thérapeutique validée à ce jour.

Les combinaisons thérapeutiques avec les checkpoints inhibiteurs 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 :

Checkpoints inhibiteurs à action T non spécifique

Les points de contrôle ou checkpoints immunitaires réglementent 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, depuis 2011, à la mise sur le marché de plusieurs checkpoints inhibiteurs (voir tableau « Concurrence et produits en immuno-oncologie »).

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 2ème 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, le cancer du poumon avancé (en 2ème ligne en 1ère ligne en combinaison avec pemetrexed et carboplatine), le cancer du poumon métastatique (en 1ère ligne de traitement, en combinaison avec pemetrexed et carboplatine, quelle que soit l'expression de PD-L1), le cancer de la vessie (carcinome urothélial), le cancer de la tête et du cou épidermoïde, et le cancer de la jonction œsogastrique/estomac, 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) avec des résultats négatifs en 2018, 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), checkpoint inhibiteur agissant sur PD-1 enregistré dans le mélanome, le cancer du poumon (cancer de type épidermoïde), le cancer du rein métastatique, de la tête et du cou en récurrence ou métastatique, le lymphome de Hodgkin en rechute à une greffe de moelle osseuse, le cancer de la vessie métastatique, le cancer colorectal métastatique et le carcinome hépatocellulaire, est également associé en développement clinique à titre d'exemple, avec de nombreuses autres thérapies :

ALT-803 IL-15 superagoniste/ IL-15Rα-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) Epacadostat 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

OSE Immunotherapeutics

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 mais résultat négatif obtenu dans les tumeurs solides en 2017). La signature en avril 2015 d'un accord important avec le laboratoire britannique Astra Zeneca accélère le développement de son 2ème 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 en essai de phase 1 /2 dans le cancer de la tête et du cou. Il est 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- β 2 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.

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 tient le devant de la scène dans les congrès internationaux d'oncologie américains et européens de 2018, et des checkpoints inhibiteurs T sont maintenant enregistrés dans plusieurs cancers différents. Des résultats présentés pour les checkpoints inhibiteurs ont montré une efficacité face à la chimiothérapie chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules avancés. 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 faudra mieux identifier les patients répondeurs et mieux comprendre les combinaisons à venir et les raisons d'un échappement ou d'une résistance primaire à ces traitements.

6.3 Activités dans les maladies auto-immunes et la transplantation

6.3.1 Technologies et produits dans les maladies auto-immunes et la transplantation

6.3.1.1 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 (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-terminale 2). Le produit ainsi pégylé induit un taux sanguin stable dans le temps, du fait de cette modification chimique.

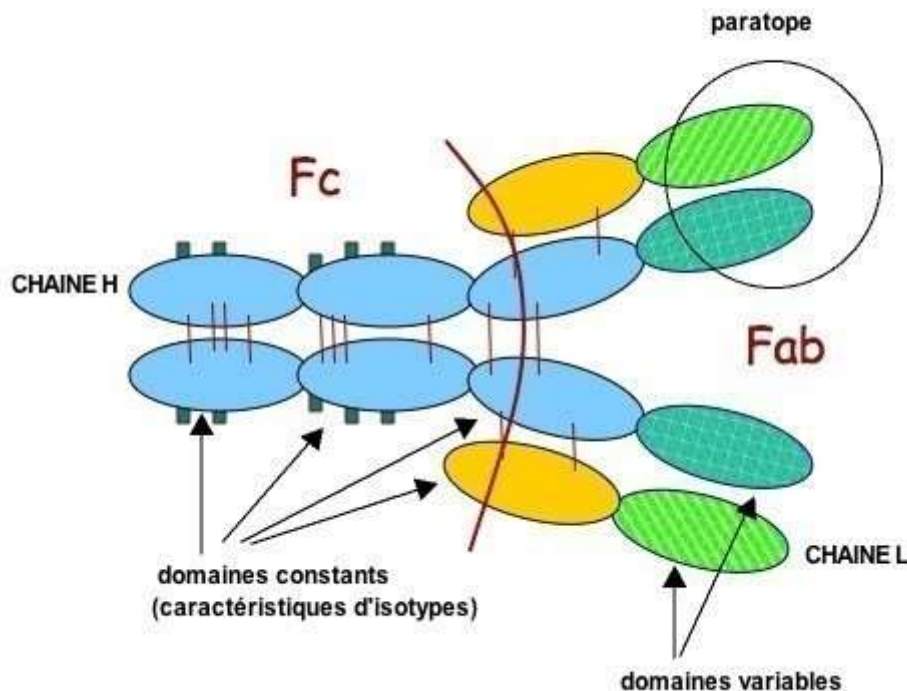


Schéma général descriptif d'un anticorps avec un fragment Fc et deux fragments Fab

Résultats cliniques et prochaines étapes

Un premier essai de Phase 1 avec FR104 a montré des résultats cliniques positifs. Le profil de tolérance clinique et biologique de ce nouveau produit s'est avéré très satisfaisant chez 64 volontaires sains recevant des doses croissantes du produit, en administration unique ou répétée. Par ailleurs, les premières données d'activité clinique réalisées dans cet essai, en utilisant un test au KLH, ont montré clairement une inhibition de la réponse anticorps contre le KLH et ceci de façon dose dépendante.

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.

Janssen Biotech a mené le développement du FR104 jusqu'en phase 1 clinique dans le cadre d'un accord de licence exclusif jusqu'au 31 décembre 2018. A cette date, la Société a repris les droits mondiaux du produit auprès de Janssen Biotech dont la décision de rendre le programme à OSE Immunotherapeutics a été motivée par une révision interne de sa stratégie et une priorisation de son portefeuille de produits.

Les résultats positifs de la phase 1 de preuve de concept clinique du FR104, combinés au profil de tolérance préclinique et aux données d'efficacité de multiples modèles précliniques de maladies inflammatoires et auto-immunes, soutiennent la poursuite du développement clinique du produit. La Société évalue les meilleures options pour continuer le développement du produit en phase 2 dans les maladies auto-immunes, y compris des opportunités de partenariat mondial.

Mécanisme d'action établi in vitro

- FR104 inhibe sélectivement les interactions CD28-CD80/86 et celles du CD28-CD275

OSE Immunotherapeutics

Exercice clos le 31 décembre 2018

- 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 coeur 3-5, de foie 6 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 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 Soc Nephrol* 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
17. Poirier N et al- 2016 *The Journal of Immunology - First-in-Human Study in Healthy Subjects with FR104, a Pegylated Monoclonal Antibody Fragment Antagonist of CD28* ».

6.3.1.2 OSE-127, 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 : OSE-127 est un anticorps monoclonal humanisé contre CD127, la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-7 (IL-7R). OSE-127 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.

OSE-127 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 ou rectocolite hémorragique, une maladie inflammatoire de l'intestin où les lymphocytes T ont un rôle délétère détruisant la muqueuse du colon).

En décembre 2016, OSE-127 a fait l'objet d'une option de licence accordée à Servier pour le développement et la commercialisation du produit. Cette option de licence en 2 étapes permettra de développer le produit jusqu'à la finalisation d'une phase 2 clinique prévue dans la rectocolite hémorragique, une maladie auto-immune de l'intestin, en parallèle les laboratoires Servier prévoient le développement en phase 2 de ce produit dans la maladie de Sjögren. Ce développement clinique est actuellement mené dans le cadre du consortium EFFIMab, financé par Bpifrance, dont OSE Immunotherapeutics est le chef de file et qui inclut des partenaires publics et privés. La poursuite du développement après cette phase 2 sera assurée complètement par Servier.

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

OSE-127 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, (Powell, N. et al 2012 ; Yamazaki, M. et al 2003), le diabète de type 1, la sclérose en plaques, la polyarthrite rhumatoïde.

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 en collaboration avec Effimune en 2014.

OSE-127 en clinique de phase 1

OSE-127 est entré en phase clinique en novembre 2018, après l'approbation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et du Comité d'Ethique belges. Les premières administrations d'OSE-127 ont été réalisées dès décembre 2018 chez les volontaires sains inclus dans l'essai clinique de Phase 1.

L'étude clinique d'escalade de dose de Phase 1, de première administration à l'homme, vise à évaluer la sécurité et la tolérance de doses uniques et répétées d'OSE-127 administrées par voie intraveineuse et sous-cutanée. Cet essai randomisé, en double aveugle contre placebo, prévoit l'inclusion de 63 volontaires sains.

Les objectifs secondaires de l'essai comprennent l'évaluation de la pharmacocinétique, de la pharmacodynamie et de l'immunogénicité pour analyser et comprendre l'absorption et la métabolisation du produit. Par ailleurs, des biomarqueurs exploratoires permettront d'évaluer le potentiel du produit dans le traitement des maladies auto-immunes inflammatoires.

Produits en développement dans le domaine direct d'OSE-127 :

OSE-127 : 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 OSE-127

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). IL-7 receptor blockade prevents intestinal human T cells infiltration by modulation of α 4- β 7 integrin expression” N. Poirier et al- FOCIS 2016
23. IL-7 receptor blockade prevents intestinal human T cells infiltration by modulation of α 4- β 7 integrin expression; L. Belarif, V. Daguin, N. Poirier, G. Blancho, B. Vanhove
24. “IL-7 pathway controls human T cell homing to the gut and culminates in inflammatory bowel disease mucosa”; L. Belarif, L. Kermarec, V. Daguin, C. Mary, R. Dange, A. Kucik, T. MacDonald, G. Blancho, P. Naveilhan, B. Vanhove, N. Poirier

6.3.2 Pathologies ciblées et traitements dans les maladies auto-immunes et la transplantation

6.3.2.1 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
Sclérodémie
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 recto-colite 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 = sécualines), 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 mycophénolatémofétil (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 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

OSE Immunotherapeutics

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 2ème semaine.

Léflunomide (Arava®) :

C'est un immunosuppresseur qui inhibe la synthèse de novo des pyrimidines en inhibant le dihydro-orotate déshydrogénase. 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 auto-immunes, 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 TNFα. Le TNFα 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 TNFα. 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 TNFα.

- 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.

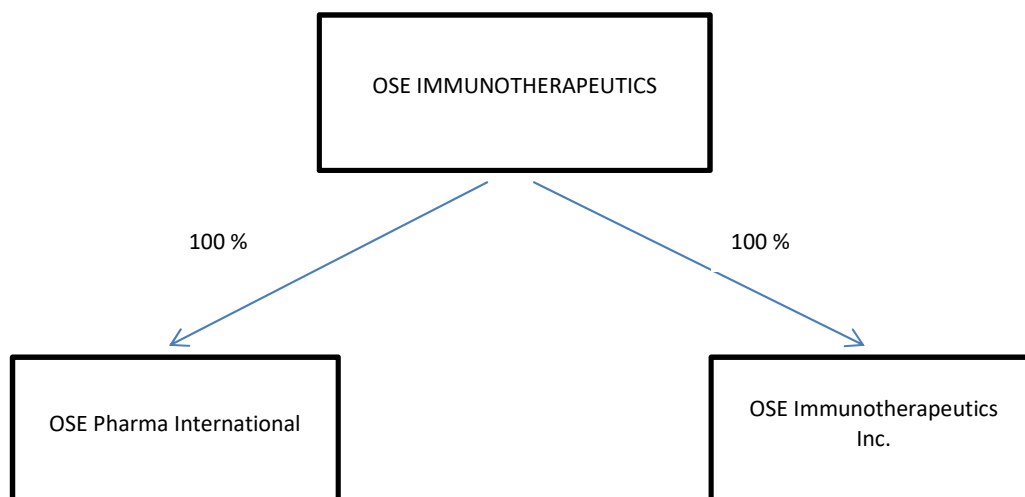
Les risques associés :

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 cœliaque (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.

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 :



7.2 Filiales et participations

- OPI

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 euro et enregistre un bénéfice net de 17 218 francs suisses sur l'exercice 2018.

Au 31 décembre 2018, le montant de ses capitaux propres s'élève à 2 919 francs suisses.

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).

- **OSE Immunotherapeutics Inc.**

Le Conseil d'administration a autorisé, le 28 mars 2017, la création d'une filiale aux Etats-Unis détenue à 100% par la Société, afin de servir de point d'appui dans le cadre d'une collaboration scientifique internationale. Une présence sur le sol américain se justifie également compte tenu des développements actuels et futurs de Tedopi aux Etats-Unis (recrutement, partenariat, licence, etc.).

Cette filiale, dénommée OSE Immunotherapeutics Inc., a été créée dans l'état du Delaware, et est dirigée par Alexis Peyroles en qualité de CEO.

8 Propriétés immobilières et équipements

8.1 Propriétés immobilières

La Société loue son siège social situé 22 Boulevard Benoni Goullin 44200 Nantes.

Ses bureaux à Paris sont situés au 100-102 avenue de Suffren, Paris (15^{ème}).

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

Adresse	Surface	Loyer annuel	Bailleurs	Type bail	Date de début	Echéance
100-102 avenue de Suffren, Paris (15 ^{ème})	291 mètres carrés	146 270 euros	CNDSSTI	9 ans renouvelable	Février 2019	Février 2028
22 Boulevard Benoni Goullin 44200 Nantes	723 mètres carrés	97 644 euros hors charge	Nantes Métropole	6 ans renouvelable	15 mars 2018	14 mars 2024
22 Boulevard Benoni Goullin 44200 Nantes	249 mètres carrés	33 660 euros hors charge	Nantes Métropole	6 ans renouvelable	31 mars 2019	30 mars 2025

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.

La Société OSE Immunotherapeutics Inc. ne dispose pas de locaux propres et n'est partie à aucun contrat de bail. Elle est domiciliée 185 Alewife Brook Parkway, #410, Cambridge, MA 02138, Etats-Unis.

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.

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 2017 et le 31 décembre 2018. 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 2017 et 2018 figurant au paragraphe 20.1 du présent Document de Référence.

9.1 Situation financière

ACTIF	Note	31/12/2018	31/12/2017
ACTIFS NON COURANTS			
Frais de R&D acquis	1.1	52 600	52 600
Immobilisations corporelles	1.2	904	429
Actifs financiers	1.3	103	77
Actifs d'impôts différés	10.1	272	261
<i>TOTAL ACTIFS NON COURANTS</i>		53 879	53 367
ACTIFS COURANTS			
Créances clients et comptes rattachés	2.2	2 253	127
Autres actifs courants	2.3	3 834	5 715
Actifs d'impôts exigibles	2.3	4 504	5 615
Actifs financiers courants	2.1	2 861	2 882
Trésorerie et équivalent de trésorerie	2.1	9 573	9 646
<i>TOTAL ACTIFS COURANTS</i>		23 024	23 986
TOTAL ACTIF		76 903	77 353

PASSIF		31/12/2018	31/12/2017
CAPITAUX PROPRES			
Capital social	4.1	2 963	2 898
Primes d'émission	4.1	21 708	21 743
Prime de fusion	4.1	26 827	26 855
Titres en auto-contrôle	4.4	(168)	(191)
Réserves et report à nouveau		4 934	14 644
Résultat consolidé		5 490	(10 503)
TOTAL CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS		61 754	55 446
PASSIFS NON COURANTS			
Dettes financières - part non courante	3, 5	3 832	4 296
Passifs d'impôts différés	10.2	2 010	2 866
Provisions non courantes	7	233	247
TOTAL PASSIFS NON COURANTS		6 074	7 410
PASSIFS COURANTS			
Dettes financières - part courante	3, 5	628	589
Fournisseurs et comptes rattachés	3, 6.1	6 555	8 776
Passifs d'impôts exigibles	3, 6.2	86	1
Dettes fiscales et sociales	3, 6.2	1 231	1 060
Autres dettes	3, 6.3	575	4 071
TOTAL PASSIFS COURANTS		9 075	14 497
TOTAL CAPITAUX PROPRES ET PASSIF		76 903	77 353

9.2 Résultat d'exploitation

9.2.1 Principaux facteurs ayant une incidence sur les résultats

En date du 3 avril 2018, la Société a conclu avec Boehringer Ingelheim International GmbH, laboratoire pharmaceutique international indépendant, un accord mondial de collaboration et de licence exclusive pour développer OSE-172. Selon les termes de l'accord, OSE Immunotherapeutics accorde à Boehringer Ingelheim International GmbH la licence sur les droits exclusifs mondiaux pour le développement, l'enregistrement et la commercialisation de son produit OSE-172. En contrepartie, OSE Immunotherapeutics pourra bénéficier de flux de trésorerie pour un montant total pouvant atteindre 1,1 milliard d'euros (hors royalties) dont un paiement de 15 millions d'euros à la signature (l'upfront a bien été versé en totalité au cours de l'exercice 2018), des paiements de milestones tout au long des différentes étapes de développement clinique et enfin des milestones liés aux objectifs de vente.

Compte tenu des méthodes comptables utilisées pour la reconnaissance du chiffre d'affaires, ceci a permis à la Société de reconnaître 14.9 millions de chiffre d'affaires au titre de l'exercice 2018.

En décembre 2016 la Société a signé une option de licence mondiale avec Servier, laboratoire pharmaceutique international indépendant, pour développer et commercialiser OSE-127, un antagoniste du récepteur à l'interleukine-7. Selon les termes de l'accord, OSE Immunotherapeutics a accordé à Servier une option de licence sur les droits exclusifs mondiaux pour le développement et la commercialisation duproduit. L'accord porte sur un montant total pouvant atteindre 272 millions d'euros

dont un paiement de 10,25 millions d'euros à la signature de cette option et un paiement de 30 millions d'euros à l'exercice d'une option de licence en 2 étapes. Ces étapes permettront de développer OSE-127 jusqu'à la finalisation d'une phase 2 clinique prévue dans la rectocolite hémorragique, une maladie autoimmune de l'intestin. Les paiements ultérieurs seront liés à des étapes de développement clinique, à l'enregistrement dans plusieurs indications, puis à des étapes de ventes avec des redevances à deux chiffres.

Compte tenu des méthodes comptables utilisées pour la reconnaissance du chiffre d'affaires, ceci a permis à la Société de reconnaître 3,7 millions de chiffre d'affaires au titre de l'exercice 2018.

Par ailleurs, en 2018, la Société a poursuivi l'essai clinique de Phase 3 nommé « Atalante 1 » en Europe, aux Etats-Unis et en Israël. Cet essai évalue Tedopi®, son produit leader dans le cancer du poumon avancé « non à petites cellules » chez les patients HLA-A2 positifs après échec de checkpoint inhibiteurs..

Le développement des produits OSE-127 et BI 765063 (OSE-172) s'est poursuivi au stade préclinique et clinique avec notamment la production des lots pilotes et le développement et la validation des études analytiques.

9.2.2 Etats financiers annuels comparés

9.2.2.1 Chiffres comparés des comptes d'exploitation consolidés au 31 décembre 2018 et 2017

Comptes annuels (en k€)	2018	2017
	12 mois	12 mois
Produits de l'activité	24 456	6 682
<i>dont Chiffre d'affaires</i>	24 456	6 682
<i>dont Autres produits de l'activité</i>	0	0
<i>Frais de recherche et développement</i>	-15 057	-14 641
<i>Frais généraux</i>	-3 448	-3 161
<i>Charges liées aux paiements en actions</i>	-977	-1 505
<i>Autres Produits opérationnels</i>	0	0
<i>Autres Charges opérationnelles</i>	-127	0
Résultat opérationnel	4 847	-12 626
Produits financiers	86	70
Autres charges financières	-226	-185
Résultat avant impôts sur le résultat	4 707	-12 741
Impôt sur le Résultat	783	2 238
Résultat net consolidé	5 490	-10 503

Produits de l'activité

Le groupe a reconnu 24 456 k euros de chiffres d'affaires en 2018 correspondant à :

OSE Immunotherapeutics

Exercice clos le 31 décembre 2018

- 13 895 milliers d'euros correspondant à une première partie de l'« upfront » perçu pour 15 000 milliers d'euros dans le cadre de la signature du contrat de licence avec Boehringer Ingelheim. Cette partie de l'upfront vient rémunérer la cession des droits de propriété intellectuelle au titre de la molécule OSE-172.
- 960 milliers d'euros lié à une deuxième partie de l'« upfront » payé par Boehringer Ingelheim. Ce montant a été comptabilisé à hauteur des prestations de développement déjà réalisées et un montant de 145 milliers d'euros a également été enregistré pour tenir compte des prestations de développement à venir à réaliser par OSE pour le compte de BI.
- 5 849 milliers d'euros liés à la refacturation de frais dans le cadre de l'accord signé avec Boehringer Ingelheim. Un montant de 117 milliers d'euros figure en PCA.
- 3 706 milliers d'euros liés à l'upfront perçu initialement pour 10 250 milliers d'euros résultant d'un accord de licence mondiale signé avec la société française SERVIER. Ce produit est relatif aux prestations de développement réalisées par OSE pour le compte de SERVIER. A la clôture, l'upfront a été étalé en totalité.
- 40 milliers d'euros liés à la refacturation d'une étude effectuée par OSE dans le cadre du contrat avec Servier.
- 6 milliers d'euros liés à l'up-front perçu initialement pour 100 milliers d'euros résultant de l'accord de licence et de distribution signé avec la société pharmaceutique Israélienne RAFA. Le produit reconnu en chiffre d'affaires au 31 décembre 2018 s'élève à 6 milliers d'euros et 77 milliers d'euros figurent en PCA.

Charges

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche et développement en 2018 se décomposent de la manière suivante :

- **16 606** k euros de sous-traitance et d'honoraires, avant imputation du crédit d'impôt recherche pour **-4 389** k euros et des subventions reçues pour **-244** k euros ;
- **2 851** k euros de charges de personnel affecté à la recherche et au développement ;
- **233** k euros : dotations aux amortissements et provisions, redevances, impôts et taxes et autres ;

Frais généraux

Les frais généraux en 2018 se décomposent de la manière suivante :

- **1 381** k euros de sous-traitance et d'honoraires : honoraires liés au statut de Société cotée en bourse et aux opérations juridiques ;
- **1 362** k euros de charges de personnel affecté à la direction des opérations, à la communication et au secrétariat général ;
- **138** k euros de jetons de présence ;
- **567** k euros : Dotations aux amortissements et provisions, Redevances, Impôts et taxes 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 2018, les charges liées aux paiements en actions s'élèvent à **977** k euros. Celles-ci ressortaient au 31 décembre 2017 à **1 505** k euros.

Charges de personnel

OSE Immunotherapeutics

Exercice clos le 31 décembre 2018

Les charges de personnel en 2018 s'élèvent à **4 350** k euros contre **3 200** k euros en 2017.

Au 31 décembre 2018, l'effectif moyen mensuel s'élève à 29 contre 25 au 31 décembre 2017.

- **2 851** k euros de charges de personnel affecté à la recherche et au développement ;
- **1 362** k euros de charges de personnel affecté à la direction des opérations, à la finance, à la communication et au secrétariat général ;
- **138** k euros de jetons présence ;
- **-3** k euros d'engagement de retraite.

Résultat d'exploitation

en k€	2018 (consolidé)	2017 (consolidé)
	12 mois	12 mois
Produits d'exploitation	24 456	6 682
Charges d'exploitation	-19 609	-19 307
Résultat d'exploitation	4 847	-12 626

Autres éléments du Résultat opérationnel

en k€	2018 (consolidé)	2017 (consolidé)
	12 mois	12 mois
Autres produits opérationnels	0	0
Autres charges opérationnelles	-127	0
Autres éléments du résultat opérationnel	-127	0

Les autres charges opérationnelles de 127 milliers d'euros sont composées principalement d'une perte sur subventions non perçues pour 125 milliers d'euros et une sortie d'actifs corporels pour 2 milliers d'euros.

Résultats financiers

en k€	2018 (consolidé)	2017 (consolidé)
	12 mois	12 mois
Produits financiers	86	70
Charges financières	-226	-185
Résultat financier	-140	-115

En 2018, les produits financiers d'un montant de 86 k€ correspondent à la rémunération des comptes à termes, des autres produits financiers et à des gains de changes, et les charges financières de -226 k€ à des charges d'intérêts, autres charges financières et pertes de changes.

Résultat net de l'exercice

Le bénéfice s'élève à 5 490 k€ au 31 décembre 2018 contre une perte de - 10 503 k€ au 31 décembre 2017.

9.2.2.2 Chiffres comparés du bilan consolidé au 31 décembre 2017 et 2018

Bilan - Actif

Comptes annuels (en k€)	31/12/2018	31/12/2017
Actifs non courants	53 879	53 367
<i>Frais de R&D acquis</i>	52 600	52 600
<i>dont Immobilisations Corporelles</i>	904	429
<i>dont Actifs financiers</i>	103	77
<i>Actif d'impôt différé</i>	272	261
Actif courant	24 023	23 986
<i>dont Créances clients et comptes rattachés</i>	2 253	127
<i>dont Autres actifs courants</i>	3 834	5 715
<i>Dont actif d'impôt exigible</i>	4 504	5 615
<i>Dont actif financiers courants</i>	2 861	2 882
<i>dont Trésorerie</i>	9 673	9 646
Total Actif	76 903	77 353

Actifs non courants

En 2016, la Société a acquis, par voie de fusion absorption, deux molécules FR104 et OSE-127 (Ex Effi-7). L'évaluation de ces molécules avait été effectuée sur la base d'estimation de flux futurs de trésorerie, incluant une créance quasi certaine de 10 millions d'euros dans le cadre du contrat de développement et de commercialisation de la molécule FR104 nette de 2,325 millions d'euros de reversement à l'INSERM. Suite à la levée de l'option par une Société pharmaceutique américaine entraînant l'exigibilité de cette créance, l'actif réévalué a fait l'objet d'une décomptabilisation à hauteur de 6,3 millions d'euros qui correspond au montant de la créance corrigé de l'effet d'imposition.

Au 31/12/2018, aucun événement n'a eu d'impact sur la juste valeur de ces actifs incorporels

Au 31/12/2018 viennent s'ajouter à ces actifs financiers les **77 k €** de dépôt de garantie pour les locaux et **26 k€** au titre du contrat de liquidités pour un total de **103 k€**.

La Société a par ailleurs fait l'acquisition d'immobilisations corporelles en 2018 pour **595 k€** avec un amortissement de **119 k€** au 31/12/2018.

Les actifs d'impôt différé de 272 k€ concerne les Brevets OPI de 1,125 millions d'euros et ont été calculés sur la base d'un taux Suisse de 24,16%.

Actifs courants

Créances clients et comptes rattachés

Au 31 décembre 2018, ce poste est principalement composé de la refacturation des coûts de développement du produit OSE-172 prévue dans le cadre du contrat BI dont 1 122 milliers d'euros de prestations facturées et 1 068 milliers d'euros de factures à établir au 31 décembre 2018.

Au 31 décembre 2017, ce poste était principalement composé d'une créance auprès de l'APHP pour 105 K€.

Autres actifs courants

Au 31 décembre 2018, le poste « Autres actifs courants » d'un montant de **3 834 K€** est constitué de charges constatées d'avance pour **1 039 k€**, de la TVA pour un montant de **1 277 k€**, de subventions à recevoir pour **1 087 K€** et de fournisseurs débiteurs (acompte et avoirs à recevoir) pour **431 K€**.

Au 31 décembre 2017, le poste « Autres actifs courants » d'un montant de **5 715 K€** était constitué de charges constatées d'avance pour **2 118 k€**, de la TVA pour un montant de **1 760 k€**, de subventions à recevoir pour **1 046 K€** et de fournisseurs débiteurs (acompte et avoirs à recevoir) pour **785 K€**.

Actifs financiers courants

Au 31 décembre 2018, le poste « actifs financiers courants » d'un montant de **2 861 k€** est constitué exclusivement des FCP AMUNDI PROTECT.

Disponibilités

Le poste « Disponibilités » s'élève à **9 573 k€** au 31 décembre 2018 contre **9 646 k€** au 31 décembre 2017. Il est composé exclusivement de dépôts non rémunérés pour **4 478 k€** et de dépôts à terme pour **5 094 k€**.

Bilan – Passif

Comptes annuels combinés (en k€)	31/12/2018	31/12/2017
Capitaux Propres combinés	61 654	55 446
<i>dont Capital social</i>	2 963	2 898
<i>dont Primes d'émission</i>	21 708	21 743
<i>Dont Prime d'émission – Effimune</i>	26 827	26 855
<i>Titres en auto-contrôle</i>	-168	-191
<i>dont Réserves et report à nouveau</i>	4 934	14 644
<i>dont Résultat combiné</i>	5 490	-10 503
Passifs non courants	6 074	7 410
<i>dont Dettes financières - part non courantes</i>	3 834	4 296
<i>Dont Passifs d'impôt différé</i>	2 010	2 866
<i>Dont provisions non courantes</i>	233	247
Passifs courants	9 075	14 497
<i>dont Dettes financières – part courante</i>	628	589
<i>dont Dette fournisseurs et comptes rattachés</i>	6 555	8 776
<i>dont Passif d'impôt exigible</i>	86	1
<i>dont Dettes fiscales et sociales</i>	1 231	1 060
<i>dont Autres dettes</i>	575	4 071
Total Passif	76 903	77 353

Capitaux Propres consolidés

Capital social et primes d'émission

Au 31 décembre 2018, le capital social de la Société s'établissait à 2.963 k€ divisé en 14.817.012 actions, suite à la création de 328 191 actions.

Au 31 décembre 2017, le capital social de la Société s'établissait à 2.898 k€ divisé en 14.488.821 actions.

La variation de 43 K€ de la prime d'émission entre le 31 décembre 2017 et le 31 décembre 2018 s'explique par l'émission de 213 191 actions gratuites prélevées sur la prime d'émission.

Réserves et report à nouveau

Le poste « Réserves et report à nouveau » passe de 14 644 k€ au 31 décembre 2017 à 4 934 k€ au 31 décembre 2018.

Passifs non courants

Le passif non courant est constitué des dettes financières non courantes, de passifs d'impôts différés et de la provision pour engagements de retraite.

Ces dettes sont d'un montant de 6 074 k€ à fin 2018 contre 7 410 k€ à fin 2017. La variation s'explique par la baisse de l'impôt différé passif de 857 k€ suite au changement de taux à 10% calculé sur les molécules FR104 et de OSE127, augmenté par le remboursement des dettes financières lié à l'emprunt P2RI.

Dettes financières non courantes

Au 31 décembre 2018, le poste « dettes financières – part non courante » est constitué de plusieurs avances remboursables : EFFIMab à hauteur de 2 328 k€, EFFI-CLIN à hauteur de 1 236 k€ et une avance remboursable d'un montant de 86 k€ qui a été accordée en 2016 par BPIFrance pour financer des études préliminaires d'OSE-172. Le poste est également composé par un emprunt P2RI d'un montant de 211 k€.

Dettes financières diverses - en k€	Montant du au 31/12/2018	Montant du au 31/12/2017
Avance remboursable BPI- EFFIMab	2 377	2 355
Avance remboursable BPI- EFFI-CLIN	1 265	1 238
Avance remboursable OSEO - OSE 2101	28	134
Emprunt P2RI	697	1 051
Instrument dérivé couverture de taux P2RI	2	7
Avances BPI France	88	98
Compte Bancaires créditeurs	3	
Total Dettes financières	4 460	4 885

Echéancier - en k€	2019	2020	2021	2022 et suivantes	Total
Avance remboursable BPI- EFFIMab	49			2 328	2 377
Avance remboursable BPI- EFFI-CLIN	29			1 236	1 265
Avance remboursable OSEO - OSE 2101	28				28
Emprunt P2RI	486	211			697
Avances BPI France	31	38	19		88
Comptes bancaires créditeurs/instruments dérivés	5				5
Total Dettes financières	628	249	19	3 564	4 460

Passifs courants

Dettes financières courantes

Le poste « Dettes financières part courante » d'un montant de 628 k€ est constitué de la part de l'emprunt auprès de P2RI à moins d'un an pour un montant de 486 k€, de l'avance remboursables OSEO 2101 pour un montant de 28 k€, de la part à moins d'un an des avances remboursables Effimab, Efficlin et Effidem pour respectivement 49 k€, 29 k€ et 31 k€ et de comptes bancaires créditeurs à hauteur de 5 k€.

Dettes fournisseurs et comptes rattachés

Le poste « *Dettes fournisseurs et comptes rattachés* » d'un montant de 6 555 k€ au 31 décembre 2018 est constitué de dettes fournisseurs à hauteurs de 4 826 k€ et de factures non parvenues pour un montant de 1 729 k€.

Le poste « *Dettes fournisseurs et comptes rattachés* » d'un montant de 8 776 k€ au 31 décembre 2017 est constitué de dettes fournisseurs à hauteurs de 6 196 k€ et de factures non parvenues pour un montant de 2 580 k€

Dettes fiscales et sociales

Les dettes fiscales et sociales s'élèvent à 1 231 k€ au 31 décembre 2018 contre 1 061 k€ au 31 décembre 2017.

9.2.3 Liquidités et sources de financement

Au 31 décembre 2018, le montant de la trésorerie détenue par la Société s'élevait à 9 573 k€ contre 9 646 k€ au 31 décembre 2017.

Les disponibilités comprennent des dépôts non rémunérés à hauteur de 4 478k€ et des dépôts à terme rémunérés à hauteur de 5 094k€ qui servent à financer les activités de la Société et notamment les dépenses de développement.

Depuis sa création, la Société a été financée par les contrats de partenariats (licence, option de licence, collaboration), 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	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale en €	Capital social en €
Au 31 décembre 2015		2 009 788	20 969 008	2 022 994	10 048 941	0,20	2 009 788
Janvier à Mars	Souscription de BSA		2 400		10 048 941	0,20	2 009 788
Mai	Fusion	821 437	27 333 994	4 107 187	14 156 128	0,20	2 831 226
Mai	Frais d'augmentation de fusion		(478 564)		14 156 128	0,20	2 831 226
Mai	Souscription de BSA		8 826		14 156 128	0,20	2 831 226
Mai	Augmentation de Capital - BSA	17 651	688 397	88 256	14 244 384	0,20	2 848 877
Juin	Frais d'augmentation de capital antérieurs		(53 469)		14 244 384	0,20	2 848 877
Juin	Augmentation de Capital - BSA	1 274	17 866	6 369	14 250 753	0,20	2 850 151
Juillet	Souscription BSA		700		14 250 753	0,20	2 850 151
Aout	Souscription BSA		2 500		14 250 753	0,20	2 850 151
Septembre	Souscription BSA		1 300		14 250 753	0,20	2 850 151
Décembre	Souscription de BSA		500		14 250 753	0,20	2 850 151
Décembre	Augmentation de capital - BSA Effimune	7 843	110 013	39 217	14 289 970	0,20	2 857 994
Au 31 Décembre 2016		2 857 994	48 603 472	4 241 029	14 289 970	0,20	2 857 994
Mars	Augmentation de Capital - BSA Ose 2012	17 000	0	85 000	14 374 970	0,20	2 874 994
Décembre	Augmentation de Capital - AGA	22 770	(22 770)	113 851	14 488 821	0,20	2 897 764
Décembre	Souscription de BSA 2017	0	18 000	0	14 488 821	0,20	2 897 764
Au 31 Décembre 2017		2 897 764	48 598 701	4 439 880	14 488 821	0,20	2 897 764
Juin	Augmentation de Capital - AGA (1)	10 000	(10 000)	50 000	14 538 821	0,20	2 907 764
Juin	Augmentation de Capital - AGA (2)	24 608	(24 608)	123 040	14 661 861	0,20	2 932 372
Juillet	Augmentation de Capital - AGA (3)	8 030	(8 030)	40 151	14 702 012	0,20	2 940 402
Juillet	Souscription de BSA 2017 (4)	0	7 200	0	14 702 012	0,20	2 940 402
Septembre	Augmentation de Capital - BSA 2012 (5)	6 000	0	30 000	14 732 012	0,20	2 946 402
Septembre	Augmentation de Capital - BSA 2012 (6)	6 000	0	30 000	14 762 012	0,20	2 952 402
Octobre	Augmentation de Capital - BSA 2012 (7)	5 000	0	25 000	14 787 012	0,20	2 957 402
Novembre	Augmentation de Capital - BSA 2012 (8)	6 000	0	30 000	14 817 012	0,20	2 963 402
Décembre	Correction taux Impot Diff's/ Frais Fusion (9)	0	(28 151)	0	14 817 012	0,20	2 963 402
Au 31 Décembre 2018		2 963 402	48 535 112	4 768 071	14 817 012	0,20	2 963 402

- (1) Augmentation de capital réalisée par acquisition et émission de 50 000 actions gratuites
(2) Augmentation de capital réalisée par acquisition et émission de 123 040 actions gratuites
(3) Augmentation de capital réalisée par acquisition et émission de 40 151 actions gratuites

- (4) Augmentation de la prime liée au capital par souscription de 12 000 BSA 2017
- (5) Augmentation de capital réalisée par exercice de 6000 BSA OSE 2012
- (6) Augmentation de capital réalisée par exercice de 6000 BSA OSE 2012
- (7) Augmentation de capital réalisée par exercice de 5000 BSA OSE 2012
- (8) Augmentation de capital réalisée par exercice de 6000 BSA OSE 2012
- (9) Diminution de la prime liée au capital suite au changement du taux d'impôts différés (de 15% à 10%) sur les frais de fusion.

Au 31 décembre 2018, le capital social s'établit à 2 963 402,41 euros. Il est divisé en 14 817 012 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,20 €.

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

Prêteurs – en k€	Montant dû 31/12/2018
Emprunt P2RI	697
Avance BPI France	88
Avance BPI - EFFIMab	2 377
Avance BPI – EFFI-CLIN	1 265
Instrument dérivé couverture de taux P2RI	2
Avance remboursable OSEO	28
Compte Bancaires créditeurs	3
Total	4 460

Sources de financement attendues pour 2019

La Société pourrait faire appel à différentes sources de financement, soit via des investisseurs lors d'une opération sur les marchés financiers, soit à des aides publiques, soit à des nouveaux accords industriels sur les produits du portefeuille. Cette source additionnelle de financement servirait à financer la croissance de la Société pour de nouveaux projets ou de nouvelles indications sur ses produits actuels.

Par ailleurs, la trésorerie disponible incluant un FCP de 2.8 M€ au 31 mars 2019 est de 27.8 millions d'euros et ne tient pas compte du CIR 2018 de 4.6 millions d'euros.

Enfin, la Société devrait atteindre dans le courant de l'année 2019 un nouveau milestone de développement dans le cadre de son contrat avec Boehringer Ingelheim.

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 (1)	527
Augmentation de capital en 2013	0
Augmentation de capital en 2014 (2)	3 148
Augmentation de capital en 2015 (3)	19 304
Augmentation de capital en 2016 (4)	852
Augmentation de capital en 2017 (5)	17
Augmentation de capital en 2018 (6)	23
Sous - total levées de fonds*	23 871
Emprunt P2RI	1 430
Sous-total emprunts	1 430
Avances remboursables OSEO	330
Avance remboursable BPI France	100
Avance remboursable BPI France Efficlin	1 236
Avance remboursable BPI France Effi-mab	2 328
Sous-total avances remboursables	3 994
Total des sources de financements	29 295

*Ces montants ont été retraités des frais d'augmentation de capital

- (1) En 2012, la Société a procédé à deux augmentations de capital décidées par l'associé unique, la première par incorporation de réserve à hauteur de 25,5 K€, la seconde en numéraire à hauteur de 500 K€. Ces augmentations de capital ont été mises en œuvre afin de permettre le financement de l'activité de la Société ainsi que l'entrée de nouveaux actionnaires dans la Société.
- (2) Deux augmentations de capital ont eu lieu en juillet 2014, la première portant sur une augmentation de capital d'un montant nominal de 71.189,40 euros (et 2.776.386,60 euros de prime d'émission) par création de 316.572 actions de catégorie B et 39.375 actions ordinaires, la 2ème portant sur une augmentation de capital d'un montant nominal de 7.500 euros (et 292.500 euros de prime d'émission) par l'émission de 31.250 actions de catégorie B et 6.250 actions ordinaires émises sur conversion du reliquat d'actions de catégorie B.

Grâce aux fonds levés en 2014, la Société a pu lancer la fabrication des produits issus de sa technologie Memopi®, pour un essai clinique de phase 3 dans le cancer du poumon à un stade avancé (NSCLC) aux Etats-Unis et en Europe.

- (3) En 2015, la Société a été introduite en bourse permettant l'augmentation du capital d'un montant nominal de 391.000 euros (et 20.723.000 euros de prime d'émission) par l'émission par voie d'offre au public de 1.955.000 actions ordinaires, par souscription en numéraire ainsi que par compensation avec des créances liquides et exigibles, et par conversion de l'intégralité des actions B en autant d'actions ordinaires. Cette opération a donné à la Société les moyens nécessaires à la réalisation de l'étude clinique de Phase 3 pour son produit Tedopi, étude de phase 3 se déroulant en Europe et aux Etats-Unis en vue d'un enregistrement du médicament dans le traitement du cancer du poumon « non à petites cellules », portant sur 500 patients. Cette introduction en bourse a également permis à la Société d'envisager de développer Tedopi® dans une nouvelle Phase 2 exploratoire en partenariat, dans de nouvelles combinaisons thérapeutiques ou pour d'autres cancers (sein, colon, ovaires).

Par ailleurs, la Société a reçu les demandes d'exercice de 31.250 BSA 2014-2, donnant droit à autant d'actions, par souscription en numéraire en juin 2015, et de 36.744 BSA 2014-4, donnant droit à autant d'actions, par compensation de créance en septembre 2015. Ces exercices de BSA ont entraîné une augmentation du capital social d'un montant nominal total de 13.598,80 euros (et 530.353,20 euros de prime d'émission). Le lecteur est invité à se reporter aux sections 21.2 et 21.8 du présent Document de référence pour plus de détails sur ces exercices.

- (4) En mai 2016, la Société a reçu une demande d'exercice de 88.256 BSA 2014-4 donnant droit à autant d'actions, par compensation de créance entraînant une augmentation du capital social d'un montant nominal de 17.651,20 euros (et 697.222,40 euros de prime d'émission). En juin 2016, la Société a reçu une demande d'exercice de 3.300 BSA Effimune 2010 en numéraire aboutissant, par l'effet de la fusion, à l'émission de 6.369 actions, entraînant une augmentation du capital social d'un montant nominal de 1.273,80 euros (et 17.866,20 euros de prime d'émission). Enfin, en décembre 2016, la Société a reçu plusieurs demandes d'exercice pour un total de 20.320 BSA Effimune 2010 donnant droit à l'émission de 39.217 actions par l'effet de la fusion, entraînant une augmentation du capital social d'un montant nominal total de 7.843,40 euros (et 110.012,60 euros de prime d'émission). Le lecteur est invité à se reporter aux sections 21.2 et 21.8 du présent Document de référence pour plus de détails sur ces exercices.
- (5) En mars 2017, la Société a reçu une demande d'exercice de 85 000 BSA 2012 donnant droit à autant d'actions, entraînant une augmentation de capital d'un montant nominal total de 17.000 euros. Le lecteur est invité à se reporter aux sections 21.2 et 21.8 du présent Document de référence pour plus de détails sur ces exercices.
- (6) En 2018, la Société a reçu une demande d'exercice de 23 000 BSA 2012 donnant droit à 115.000 actions, entraînant une augmentation de capital d'un montant nominal total de 23.000 euros. Le lecteur est invité à se reporter aux sections 21.2 et 21.8 du présent Document de référence pour plus de détails sur ces exercices.

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 2018 et 2017 en normes IFRS.

en k€	31/12/2018	31/12/2017
Capitaux Propres consolidés	61 754	55 446
<i>Emprunts et dettes financières</i>	4 460	4 885
<i>Trésorerie et équivalents de trésorerie</i>	9 573	9 646
Endettement (Trésorerie) - Position nette	- 5 113	-4 761

La trésorerie d'un montant de 9 573 k€ est sur des comptes de dépôt à terme à hauteur de 5 094 k€.

La Société dispose également d'actifs financiers à hauteur de 2 861 k€.

10.2 Flux de trésorerie

En milliers d'euros		Note	2018	2017
Résultat net consolidé			5 490	-10 503
+/-	Dotations nettes aux amortissements et provisions	1.2, 7	116	123
+/-	Gains et pertes latents liés aux variations de juste valeur			
-	Goodwill négatif		0	0
+	Autres charges opérationnelles (décomptabilisation actif corporel)	1.1	0	0
+/-	Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés (1)		845	1 373
+/-	Autres produits et charges calculés	5	0	0
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt			6 450	-9 007
+	Coût de l'endettement financier net	5	0	0
+/-	Charge d'impôt (y compris impôts différés)		-783	-2 238
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt (A)			5 668	-11 245
-	Impôts versés			
+/-	Variation du B.F.R. (2)		-4 590	3 249
FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE (D)			1 077	-7 996
-	Décassements liés aux acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	1.2	-593	-353
-	Décassements liés aux acquisitions d'immobilisations financières			
+/-	Variation des OPCVM classés en actifs financiers courants		22	-2
+	Encaissements liés aux cessions d'immobilisations financières (titres non consolidés)	1.3	40	-10
+/-	Incidence des variations de périmètre	2.2	0	0
+	Dividendes reçus (sociétés mises en équivalence, titres non consolidés)			
+/-	Variation des prêts et avances consentis	1.3	-27	66
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT (E)			-558	-299
+	Augmentation de capital (incluant la prime d'émission)	4.1	23	17
+/-	Acquisition et cession d'actions propres	4.4	-67	-67
-	Frais d'augmentation de capital/fusion	4.1	0	0
+	Souscription de BSA (3)	4.3	7	18
+	Encaissements liés aux nouveaux emprunts	5	0	3 564
-	Remboursements d'emprunts	5	-485	-465
-	Intérêts financiers nets versés	5	-71	-11
+/-	Autres flux liés aux opérations de financement		0	0
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT (F)			-592	3 056
+/-	Incidence des variations des cours des devises (G)		0	0
VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE H = (D + E + F + G)			-73	-5 239
TRESORERIE D'OUVERTURE (I)		2.1	9 646	14 885
TRESORERIE DE CLOTURE (J)		2.1	9 573	9 646
ECART : H (J-I)			0	0

(1) Dont 803 milliers d'euros relatifs à la charge d'évaluation des actions gratuites et 42 milliers d'euros relatifs aux BSPCE.

(2) La variation du BFR s'explique principalement comme suit :

- augmentation des créances clients pour 2 126 milliers d'euros
- diminution des autres actifs courants pour 1 881 milliers d'euros
- diminution de l'actif d'impôt exigible pour 1 111 milliers d'euros
- retraitement de la charge d'impôt différé pour 783 milliers d'euros
- diminution des passifs non courants pour 857 milliers d'euros
- augmentation des dettes financières non courantes pour 134 milliers d'euros
- diminution des dettes fournisseurs pour 2 221 milliers d'euros
- augmentation des dettes fiscales et sociales pour 171 milliers d'euros
- diminution des autres dettes pour 3 496 milliers d'euros
- diminution du produit net d'impôt différé pour 74 milliers d'euros

(3) Souscription de 12 000 BSA 2017 au prix unitaire de 0,60 euros.

10.3 Conditions d'emprunts

En milliers d'euros	Inférieur à 1 an	Décembre 2020	Décembre 2021	Décembre 2022	Décembre 2022 et suivant	Total
Avances OSEO						-
Avances BPI EFFIMAB					2 328	2 328
Avance BPI EFFICLIN					1 236	1 236
Emprunt P2RI		211				211
Avance BPI EFFIDEM		38	19			57
Instrument dérivé non courant						-
Dettes financières non courantes	-	249	19	-	3 564	3 832
Avances OSEO	28					28
Avances BPI EFFIMAB	49					49
Avance BPI EFFICLIN	29					29
Emprunt P2RI	486					486
Avance BPI EFFIDEM	31					31
Comptes bancaires créditeurs	3					3
Instrument dérivé non courant	2					2
Dettes financières courantes	628	-	-	-	-	628
Total dettes financières	628	249	19	-	3 564	4 460

10.3.1 Dettes financières non courantes

Les dettes financières non courantes sont les suivantes :

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 :

- 1^{er} versement de 259 800 euros postérieurement à la signature du contrat (reçu le 27 mai 2013) ;
- 2^{ème} 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 ;
 - o 22 500 euros ont été versés le 6 janvier 2016 au titre de la première échéance du 31/12/2015 ;
 - o 21.825 euros ont été versés trimestriellement à compter du 6 janvier 2016.
- 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.

Au 31 décembre 2018, le solde est de 50 milliers d'euros.

Un emprunt P2RI « Prêt Régional de Redéploiement Industriel » de 1 500 000 € et instrument dérivé transmis lors de la fusion.

La Société absorbée a obtenu en septembre 2013 un emprunt de la part de BNP Paribas, du CIC, du Crédit Mutuel et de la Région des Pays de la Loire pour un montant de 375 milliers d'euros chacun, soit un total de 1,5 millions d'euros. Cet emprunt est destiné à financer les projets de développement et d'innovation.

Cet emprunt a été comptabilisé au coût amorti, calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif.

L'emprunt auprès du pool bancaire s'élève à 1,125 millions d'euros. Il porte sur une durée de 7 ans, avec un différé de remboursement en capital d'une durée de 3 ans. Le taux d'intérêt est égal au taux Euribor 3 mois avec une marge fixe de 300 bp. Cet emprunt sera remboursé par trimestre à compter du 5 octobre 2016. Les intérêts sont payables trimestriellement.

Au 31 décembre 2018, le solde est de 492 milliers d'euros. Cet emprunt fait l'objet d'un CAP à taux plafond, dont la couverture expirera le 15 avril 2019. Les intérêts relatifs aux échéances postérieures à cette date ne sont pas couverts.

L'emprunt auprès de la Région des Pays de la Loire s'élève à 375 milliers d'euros encaissés intégralement en décembre 2013. La durée de l'emprunt est de 7 ans et bénéficie d'un différé de remboursement de 3 ans. Le taux effectif global s'élève à 4,06 % payable annuellement.

Au 31 décembre 2018, le solde est de 188 milliers d'euros.

Avance remboursable Bpifrance de 100 000 € transmise lors de la fusion

En septembre 2014, la Société Effimune avait également obtenu de la part de la Bpifrance une avance remboursable ne portant pas intérêt, d'un montant maximum de 100 milliers d'euros, dans le cadre du projet EFFI-DEM : Faisabilité d'anticorps monoclonaux immunomodulateurs pour le traitement des cancers.

Les versements de la Bpifrance se sont échelonnés entre la signature du contrat et la fin du projet, soit :

Un premier versement de 80 000 € postérieurement à la signature du contrat (reçu le 23 décembre 2014),

Un 2ème versement de 20 000 € encaissé le 2 décembre 2015, qui solde les montants à percevoir au titre de cette avance.

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

- 20 000 euros le 30 septembre 2018,
- 40 000 euros le 30 septembre 2019,
- 40 000 euros le 30 septembre 2020.

La juste valeur de cette avance a été déterminée sur la base d'un taux d'intérêt de marché estimé de 0,867 % par an pour le premier versement de 80 000 euros et de 0,786 % pour le deuxième versement de 20 000 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 diminution des Frais de recherche et développement, au fur et à mesure des coûts engagés sur les programmes de recherches concernés.

Au 31 décembre 2018, le solde est de 90 milliers d'euros.

Avance remboursable Bpifrance de 2 328 000 euros

Le 19 juin 2017, la société a obtenu de la part de la BPIFrance, le premier versement d'une avance remboursable relatif au projet EFFIMAB pour 2 328 000 euros.

A l'origine, cette avance portant intérêts (taux d'actualisation 1,66% selon contrat) était d'un montant maximum de 3 609 405 milliers d'euros versés en cas de franchissement de 3 étapes clés (EC) (EC3 : 2 328 000 € ; EC4 : 739 000 € ; EC5 : 542 405 €) dans un délai de réalisation de 72 mois.

Le remboursement théorique en cas de succès de toutes les étapes devait se faire par échéance annuelle à partir du 30/06/2021 et a été calculé sur la base des 3 609 405 euros théoriques rapportés à un taux d'actualisation contractuel de 1,66 % soit un montant forfaitaire de 4 100 000 euros dont 490 595 euros d'intérêts. L'échéancier de remboursement s'étalait sur une période comprise entre le 30 juin 2021 et le 30 juin 2025 pour 4,1 millions d'euros.

Suite à l'avenant n°2, signé le 28 décembre 2018, cette avance portant intérêts est à présent d'un montant maximum de 3 991 milliers d'euros versés en cas de franchissement de 4 étapes clés (EC) (EC3 : 2 328 000 € ; EC4 : 820 235 € ; EC5 : 240 150 € ; EC6 : 602 922 €) dans un délai de réalisation de 115 mois.

Le remboursement théorique en cas de succès de toutes les étapes est maintenant d'un montant forfaitaire de 4 590 000 euros qui se fera par échéance annuelle à partir du 31/12/2014 et qui a été calculé sur la base des 3 991 307 euros théoriques à recevoir.

L'échéancier de remboursement s'étale sur une période comprise entre le 31 décembre 2024 et le 31 décembre 2028.

Dans le cadre de l'atteinte de l'étape EC3, une partie de l'avance a été perçue pour 2 328 000 euros conformément à l'avenant du contrat initial.

En cas de succès du programme pour la société, le remboursement de ce 1^{er} versement s'étalera sur une période comprise entre le 31 décembre 2024 et le 31 décembre 2028.

Avance remboursable Bpifrance de 1 236 000 euros

Le 18 décembre 2017, la société a obtenu de la part de la BPI France, le premier versement d'une avance remboursable relatif au projet EFFI-CLIN pour 1 236 000 euros. Cette avance portant intérêts (taux d'actualisation 0,90% selon contrat) est d'un montant maximum de 8 106 194 euros versés en cas de succès en 4 étapes (Versement initial : 1 236 000 € ; EC1 : 4 808 000 € ; EC2 : 846 000 € ; EC3 : 0 € ; EC4 : 1 216 194 €) dans un délai de réalisation de 60 Mois.

Le remboursement théorique en cas de succès de toutes les étapes se fait par échéance annuelle à partir du 30/06/2024 et a été calculé sur la base des 8 106 194 euros théoriques rapportés à un taux d'actualisation contractuel de 0,90 % soit un montant forfaitaire de 9 850 000 euros dont 1 743 806 euros d'intérêts.

L'échéancier de remboursement s'étale sur une période comprise entre le 30 juin 2024 et le 31 mars 2028 pour 9,85 millions d'euros.

Dans le cadre de l'initialisation de cette étude, une partie de l'avance a été perçue pour 1 236 000 euros conformément à l'avenant du contrat initial.

En cas de succès du programme pour la société, le remboursement de ce 1^{er} versement s'étalera sur une période comprise entre le 30 juin 2024 et le 31 mars 2028.

10.3.2 Dettes en crédit-bail

Néant.

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

Les sources de financement attendues sont les suivantes :

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

Avec 9,573 millions d'euros en trésorerie et équivalents de trésorerie au 31 décembre 2018 (sans compter 4,487 millions d'euros de CIR 2018), la Société estime avoir les ressources nécessaires pour financer la continuation de ses programmes cliniques et précliniques pendant, au moins, les 12 prochains mois suivant la parution des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

11 Recherche et développement, brevets et licences

OSE Immunotherapeutics est assistée dans ses démarches et actions de protection de ses droits de propriété intellectuelle par des cabinets spécialisés en propriété intellectuelle.

11.1 Propriété industrielle

11.1.1 La technologie Memopi® et le produit Tedopi® (OSE -2101)

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

Les produits OSE-2101 font spécifiquement l'objet d'une famille de brevets, la famille princeps, et la protection est complétée par d'autres familles de brevet.

Famille Princeps

Les revendications des brevets délivrés de cette famille 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.

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
Europe	EP 1 620 456	26/02/2014
Validé dans tous les états contractants de l'Office Européen des Brevets		
Etats-Unis	US 8,007,810	30/08/2011
Etats-Unis	US 9,394,350	19/07/2016
Etats-Unis	US 9,913,884	13/03/2018
Canada	CA 2 522 812	21/08/2012
Japon	JP5156882	21/12/2012
Australie	AU2010214701	02/02/2012

La date théorique d'expiration de cette famille est avril 2024. Cette date d'expiration pourrait être prorogée d'au plus 5 ans dans certains pays (via des certificats complémentaires de protection), si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés.

Familles complémentaires

Le peptide SMPPPGRV

La famille princeps est complétée par une autre famille de brevets couvrant spécifiquement l'un des peptides de la composition OSE-2101, à savoir le peptide SMPPPGRV.

Elle comprend les brevets délivrés suivants :

Pays	Brevet	Délivré le
Europe	EP 1 089 757	22/04/2009
Validé en France, Allemagne, Royaume Uni, et Espagne		
Etats-Unis	US 7,252,829	07/08/2007

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.

La date théorique d'expiration de cette famille est juin 2019. Cette date d'expiration pourrait être prorogée d'au plus 5 ans dans certains pays (via des certificats complémentaires de protection), si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés.

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. Cette demande de brevet ouvre des nouvelles indications potentielles pour ses produits dans le domaine des métastases cérébrales, une localisation métastatique compliquant plusieurs cancers.

Pays	Demande de Brevet	N° Publication	Statut	Expiration
Demande internationale	PCT/EP2014/073975	WO20016/070928	Engagé	6 novembre 2034
Phases nationale/régionale engagées en Europe, Etats-Unis, Australie, Brésil, Canada, Chine, Eurasie, Israël, Japon, Corée du Sud, Mexique, et Nouvelle-Zélande : demandes de brevet en instance				
Japon	2017-518779		En cours de délivrance	
Taiwan	104135282	201625287	En instance	27 octobre 2035

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.

Pays	Brevet	N° Publication	Statut	Expiration
Demande internationale	PCT/EP2015/06474	WO2017/000983	Engagé	29 juin 2035
Phases nationale/régionale engagées en Europe, Etats-Unis, Australie, Brésil, Canada, Chine, Eurasie, Israël, Japon, Corée du Sud, Afrique du Sud et Nouvelle-Zélande : demandes de brevet en instance				

Méthode de préparation d'une émulsion stable

OSE Pharma a déposé le 24 janvier 2018 une demande de brevet internationale portant sur une méthode de préparation d'une émulsion stable à une échelle industrielle.

Pays	Brevet	N° Publication	Statut	Expiration
Demande internationale	PCT/EP2018/051647	WO 2018/138110	A engager en Juillet/Août 2019	23 janvier 2038
Taiwan	107102651	TW 201840331	En instance	23 janvier 2038
Argentine	20180100167		En instance	23 janvier 2038

11.1.2 OSE -1101

Cette famille concerne l'application/utilisation du produit OSE-1101 dans le traitement de la mucoviscidose ou ses complications, comme les désordres inflammatoires ou infectieux.

Cette famille est basée sur une demande internationale PCT WO2013/164204 déposée en mars 2016 et qui revendique la priorité d'une demande européenne déposée le 30 avril 2012 sous le numéro 12 305487.6.

Cette famille comprend un brevet délivré en Europe et aux Etats-Unis et une demande en cours au Canada et Israël.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Statut
12 350487.6	EP	EP 2 844 253	EP 2 844 253	23/03/2016	Délivré
Valide en Allemagne, Royaume-Uni, France, Suisse, Espagne, Italie, Portugal, Pays-Bas, Belgique, Autriche, Finlande, Norvège, Irlande, Monaco, Luxembourg, Slovaquie, Danemark, Croatie, Grèce, Pologne, Roumanie, Serbie, Slovénie, Estonie, Suède					
14/397,743	US	US2015/133487	US 9,301,955	05/04/2016	Délivré
2,871,815	CA	CA 2,871,815			En instance
235358	IL				En instance

La date théorique d'expiration de cette famille est avril 2033. Cette date d'expiration pourrait être prorogée d'au plus 5 ans dans certains pays (via des certificats complémentaires de protection), si des autorisations de mise sur le marché sont obtenues dans les pays considérés.

11.1.3 FR104

Le portefeuille relatif au produit FR104 portant sur des anticorps antagonistes anti-CD28 comprend les familles de brevet suivantes. Ce portefeuille n'est plus licencié à la Société Janssen Biotech Inc depuis le 31 décembre 2018.

Famille 1

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

Cette famille est basée sur une demande internationale PCT WO2002/051871 déposée en Décembre 2001 et qui revendique la priorité d'une demande française déposée le 26 décembre 2000 sous le numéro FR0017025.

Elle comprend les brevets délivrés suivants :

Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Statut	Expiration
Europe	EP1345969	EP1345969	11/08/2010	Délivré	Décembre 2021
Validé en Autriche, Belgique, Suisse, Allemagne, Danemark, Espagne, Finlande, France, Royaume-Uni, Irlande, Italie, Luxembourg, Monaco ; Pays-Bas, Portugal, Suède, et Turquie					
Etats-Unis	US2008/0038273	US 7723482	18/01/2008	Délivré	Décembre 2021
Japon	JP2004-516034	JP4066166	25/05/2010	Délivré	Décembre 2021

La date d'expiration théorique est en décembre 2021. Cette date 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.

Famille 2

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

Cette famille est basée sur une demande internationale PCT WO2010/82136 déposée en janvier 2010 et qui revendique la priorité d'une demande européenne déposée le 14 janvier 2009 sous le numéro EP09290029.9.

Cette famille comprend un brevet délivré au Japon et aux Etats-Unis et une demande en cours au Canada et aux Etats-Unis. Cette famille est codétenue avec l'INSERM.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Statut
US13/144471	US	US2011/313135	US 9,587,023	07/03/2017	Délivré
US15/416513	US	US2017/166643			En instance
JP2011-545812	JP	JP2012-514997	JP575148	05/06/2015	Délivré
CA2749627	CA	CA2749627			En instance

La date théorique d'expiration de cette famille est janvier 2030.

Famille 3

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.

Cette famille est basée sur une demande internationale PCT WO2011/042891 déposée en octobre 2010 et qui revendique la priorité d'une demande française déposée le 9 octobre 2009 sous le numéro FR0904866.

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

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Statut
EP10785516.5	EP	EP2486059	EP2486059	11/11/2015	Délivré
Validé en Belgique, Suisse, Allemagne, Espagne, France, Royaume-Uni, Irlande, Italie, Pays-Bas.					
US13/501015	US	US2013/058933	US 8785138	22/07/2014	Délivré

La date théorique d'expiration de cette famille est janvier 2030.

Famille 4

Cette famille concerne l'anticorps humanisé dérivé de l'anticorps CD28.3 et son utilisation comme médicament.

Cette famille est basée sur une demande internationale PCT WO2011/101791 déposée en février 2011 et qui revendique la priorité de deux demandes européennes déposées le 18 février 2010 et 13 Juillet 2010 sous les numéros EP10290080.0 et EP 10290389.5, respectivement.

Cette famille comprend deux brevets délivrés aux Etats-Unis, un brevet délivré au Japon, un brevet délivré en Europe, un brevet délivré au Canada et des demandes en cours d'examen en Europe et aux Etats-Unis. La date théorique d'expiration de cette famille est février 2031.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Statut
EP11707918.6	EP	EP2536764	EP2536764	04/07/2018	Délivré
Validé dans tous les états contractants de l'Office Européen des Brevets					
EP18177022.3	EP				En instance
CA 2,788,544	CA	CA 2,788,544	CA 2,788,544	05/03/2019	Délivré
JP2012-553431	JP	JP2013-519389	JP5992340	26/08/2016	Délivré
US13/577103	US	US2013/0078236	US 8785604	22/07/2014	Délivré
US14/326119	US	US20150071916	US 9,562,098	07/02/2017	Délivré
US15/386998	US	US2017/114136			En instance

Famille 5

Cette famille concerne un régime d'administration de l'anticorps humanisé dérivé de l'anticorps CD28.3.

Cette famille est basée sur une demande internationale PCT WO2017/103003 déposée en décembre 2019 et revendiquant la priorité de deux demandes de brevet européen.

Cette famille comprend des demandes de brevet aux Etats-Unis, en Europe, en Chine, au Japon, en Corée du Sud et à Hong Kong.

La date théorique d'expiration de cette famille est décembre 2036.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Statut
EP16822423.6	EP	EP3390450			En instance
US15/918,699	US	US2018215824			En instance
JP2018-532040	JP	JP2018538309			En instance
CN201680080258.4	CN	CN108699148			En instance
KR10-2018-7020218	KR	KR20180087428			En instance
P069430HK	HK				En instance

11.1.4 OSE-127 ou EFFI-7

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

OSE Immunotherapeutics

Exercice clos le 31 décembre 2018

Famille 1

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 concerne en particulier l'anticorps en cours de développement.

Cette famille est basée sur une demande PCT WO2015189302 déposée en juin 2015 et qui revendique la priorité de deux demandes, une demande provisoire américaine US 62/010117 déposée le 10 juin 2014 et une demande européenne EP15305078.6 déposée le 23 janvier 2015. Elle comprend des demandes en cours d'examen dans un grand nombre de pays sur la base de la demande PCT, dont l'Europe et les Etats-Unis. Elle comprend un brevet délivré en Colombie.

La date théorique d'expiration de cette famille est 2035.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Statut
US15/317355	US	US2017/0129959			En instance
EP15727989.4	EP	EP3155014			En instance
CA 2,950,823	CA	CA 2,950,823			En instance
JP 2017-517406	JP	JP 2017-522903			En instance
KR 10-2017-7000724	KR	KR			En instance
CN 201580043066.1	CN	CN106715471			En instance
IL 249449	IL				En instance
NC2016/0005101	CO		CO57525	13.08.2018	Délivré
Phases nationale/régionale engagées en outre Australie, Eurasie, Russie, Ukraine, Nouvelle-Zélande, Inde, Singapour, Thaïlande, Malaisie, Philippines, Vietnam, Algérie, Tunisie, Arabie Saoudite, Emirats Arabes Unis, ARIPO, OAPI, Afrique de Sud, Mexique, Brésil, Chili, Costa Rica, Pérou, Salvador : demandes de brevet en instance					

Famille 2

Cette famille porte sur un anticorps humanisé dirigé contre CD127, la chaîne alpha du récepteur à IL-7.

Cette famille est basée sur une demande internationale PCT WO 2018/104483 déposée en décembre 2017 et qui revendique la priorité d'une demande européenne déposée le 9 décembre 2016 sous le numéro EP16306655.8.

Les phases nationales/régionales sont à engager en juin 2019.

Des extensions directes ont été réalisées dans plusieurs pays dont l'Argentine, la Bolivie, le Panama, le Pakistan, Taiwan, le Venezuela, le Liban et l'Uruguay, le brevet ayant été délivré au Liban.

La date théorique d'expiration de cette famille est décembre 2037.

11.1.5 MD-707 et OSE-703 ou EEFI-3

Famille 1

Cette famille porte sur des anticorps anti-IL-7R α antagoniste de l'IL7.

Cette famille est basée sur une demande internationale PCT WO2013056984 déposée en octobre 2012 et qui revendique la priorité d'une demande européenne déposée le 19 octobre 2011 sous le numéro EP11306353.1. Elle comprend un brevet

américain et des demandes de brevet en cours d'examen en Europe et au Japon. La date théorique d'expiration de cette famille est octobre 2032.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Statut
EP12772749.3	Europe	EP2768860			Abandonné
EP17200006.9	Europe				En instance
US 14/352992	US	US2014-0308281	US 9,447,182	20/09/2016	Délivré
JP 2014536177	Japon	JP 2014532074			Abandonné
JP 2017106295	Japon	JP 2017-184753			En instance

Famille 2

Cette famille conçue pour l'immuno-oncologie concerne un anticorps anti-IL-7R α non antagoniste de l'interleukine 7, présentant une activité cytotoxique.

Cette famille est basée sur une demande internationale PCT WO 2017/149394 déposée en février 2017 et qui revendique la priorité d'une demande provisoire américaine déposée le 29 février 2016 sous le numéro 62/301271. Cette famille comprend des demandes de brevet en Europe, aux Etats-Unis, Chine, Corée du Sud, Japon, Israël, Australie, Brésil, Canada, et Inde. La date théorique d'expiration de cette famille est février 2037.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Statut
US 16/080572	US				En instance
EP 17716593.3	EP	EP3423496			En instance
CN 201780014099.2	CN	CN109195987			En instance
KR 7028377	KR	KR20180118746			En instance
JP 2018-545380	JP				En instance
IL 261330	IL				En instance
AU 2017225495	AU	AU2017225495			En instance
BR 1120180674796	BR	BR112018067479			En instance
CA 3014313	CA	CA3014313			En instance
IN 17030581	IN	IN201817030581			En instance

11.1.6 BI 765063 (OSE-172) ou EFFI-DEM

Le portefeuille relatif au projet EFFI-DEM est relatif à des anticorps dirigés contre SIRP α et leurs utilisations. Il comprend plusieurs familles de brevet.

Famille 1

La première famille concerne des anticorps anti- SIRP α capables d'induire la différenciation de MDSC notamment pour le traitement du cancer et des maladies infectieuses.

Cette famille comprend une demande internationale PCT WO2016/063233 déposée octobre 2015 et revendiquant la priorité d'une demande européenne déposée le 24 octobre 2014 numéro EP14190370.8. Elle comprend des demandes de brevet aux Etats-Unis, Europe, Canada et Japon. La date d'expiration théorique sera octobre 2035.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Statut
EP 15794641.9	EP	EP 3209691			En instance
CA 2964203	CA	CA 2964203			En instance
JP 2017-520986	JP	JP2017538669			En instance
US 15/518803	US	US 2017/0247464			En instance

Famille 2

La seconde famille de brevet concerne l'utilisation des anticorps anti-SIRP α capables d'inhiber la polarisation des macrophages de type M2 anti-inflammatoires et/ou de favoriser des macrophages de type M1 pro-inflammatoires pour le traitement du cancer. Cette famille comprend une demande internationale PCT WO 2017/1068164 déposée octobre 2016 et revendiquant la priorité d'une demande européenne déposée le 21 octobre 2015 numéro EP15190918.1. Elle comprend des demandes de brevet aux Etats-Unis, Europe, et Japon. La date d'expiration théorique sera octobre 2036.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Statut
EP16785163.3	EP	EP3365370			En instance
US15/769,689	US	US2018312600			En instance
JP2018-521040	JP	JP2018531274			En instance

Famille 3

La troisième famille de brevet concerne un anticorps anti-SIRP α humanisé. Cette famille comprend une demande internationale PCT WO 2017/178653 déposée avril 2017 et revendiquant la priorité d'une demande provisoire américaine US 62/322,707 et d'une demande européenne EP 17305182.2. Elle comprend des demandes en cours d'examen dans un grand nombre de pays sur la base de la demande PCT, dont l'Europe, les Etats-Unis et le Japon. La date d'expiration théorique sera avril 2037.

N° Dépôt	Pays	N° Publication	N° Brevet	Délivré le	Statut
US16/093,062	US				En instance
EP17718881.0	EP	EP3443010			En instance
CA 3020373	CA	CA3020373			En instance
JP 2018-550322	JP				En instance
KR 10-2018-7032968	KR	KR20180134397			En instance
CN 201780023581.2	CN	CN109071664			En instance

IL 262251	IL				En instance
Phases nationale/régionale engagées en outre Eurasie, ARIPO, Emirats Arabes Unis, Australie, Brésil, Chili, Colombie, Egypte, Hong-Kong, Inde, Indonésie, Malaisie, Mexique, Nouvelle-Zélande, Nigeria, Pérou, Philippines, Thaïlande, Arabie Saoudite, Singapour, Ukraine, Vietnam, Afrique de Sud : demandes de brevet en instance					

11.1.7 BiCKI®, nouvelle plateforme d'inhibiteurs bispécifiques de points de contrôle visant le récepteur PD-1 et d'autres cibles innovantes

La nouvelle plateforme de protéines de fusion bispécifiques est construite autour d'une ossature centrale anti-PD-1 (OSE-279), nouveau traitement de référence en oncologie, fusionnée à de nouvelles cibles d'immunothérapies, encore non divulguées.

Un portefeuille relatif à cette plateforme est en cours de constitution. Des demandes prioritaires ont été déposées.

11.1.8 Remarques

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.

11.2 Marques et noms de domaine

À la date du présent Document de Référence, la Société a fait protéger les marques « OSE PHARMA », « OSE IMMUNOTHERAPEUTICS », « MEMOPI » « TEDOPI » ainsi que sa raison sociale par le biais d'un dépôt en France, puis elles ont été déposées dans la plupart des pays où elle l'estime utile, y compris l'Union Européenne (marque de l'Union Européenne), les États-Unis, la Chine ou encore la Corée du Sud.

Les noms « OSE-172 » et « OSE-127 » (anciennement dénommés « Effi-DEM », « Effidem » et « Effi-7 ») ont été choisis par OSE Immunotherapeutics pour désigner ses technologies. 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 signes sont donc susceptibles d'être modifiés.

La marque « ATALANTE » désignant l'essai clinique de phase 3 de Tedopi® a été déposée en janvier 2016 et enregistrée en mai 2016 en France.

La marque « OSE IMMUNOTHERAPEUTICS » a été déposée en février 2016 et enregistrée en juin 2016 en France.

La marque chinoise OSE No.22180371 a été publiée en janvier 2019.

Les marques « BICKI », « B-Cool », « B-TIC » et « BiCKAN » ont été déposées en mai 2018 en France et dans l'Union Européenne et déposées en septembre 2018 aux États-Unis. Les marques BICKI, B-TIC et BiCKAN ont été enregistrées en octobre 2018.

La marque B-COOL a quant à elle été contestée en France et dans l'Union Européenne. En France, cette marque a été enregistrée en février 2019 uniquement pour certains services. Dans l'Union Européenne, la procédure d'opposition est en cours.

Les marques BICKI, B-Cool, B-TIC et BiCKAN ont par ailleurs été déposées aux États-Unis en septembre 2018.

La Société a réservé les noms de domaine suivants : osepharma.com, osepharma.fr, effimune.com et ose-immuno.com.

Les noms de domaine oseimmunotherapeutics.com et oseimmunotherapeutics.fr ont été réservés en février 2016, les noms de domaine oseimmuno.com et oseimmuno.fr en mars 2016 et les noms de domaine ose-immuno.com et ose-immuno.fr en mai 2016.

12 Information sur les tendances

12.1 Principales tendances depuis la fin du dernier exercice

Les avancées en phase clinique de quatre de ses produits, dont deux avec des partenaires pharmaceutiques de premier plan, constituent les prochaines étapes de la croissance de la Société, soutenues financièrement notamment par ses partenariats avec des groupes pharmaceutiques internationaux et les aides obtenues auprès de Bpifrance :

- Tedopi® :

Redéploiement aux Etats-Unis et en Europe de l'essai clinique de phase 3 de Tedopi® (combinaison de néoépitopes) dans le cancer du poumon avancé non à petites cellules selon un protocole révisé, après une suspension des inclusions en juin 2017. L'essai est mené chez des patients HLA-A2 positifs en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement après échec d'un checkpoint inhibiteur. Par ailleurs, après l'autorisation des autorités compétentes en Israël ont donné leur autorisation pour initier l'étude sur ce territoire.

- Démarrage de l'essai clinique de phase 2, TEDOPaM, vise à évaluer Tedopi® dans le cancer du pancréas localement avancé ou métastatique chez des patients HLA-A2 positifs dont la maladie est stable après 4 mois d'une chimiothérapie standard par Folfirinox (chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile, irinotecan et oxaliplatine). L'objectif principal de l'étude est la survie globale.
- Cette étude est menée sous la promotion du groupe coopérateur en oncologie GERCOR, avec le soutien de Bristol-Myers Squibb pour la fourniture de son inhibiteur de point de contrôle Opdivo® et d'OSE Immunotherapeutics pour la fourniture de son immunothérapie Tedopi® et l'apport d'un soutien financier.
- BI 765063 (OSE-172) (anticorps monoclonal anti-SIRPa) – Accord de collaboration et de licence accordée à Boehringer Ingelheim (avril 2018) pour le développement, l'enregistrement et la commercialisation du produit en immuno-oncologie. Entrée en clinique de phase 1 prévue au 1^{er} semestre 2019 suite à l'autorisation des autorités réglementaires obtenues en mars 2019 en France et en Belgique.
- OSE-127 (antagoniste du récepteur à l'interleukine-7) - Option de licence accordée à Servier (décembre 2016) pour le développement et la commercialisation du produit dans les maladies auto-immunes – Entrée en clinique de phase 1 chez le volontaire sain réalisée fin 2018. Exercice de l'option 1 du contrat de collaboration et de licence en février 2019.
- FR104 (antagoniste de CD28). En post-phase 1 - Janssen Biotech a mené le développement du FR104 jusqu'en phase 1 clinique dans le cadre d'un accord de licence exclusif jusqu'au 31 décembre 2018. A cette date, la Société a repris les droits mondiaux du produit auprès de Janssen Biotech dont la décision de rendre le programme à OSE Immunotherapeutics a été motivée par une révision interne de sa stratégie et une priorisation de son portefeuille de produits. Les résultats positifs de la phase 1 de preuve de concept clinique du FR104 combinés au profil de tolérance préclinique et aux données d'efficacité de multiples modèles précliniques de maladies inflammatoires et auto-immunes, soutiennent la poursuite du développement clinique du produit. La Société évalue les meilleures options pour continuer le développement du produit en phase 2 dans les maladies auto-immunes, y compris des opportunités de partenariat mondial.
- La Société poursuit la recherche de nouveaux accords de collaboration ou de licence, pouvant être initiés à différents stades de développement des produits, avec des acteurs impliqués dans le domaine de l'immunologie d'activation et de régulation et dans des combinaisons thérapeutiques de fort intérêt clinique.

Compte tenu de ses activités actuelles, la Société n'a pas de commentaires particuliers à formuler sur les tendances qui seraient susceptibles d'affecter ses revenus récurrents et ses conditions générales d'exploitation depuis la date du dernier exercice clos le 31 décembre 2018 jusqu'à la date de publication du présent document de référence.

Avec une trésorerie au 31 décembre 2018 de 12,4 millions d'euros (incluant un FCP de 2.9 M€ mais n'incluant pas le crédit d'impôt recherche (CIR) 2018 d'un montant total de 4,6 millions d'euros), la Société dispose de la trésorerie nécessaire à la poursuite de ses activités dans les 12 prochains mois suivant la parution des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018. Ces capitaux permettront à la Société de financer ses coûts de développement 2019 pour l'étude clinique de phase 3 de Tedopi®, l'étude clinique de phase 2 de Tedopi® dans le cancer du pancréas, le développement des produits OSE-127 et BI 765063 (OSE-172) dans leurs étapes cliniques de phase 1, des études complémentaires du produit FR104, ainsi que les travaux de recherche sur les produits plus précoces. Par ailleurs, la Société a perçu 22 millions d'euros sur le 1^{er} trimestre 2019 grâce d'une part à la levée de l'option 1 prévue dans le cadre de contrat avec Servier, et d'autre part, grâce à l'atteinte d'un milestone de développement dans le cadre du contrat avec Boehringer Ingelheim. La Société devrait atteindre dans le courant de l'année 2019 une nouvelle étape de développement d'OSE-172 dans le cadre de son contrat avec Boehringer Ingelheim, pouvant générer une arrivée de trésorerie complémentaires.

12.2 Existence de toute tendance connue, incertitude ou demande ou tout engagement ou événement raisonnablement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives de la Société

Néant.

13 Prévision ou estimation du bénéfice

La Société ne fait pas de prévision ou d'estimation de bénéfice.

14 Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale

14.1 Dirigeants et administrateurs

14.1.1 Composition du Conseil d'Administration

A la date du présent Document de Référence, le Conseil d'Administration est composé de 9 membres :

Nom-Prénom ou dénomination sociale du membre	Date de 1 ^{ère} nomination	Date d'échéance du mandat	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions principales exercées en dehors de la Société
Madame Dominique COSTANTINI	27/04/2012	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2020, soit 3 ans	Président du Conseil d'administration – Administrateur	- Administrateur de Theranexus SAS - Administrateur de Sensorion
Monsieur Alexis PEYROLES	31/05/2016	AG statuant sur les comptes 31 décembre 2018, soit 3 ans	Directeur Général d'OSE Immunotherapeutics, Administrateur représentant les salariés actionnaires	- Président d'Aperana Consulting - CEO d'OSE Immunotherapeutics 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	- Présidente de France Biotech - Vice-Présidente du pôle Atlanpole Biotherapies - Administrateur de la Société APAVE
Madame Sophie BROUARD	31/05/2016	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2021, soit 6 ans	Administrateur	- Directrice de recherches 1^{ère} classe CNRS
Monsieur Jean-Patrick DEMONSANG	10/04/2014	AG statuant sur les comptes 31 décembre 2019, soit 3 ans	Administrateur	- Président de Demonsang Consulting SAS - Président du CS de G1J Ile de France - Directeur Général de Genode Partners SAS
Madame Brigitte DRENO	14/06/2017	AG statuant sur les comptes 31 décembre 2019, soit 3 ans	Administrateur	- Chef du service de Dermatologie au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes - Vice-doyen de la Faculté de médecine
Monsieur Walter FLAMENBAUM	2/06/2014	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2019, soit 3 ans	Administrateur	- BioMotiv Advisory Board, The Harrington Project, Cleveland, Ohio - Managing Partner, The Channel Group, New York, NY - HMBL (formerly HeartMetabolics, Inc.), London, England, Director and Strategic Advisor - Washington and Jefferson College, Washington, Pennsylvania, Director - Board of Directors, Hudson Hall, Hudson, NY 12534 - Strategic Advisor, Stuart Pharmaceuticals, Stuart Florida
Monsieur Didier HOCH	31/05/2016	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2021, soit 6 ans	Administrateur	- Member of the Board of University of the Underground Charity Foundation

				- Membre du CA de la Fondation pour l'Université Grenoble Alpes - Administrateur indépendant : Germitech - Membre du Conseil stratégique – comité consultatif : Myastérix/Curavac
Monsieur Gérard TOBELEM	10/04/2014	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2019, soit 3 ans	Administrateur	- Néant

Il est précisé que Gérard Tardy, coopté administrateur par le Conseil d'administration du 3 janvier 2018 (en remplacement d'Emile Loria, démissionnaire), et désigné Président du Conseil d'administration lors de ce même Conseil, a démissionné le 26 mars 2018.

Renseignements personnels relatifs aux membres du Conseil d'Administration

Les 9 membres du Conseil d'administration associent une expertise internationale à la fois du développement de médicament, du marketing, de l'industrie et de la finance, avec une expérience de Sociétés de biotechnologie cotées, sur Euronext et au Nasdaq.

Dominique Costantini – Président du Conseil d'administration

Co fondateur d'OSE, depuis 2012, elle a levé des fonds privés en 2014, introduit la Société en bourse en 2015, réalisé une opération d'acquisition (Effimune) en 2016 pour mener les programmes de développement de la Société et a contribué aux accords industriels en place en 2016 et 2018. Auparavant fondateur et Directeur Général de BioAlliance pharma (1997-2011, Paris, cotée sur EuroNext devenue Onxeo). Dominique 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. Trois levées de fonds réussies en bourse ont ensuite 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.

Alexis Peyroles – Directeur Général et Administrateur représentant les salariés actionnaires

EDHEC et « Executive MBA » de « l'Imperial College » à Londres ; Alexis rejoint OSE Pharma en tant que Directeur Financier en Septembre 2013. Il a été nommé Directeur général d'OSE Immunotherapeutics le 28 mars 2018. 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.

Maryvonne Hiance – Vice- présidente du conseil, administrateur

Précédemment présidente et cofondatrice d'Effimune, ingénieur spécialiste du nucléaire, Maryvonne 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.

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.

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.

Brigitte Dréno – Administrateur

Le Professeur Brigitte Dréno est Chef du service de Dermatologie au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, un service qui développe une importante expertise de recherche et des traitements innovants en cancérologie cutanée. Brigitte Dréno y dirige par ailleurs une Unité de Biothérapie et une Unité de Thérapie Génique et Cellulaire et dans ce cadre, suit de près toutes les innovations en immuno-oncologie. Elle est Vice-doyen de la Faculté de médecine. Elle soutient l'implantation originale de la R&D d'OSE Immunotherapeutics sur le campus de Nantes, en étroite collaboration avec le monde académique.

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.

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 Genticel 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. Jusqu'en 2018, il a été 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.

Les adresses des administrateurs sont les suivantes :

- Dominique Costantini – 286 boulevard Raspail – 75015 Paris
- Maryvonne Hiance – 35 rue Edison – 44 000 Nantes
- Alexis Peyroles – 158, rue Diderot – 94300 Vincennes
- Sophie Brouard – Les Vaux – 44240 Sucé sur Erdre
- Jean-Patrick Demonsang – 149, rue Louis Rouquier – 92300 Levallois-Perret
- Brigitte Dréno – 10, rue Voltaire – 44000 Nantes
- Walter Flamenbaum – 77 Crayville Road Crayville – NY, 12521 (Etats-Unis)
- Didier Hoch – 1508 route de Bellegarde – La Sauzée – 42210 Saint Cyr Les Vignes
- Gérard Tobelem – 113, rue Monge – 75005 Paris

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

Après exercice potentiel de tous les instruments donnant accès au capital, la détention d'actions de la Société par les administrateurs au 31 mars 2019 serait la suivante :

- Alexis Peyroles détiendra (directement et par le biais de sa Société Aperana Consulting), après exercice de l'ensemble des instruments dilutifs, 748.288 actions représentant 4,71 % du capital et des droits de vote ;
- Dominique Costantini détiendra 1.972.483 actions représentant 12,43 % du capital et des droits de vote ;
- Maryvonne Hiance (directement et par le biais de sa holding patrimoniale), détiendra 408.734 actions représentant 2,57 % du capital et des droits de vote ;
- Sophie Brouard détiendra 204.834 actions représentant 1,29 % du capital et des droits de vote ;
- Jean-Patrick Demonsang détiendra 43.000 actions représentant 0,27 % du capital et des droits de vote ;
- Brigitte Dréno détiendra 0 action représentant 0 % du capital et des droits de vote ;
- Walter Flamenbaum détiendra 39.333 actions représentant 0,25 % du capital et des droits de vote ;
- Didier Hoch détiendra 13.703 actions représentant 0,09 % du capital et des droits de vote ;
- Gérard Tobelem détiendra 74.100 actions représentant 0,46 % 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

Prénom – Nom 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
Dominique Costantini	- Administrateur de Theranexus SAS - Administrateur de Sensorion	- Gérant de Chrysabio Eurl - Administrateur d'AB Sciences sa - Administrateur d'Abivax - Administrateur de Theradiag - Administrateur de Carthera SAS
Maryvonne Hiance	- Présidente de France Biotech - Vice-Présidente du pôle Atlanpole Biotherapies - Administrateur de la Société APAVE - Présidente du Conseil stratégique Olmix, Bréhan - Conseillère stratégique Goliver, Nantes	- Néant
Sophie Brouard	- Directrice de la Recherche 1^{ère} classe CNRS	- Directrice de la Fondation Centaure - Administratrice de la Société Française d'Immunologie (SFI)
Jean-Patrick Demonsang	- Président de Demonsang Consulting SAS - Président du CS de G1J Ile de France - Directeur Général de Genode Partners SAS	- Président de Parexi SAS
Brigitte Dréno	- Néant	- Néant
Walter Flamenbaum	- BioMotiv Advisory Board, The Harrington Project, Cleveland, Ohio (2013-); - Managing Partner, The Channel Group, New York, NY (2012-); - HMBL (formerly HeartMetabolics, Inc.), London, England, Director and Strategic Advisor (2010 -2018) - Washington and Jefferson College, Washington, Pennsylvania, Director (2010 – 2018) - Board of Directors, Hudson Hall, Hudson, NY 12534 - Strategic Advisor, Stuart Pharmaceuticals, Stuart Florida (2017)	- Norphan Pharmaceuticals, Stamford, Connecticut, Chairman of the Board - Partner Emeritus, Paul Capital Advisers, San Francisco, CA - Griffintown Capital Partner, Chairman, Morristown, NY - RenalSense, Israel, Strategic Advisor - Allergan Research Corporation, San Francisco, CA, Director - UMAN Pharmaceuticals, Candiac, Quebec, Canada, Director
Didier Hoch	- Member of the Board of University of the Underground Charity Foundation - Membre du CA de la Fondation pour l'Université Grenoble Alpes - Administrateur indépendant : Germitech - Membre du Conseil stratégique – comité consultatif : Myastérix/Curavac	- Administrateur indépendant de DBV Technologie, Genticeil, - Président de Biovision (Fondation pour l'Université de Lyon) - Président de Big Booster (Fondation pour l'Université de Lyon)
Alexis Peyroles	- Président d'Aperana Consulting - CEO d'OSE Immunotherapeutics Inc.	- N/A
Gérard Tobelem	- Néant	- Administrateur de la Fondation d'entreprise Louis-Dreyfus - Administrateur de SupBiotech (fin du mandat : juillet 2017) - Président de Théradiag SA

14.1.2 Composition de l'équipe dirigeante opérationnelle

Composition de la Direction Générale

Dominique Costantini assure désormais les fonctions de Président du Conseil d'administration. Auparavant, Dominique Costantini était Directeur Général de la Société jusqu'au 12 avril 2018.

Alexis Peyroles exerce les fonctions de Directeur Général de la Société. Il était auparavant Directeur Général Délégué, en charge des opérations, de la finance et des accords et licences de la Société jusqu'au 12 avril 2018.

Renseignements personnels relatifs aux membres de la Direction Générale

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

Alexis Peyroles – Directeur Général

EDHEC et « Executive MBA » de « l'Imperial College » à Londres ; Alexis rejoint OSE Pharma en tant que Directeur des opérations. Il est Directeur général d'OSE Immunotherapeutics depuis le 12 avril 2018. Alexis Peyroles a su construire les différentes collaborations et accords de licence stratégiques de la Société OSE en intégrant toutes les composantes des métiers nécessaires à la signature de tels partenariats. Son expérience managériale internationale de plus de 20 ans dans l'industrie pharmaceutique (Sanofi- Guerbet) et dans la biotechnologie à la fois en Europe, au Japon et en Amérique du Sud, l'a amené à développer ses compétences en stratégie, finance, marketing pharmaceutique et dans les accords et licences. Dès l'origine d'OSE, ses qualités stratégiques et opérationnelles ont été déterminantes dans le développement de la Société, son introduction en bourse, sa croissance externe et dans la réalisation des partenariats structurant le futur d'OSE avec des étapes clés de création de valeur.

Alexis Peyroles est assisté par une équipe de Direction opérationnelle comprenant :

- **Dominique Costantini (MD)**, Directrice du Développement Précoce, apporte à l'équipe d'OSE sa large expertise de ce domaine.
- **Maryvonne Hiance** (Directrice de la Stratégie) apporte à la Société ses réseaux et son expérience propre.
- **Nicolas Poirier (PhD)**, Directeur scientifique

Docteur en Sciences en Immunologie obtenu au sein du CESTI (à Nantes). Il a mis au point 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. En 2009, Nicolas rejoint Effimune comme manager de projet. Il devient le directeur des programmes scientifiques de la Société 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. Nicolas est l'auteur de publications internationales de premier plan dans le domaine de l'immuno-restauration.

- **Jean-Pascal Conduzorgues (PharmD)**, Directeur de la production, Pharmacien responsable

Docteur en Pharmacie, très large expérience de pharmacien responsable ou de « QP » ou « qualified person », responsabilité pharmaceutique requise pour les médicaments en Europe. Il assure la coordination des sous-traitants nécessaires à la coordination des dossiers pharmaceutiques. Fondateur, dirigeant et pharmacien responsable de CRID Pharma devenu Amatsi puis devenu récemment Eurofins, à Montpellier, qu'il a dirigé pendant 20 ans (Etablissement 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. 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 Immunotherapeutics.

- **Emilienne Soma** (PharmD, PhD), Directeur des programmes pharmaceutiques

Docteur en Pharmacie, Docteur es Sciences, Emilienne est spécialisée dans le développement de produits pharmaceutiques de formes innovantes dans différents domaines thérapeutiques et notamment en oncologie, les maladies infectieuses et le VIH. Elle bénéficie de près de 20 ans d'expérience au sein de Sociétés de biotechnologie où elle a mené et coordonné le développement pharmaceutique de produits de biothérapie, de nanomédecine et de nouvelles entités chimiques. Large expérience de management de la R&D et des alliances au sein de plusieurs Sociétés de biotechnologie. Elle gère l'Alliance avec la Société Boehringer Ingelheim.

- **Bérangère Vasseur** (MD), Directeur médical Immuno-Oncologie

Bérangère est médecin et bénéficie de près de 20 ans d'expérience dans le développement clinique, et en particulier de molécules innovantes en oncologie, dans des Sociétés de biotechnologie et pharmaceutiques. Avant de rejoindre OSE Immunotherapeutics en janvier 2018, elle a passé 10 ans chez Roche où elle a mené le développement clinique de produits en oncologie et où elle a accompagné la stratégie médico-marketing pour la mise sur le marché de traitements du cancer puis elle a été Directeur du développement clinique au sein de Sociétés de biotechnologie spécialisées dans le traitement des maladies orphelines en cancérologie.

- **Frédérique Corallo** (MD), Directeur médical Immunothérapies et maladies auto- immunes

Frédérique est médecin, spécialisée en immunologie, et dispose d'une expérience internationale de plus de 25 ans au sein de l'industrie pharmaceutique et de Sociétés de biotechnologie. Avant de rejoindre OSE Immunotherapeutics en novembre 2016, elle a passé plus de 10 ans en tant que Directeur médical chez Biogen, l'un des leaders mondiaux des biotechnologies. Elle a préalablement occupé des postes de management aux Affaires médicales et à la Recherche clinique, notamment au sein de Janssen Cilag et de Sanofi (Hoechst Marion Roussel). Tout au long de son parcours, Frédérique a eu la responsabilité de la gestion stratégique et opérationnelle du développement clinique et des activités de médico-marketing de produits en immunologie. Elle gère l'Alliance avec les laboratoires Janssen et Servier.

- **Anne-Laure Autret-Cornet**, Directrice Administrative et Financière

Diplômée de l'ESSCA, avec une spécialisation Audit-Finance, Anne-Laure a une expérience de ce domaine acquise au sein de Deloitte pendant près de 7 ans avant de rejoindre la Société Effimune en tant que Responsable administratif et financier en octobre 2013. Elle est Directeur administratif et financier d'OSE Immunotherapeutics depuis mai 2016.

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 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.

Dominique Costantini a signé un contrat de travail à durée indéterminée à temps partiel le 1^{er} juillet 2014. 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. Madame Costantini a conclu un avenant à son contrat de travail le 1^{er} octobre 2016 pour le porter à un temps plein avec une rémunération annuelle brute de 205.314 euros annuel brut. Il est prévu une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs. La Société maintient ce contrat en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes que Dominique Costantini exerce dans l'expertise du développement de médicaments.

Alexis Peyroles, Directeur général, a signé un contrat de travail à durée indéterminée le 1^{er} juillet 2014, modifié par avenant effectif au 1^{er} juillet 2018 en qualité de Directeur des Opérations de 250.000 euros annuel brut. Il est prévu une rémunération variable jusqu'à 50% de la rémunération brute annuelle en fonction de l'atteinte des objectifs, dont 50% sous forme d'actions gratuites. La Société maintient ce contrat en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes qu'Alexis Peyroles exerce en matière de direction des opérations et de collaborations commerciales internationales.

Maryvonne Hiance, Vice-Présidente 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. La Société maintient ce contrat en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes que Maryvonne Hiance exerce en matière de stratégie industrielle.

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.

Il est toutefois précisé, en application de l'article L.225-197-1 II du Code de commerce, conformément aux usages de la Société en matière d'attribution d'actions gratuites aux dirigeants, qu'Alexis Peyroles s'est engagé à conserver au nominatif 5 % des actions gratuites attribuées jusqu'à la cessation de son mandat social au sein de la Société.

14.2.2 Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L.621-18-2 du Code monétaire et financier

Conformément à l'article 223-26 du règlement général de l'AMF, un récapitulatif des opérations mentionnées à l'article L.681-18-2 du Code monétaire et financier au cours de l'exercice 2018 et portant sur les actions de la Société est présenté ci-après :

Catégorie (1)	Personne concernée	Nature de l'opération (2)	Date de l'opération	Montant de l'opération (€)	Prix moyen unitaire (€)	Nombre de titres
a	Gérard Tobélem	A	26/12/18	10.200	3,40	3.000
a	Dominique Costantini	A	21/12/18	29.165	3,07	9.500
a	Dominique Costantini	A	14/12/18	31.900	3,19	10.000
a	Maryvonne Hiance	A	17/09/18	12.330	4,11	3.000
a	Alexis Peyroles	A	14/09/18	10.097	4,20	2.404

(1) Catégories :

a : les membres du Conseil d'administration, du Directoire, du Conseil de surveillance, le Directeur Général, le Directeur Général, le Directeur Général Délégué ;

b : toute autre personne qui, dans les conditions définies par le règlement général de l'Autorité des marchés financiers a, d'une part, au sein de l'émetteur, le pouvoir de prendre des décisions de gestion concernant son évolution et sa stratégie, et a, d'autre part, un accès régulier à des informations privilégiées concernant directement ou indirectement cet émetteur ;

c : les personnes ayant, dans des conditions définies par décret en Conseil d'État, des liens personnels étroits avec les personnes mentionnées aux a et b.

(2) Nature de l'opération : A : Acquisition ; C : Cession ; S : Souscription ; E : Échange.

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 l'exercice 2018, les seuls mandataires sociaux dirigeants étaient Dominique Costantini, Bernard Vanhove et Alexis Peyroles. Aucune rémunération n'a été versée aux mandataires sociaux dirigeants au cours de l'année 2018 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 1^{er} 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. Cette convention de prestation de services s'est achevée le 3 janvier 2018.

Madame Costantini bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1^{er} juillet 2014 en qualité de directrice du développement. Madame Costantini a conclu un avenant à son contrat de travail le 1^{er} octobre 2016 pour le porter à 151,67 heures de travail mensuel, soit une rémunération annuelle brute de 205.314 euros annuel brut. Il est prévu une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs.

Alexis Peyroles, Directeur Général, a signé un contrat de travail à durée indéterminée le 1^{er} juillet 2014, modifié par avenant effectif au 1^{er} juillet 2018 en qualité de Directeur des Opérations de 250.000 euros annuel brut. Il est prévu une rémunération variable jusqu'à 50% de la rémunération brute annuelle en fonction de l'atteinte des objectifs, dont 50% sous forme d'actions gratuites.

Bernard Vanhove, Directeur général délégué, a signé un avenant à un contrat de travail à durée indéterminée le 31 mai 2016 en qualité de Directeur en charge de la R&D et des collaborations scientifiques internationales de 135.000 euros annuel brut (pour 151,67 heures de travail mensuel). Il était prévu une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs. Bernard Vanhove a quitté la Société en date du 31 décembre 2018.

Un rapport exposant les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature des membres du Conseil d'administration et de la Direction Générale pour l'exercice 2018 est présenté en Annexe D du présent Document de référence. Ce rapport sera soumis à l'approbation de l'Assemblée générale annuelle du 26 juin 2019 dans ses résolutions 7 à 10. Le lecteur est invité à s'y référer.

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

	Exercice 2018	Exercice 2017
Emile Loria – Président du Conseil d’administration jusqu’au 3 janvier 2018		
Rémunérations dues au titre de l’exercice (tableau 2)	0	150.000 HT € dont 30.000 € HT de remboursement forfaitaire 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	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement (tableau 6)	N/A	N/A
TOTAL	0 €	150.000 HT €

	Exercice 2018	Exercice 2017
Dominique Costantini – Président du Conseil d’administration depuis le 28 mars 2018		
Rémunérations dues au titre de l’exercice (tableau 2)	317 145 € Bruts Salaires	279.805 € Bruts Salaires
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l’exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA* et BSPCE attribués au cours de l’exercice (tableau 4)	42 476 €	5.163 €
Valorisation des actions attribuées gratuitement (tableau 6)	N/A	N/A
TOTAL	359 621 €	284.968 €

	Exercice 2018	Exercice 2017
Bernard Vanhove – Directeur général délégué		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (tableau 2)	217.801 € Bruts Salaires	250.406 € Bruts Salaires
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice (tableau 4)	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement (tableau 6)	78 781 €	204.758 €
Autres	156.272 €	
TOTAL	452.854 €	455.164 €

	Exercice 2018	Exercice 2017
Alexis Peyroles – Directeur général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (tableau 2)	291.718 € Bruts Salaires	199.734 € Bruts Salaires
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées au cours de l'exercice	N/A	N/A
Valorisation des BSA et BSPCE attribués au cours de l'exercice (tableau 4)	N/A	N/A
Valorisation des actions attribuées gratuitement (tableau 6)	522.431 €	773.432 €
TOTAL	814.149 €	973.166 €

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

DIRIGEANT MANDATAIRE	Rémunération pour l'exercice 2018 (en euros)		Rémunération pour l'exercice 2017 (en euros)	
D. Costantini	317 145€ Bruts ¹		279 805€ Bruts ¹	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Rémunération fixe	205.314 €	205.314 €	205.314 €	205.314 €
Rémunération variable annuelle	56.491 €	56.491 €	56.491 €	56.491 €
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	N/A	51.328 €	N/A	18.000 €
Jetons de présence	0	0	0	0
Avantages en nature	0	0	0	0
Total	261.805 €	313.133 € ²	279.805 €	279.805 €

¹ Le contrat de travail de Dominique Costantini a été modifié en octobre 2016 pour le porter à 151,67 heures de travail mensuel, soit une rémunération annuelle brute de 205 314 euros hors rémunération variable.

Il est précisé que la prime de Dominique Costantini de l'exercice 2017 a été versée en début d'exercice 2018. Les objectifs fixés à Dominique Costantini au titre de l'exercice 2018 ayant été atteints, une prime de trois mois de salaires a été versée en 2018.

² Delta avec le tableau 1 lié à la valorisation des jours de congés payés

DIRIGEANT MANDATAIRE	Rémunération pour l'exercice 2018 (en euros)		Rémunération pour l'exercice 2017 (en euros)	
E. Loria	0 € HT		150.000 € HT ¹	
	Montants dus	Montants versés	Montant dus	Montant versés
Rémunération fixe	0	0	150.000	150.000
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	0	0	150.000	150.000

¹ 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 1^{er} juillet 2014 et s'est arrêtée au 3 janvier 2018.

DIRIGEANT MANDATAIRE	Rémunération pour l'exercice 2018 (en euros)		Rémunération pour l'exercice 2017 (en euros)	
B. Vanhove	374 073 Bruts ¹		250 406 € Bruts ¹	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Rémunération fixe	135 000€ ¹	135 000€	135 000€ ¹	135 000€
Rémunération variable annuelle	33 750 €	33.750€	33 750 €	33.750€
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	205.323 €	205.323 €	81.656 €	81.656 €
Jetons de présence	0	0	0	0
Avantages en nature	0	0	0	0
TOTAL	374.073€	374.073€	250.406€	250.406€

¹ La rémunération au titre de ce contrat de travail est calculée sur une base de 135 000 euros annuelle brute. Le contrat de travail a pris effet le 31 mai 2016. Il est par ailleurs prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaire en fonction de l'atteinte des objectifs.

DIRIGEANT MANDATAIRE	Rémunération pour l'exercice 2018 (en euros)		Rémunération pour l'exercice 2017 (en euros)	
A. Peyroles	290.080€ Bruts ¹		199.734€ Bruts ¹	
	Montants dus	Montants versés	Montants dus	Montants versés
Rémunération fixe	202.250€	202.250€	150.000€	150.000 €
Rémunération variable annuelle	37.500€	37.500€	37.500€	37.500€
Rémunération variable pluriannuelle	N/A	N/A	N/A	N/A
Rémunération exceptionnelle	38.625 €	38.625 €	N/A	N/A
Jetons de présence	11.705€	11.705€	12.650€	12.650€
Avantages en nature	0	0	0	0
TOTAL	290.080€	290.080€ ²	200.150€	200.150 €

¹ Le contrat d'Alexis Peyroles prévoyait une rémunération de 150.000 euros annuel brut. Cette rémunération a été portée à 250.000 € à compter du 13 juin 2018. Il était prévu une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs qui est à ce jour de 50% de la rémunération brute annuelle en fonction de l'atteinte des objectifs, dont 50% sous forme d'actions gratuites.

² Delta avec le tableau 1 lié à la valorisation des jours de congés payés

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 2018)	Autres rémunérations (au titre de l'exercice 2018)	Jetons de présence (au titre de l'exercice 2017)	Autres rémunérations (au titre de l'exercice 2017)
E. LORIA Démission le 3 janvier 2018	Président – Président du Conseil	0 €		0 €	
D. COSTANTINI	Administrateur – Directeur Général	0 €		0 €	

G. CHATELAIN Démission le 3 janvier 2018	Administrateur Comité des nominations et rémunérations	1.412 €	11.846 CHF *	18.918 €	14.049 CHF *
G. TOBELEM	Administrateur Comité des rémunérations et des nominations (président)	21.429 €		29.102 €	
JP. DEMONSANG	Administrateur Comité d'audit (président)	21.429 €		29.102 €	
D. DE WEESE Non renouvelé lors de l'AG 2018	Censeur	0€		6.212 €	
W. FLAMENBAUM	Administrateur	8.941 €		13.553 €	
D. HOCH	Administrateur	18.571€		23.055€	5.000 € HT**
S. BROUARD	Administrateur	14.286 €		12.094 €	
M. HIANCE	Administrateur — Vice- Président du CA	14.574 €		13.859 €	
A. PEYROLES	Administrateur représentant les salariés actionnaires	11.705 €		12.650 €	
B. DRENO	Administrateur	4.571 €		7.559 €	
D. JORKASKY Démission le 1/07/18	Administrateur	2.353 €		7.341 €	

* Ces rémunérations ont été versées en 2018 à M. Chatelain au titre de ses prestations d'administrateur général et honoraires d'avocat au sein d'OPI, respectivement à hauteur de 5.000 CHF TTC pour une mission d'administrateur unique et de domiciliation d'OPI par le cabinet Mentha, et 4.846 CHF TTC pour des prestations juridiques du cabinet Mentha.

** Cette rémunération a été versée dans le cadre d'un contrat de prestation de service de prospection signé avec la Société CH2O Strategy (affiliée à Didier Hoch), pour une mission ponctuelle.

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 2017 et 2018

Nom du dirigeant mandataire social	Date du plan	N° du plan	Valorisation des BSA et BSPCE selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Nombre de BSA et BSPCE attribués durant l'exercice	Prix d'exercice	Période d'exercice
Dominique Costantini	Date : 13/06/2018	BSPCE 2018	42.476 €	25.900 BSPCE	4,17 €	13/06/2013
	Date : 28/03/2017	BSPCE 2017	5.163 €	4.098 BSPCE*	6,59 €	28/03/2018
Gérard Tobelem	Date : 13/06/2018	BSA 2018	0 €	42.850 BSA	4,17 €	13/06/2023
TOTAL			42 476 €	72.848		

* caducs depuis le 28 mars 2018.

Tableau 5 : Options de souscription ou d'achat d'actions levées par chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos 31 décembre 2017 et 2018

Néant

Tableau 6 : Actions attribuées gratuitement à chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos les 31 décembre 2017 et 2018

Nom du dirigeant mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant l'exercice	Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance
Maryvonne Hiance	Date : 28/03/2017	10.926	74.078 €	28 mars 2018	28 mars 2019	Présence
Bernard Vanhove	Date : 28/03/2017	12.292	0 €*	28 mars 2018	28 mars 2019	Présence
Alexis Peyroles	Date 1 : 13/06/2018	150.000	613.500 €	13 juin 2019	13 juin 2020	Présence
	Date 2 : 05/12/2018	18.712	61 750 €	5 déc. 2019	5 déc. 2020	Présence
TOTAL		191.930	749.328 €			

*Les conditions de performance ne sont pas respectées

Tableau 7 : Actions attribuées gratuitement devenues disponibles pour chaque dirigeant mandataire social durant les exercices clos 31 décembre 2017 et 2018

Nom du mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'actions devenues disponibles durant l'exercice	Conditions d'acquisition
Alexis Peyroles	13/12/2016	150.000	Réalisation des 3 objectifs donnant lieu à 150.000 AGA à l'issue de la période d'acquisition d'un an

Tableau 8 : Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions attribuées aux mandataires sociaux

A la date du présent Document de Référence :

	BSPCE 2018	BSA 2018	BSA 2017	BSA Effimune	BSPCE 2015	BSA 2015	BSA 2014
Date d'assemblée Générale ou CA ayant attribué le plan	Assemblée Générale Extraordinaire du 14/06/2017 Conseil d'administration du 13/06/18	Assemblée Générale Extraordinaire du 14/06/2017 Conseil d'administration du 13/06/18	Assemblée Générale Extraordinaire du 31/05/2016	Assemblée Générale Extraordinaire du 31/05/2016 Conseils d'administration d'Effimune des 27 juin 2011, 8 décembre 2011, 1 ^{er} juillet 2014 et 25 novembre 2014	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
Nombre maximum de bons autorisés par les assemblées générales	500.000 instruments	500.000 instruments	400.000 instruments	67.820 (donnant droit à 130.892 actions en application de la parité d'échange définie lors de la fusion avec Effimune en date du 31/05/2016)	300.000 instruments	300.000 instruments	800.000, portés à 500.000 par l'AGE du 17 septembre 2014
Nombre d'instruments émis	25.900	42.850	52.000	67.820 (donnant droit à 130.892 actions en application de la parité d'échange définie lors de la fusion avec Effimune en date du 31/05/2016)	65 000	136 222	481.982

	BSPCE 2018	BSA 2018	BSA 2017	BSA Effimune	BSPCE 2015	BSA 2015	BSA 2014
<i>Dominique Costantini</i>	25.900						11.250
<i>Jean-Patrick Demonsang</i>							13.000
<i>Gérard Tobelem</i>		42.850					13.417
<i>Walter Flamenbaum</i>							13.333
<i>Maryvonne Hiance</i>				5.000 (donnant droit à 9.650 actions en application de la parité d'échange définie lors de la fusion avec Effimune en date du 31/05/2016)			
<i>Didier Hoch</i>				3.000 (donnant droit à 6.369 actions en application de la parité d'échange définie lors de la fusion avec Effimune en date du 31/05/2016)			
<i>Sophie Brouard</i>				1.000 (donnant droit à 1.930 actions en application de la parité d'échange définie lors de la fusion avec Effimune en date du 31/05/2016)			
<i>Alexis Peyroles</i>					65.000		85.000
Point de départ d'exercice des bons	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	1 ^{er} octobre 2017 1 ^{er} octobre 2018 1 ^{er} octobre 2019	Date de leur attribution	Date de leur attribution
Date d'expiration	13/06/2023	13/06/2023	17 juillet 2021	27 juin 2016 (tranche 1) 8 décembre 2016 (tranche 2) 1 ^{er} juillet 2019 (tranche 3) 25 novembre 2019 (tranche 4)	1 ^{er} avril 2019 1 ^{er} avril 2020 1 ^{er} avril 2021	30 mars 2020	30 juin 2019
Prix de souscription ou d'achat du bon	0€	0,70 €	0,60€	0,60 € (tranches 1 et 2) 0,70 € (tranches 3 et 4)	0 €	1,08 €	0,10 €

	BSPCE 2018	BSA 2018	BSA 2017	BSA Effimune	BSPCE 2015	BSA 2015	BSA 2014
Nombre d'instruments souscrits	0	0	42.000	23.620 (donnant droit à 45.586 actions en application de la parité d'échange définie lors de la fusion avec Effimune en date du 31/05/2016)	0	136 222	400.982
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	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires
Prix d'exercice	4,17€	4,17 €	4,65€	5 € (tranches 1 et 2) 7 € (tranches 3 et 4)	10,80 €	10,80 €	8 €
Nombre d'actions souscrites à la date du présent Document de Référence	0	0	0	45.586	0	0	156.250
Nombre cumulé de bons de souscriptions ou d'achat actions annulées ou caduques	0	0	10.000	10.000 (donnant droit à 19.300 actions en application de la parité d'échange définie lors de la fusion avec Effimune en date du 31/05/2016)	0	0	13.000
Bons de souscription restants à émettre à la date du présent Document de Référence	25.900	42.850	0	0	0***	0	0

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

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix 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	Plan de 41.155 AGA 2017	Plan de 38.712 AGA 2018-1 Plan de 150.000 AGA 2018-2
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et toute Société comprise dans le périmètre d'attribution des options, aux dix salariés de l'émetteur et de toute Société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	229.867	4.65 €	40.151 acquises au 18/07/18	Non acquises
Options détenues sur l'émetteur et les Sociétés visées précédemment, levées, durant l'exercice, par les dix salariés de l'émetteur et de ces Sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	0	0	N/A	

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

A la date du présent Document de Référence :

- Une émission de 98.000 actions gratuites a été réalisée par le Conseil d'administration le 31 mai 2016 ;
- Une émission de 13.851 actions gratuites a été réalisée par le Conseil d'administration le 8 septembre 2016 ;
- Une émission de 150.000 actions gratuites a été réalisée par le Conseil d'administration le 13 décembre 2016 ;
- Une émission de 25.040 actions gratuites a été réalisée par le Conseil d'administration le 28 mars 2017 ;
- Une émission de 41.155 actions gratuites a été réalisée par le Directeur général du 18 juillet 2017 sur délégation du Conseil d'administration du 14 juin 2017 ;
- Une émission de 150.000 actions gratuites a été réalisée par le Conseil d'administration le 13 juin 2018 ;
- Une émission de 38.712 actions gratuites a été réalisée par le Conseil d'administration le 5 décembre 2018 ;
- Une enveloppe de 150.000 actions gratuites a été décidée par le Conseil d'administration le 5 décembre 2018.

HISTORIQUE DES ATTRIBUTIONS GRATUITES D'ACTIONS							
INFORMATION SUR LES ACTIONS ATTRIBUEES GRATUITEMENT							
Date d'assemblée	14 juin 2017	14 juin 2017	17 septembre 2014	31 mai 2016	31 mai 2016	31 mai 2016	31 mai 2016
Date du Conseil d'administration	5 décembre 2018	13 juin 2018	31 mai 2016	8 septembre 2016	13 décembre 2016	28 mars 2017	14 juin 2017 (délégation au DG le 18 juin 2017)
Nombre total d'actions attribuées gratuitement	18.712	150.000	98 000	13.851	150.000	25.040	41.155
dont le nombre attribué à :							
Maryvonne Hiance – Administrateur			40 000	0	0	10.926	0
Alexis Peyroles – Directeur général délégué	18.712	150.000	0	12.162	150.000	0	0
Date d'acquisition des actions	5 décembre 2019	13 juin 2019	1 ^{er} juin 2018	9 septembre 2017	13 décembre 2017 (pour 100.000 AGA) 13 juin 2018 (pour 50.000 AGA)	29 mars 2018	18 juillet 2018
Date de fin de période de conservation	5 décembre 2020	13 juin 2020	1 ^{er} juin 2020	9 septembre 2018	13 décembre 2018 (pour 100.000 AGA) 13 juin 2019 (pour 50.000 AGA)	29 mars 2019	18 juillet 2019
Nombre d'actions	0	0	98.000	13.851	150.000	25.040	40.151

acquises au 31 mars 2019							
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques	0	0	0	0	0	0	0
Actions attribuées gratuitement restantes en fin d'exercice	-	-	-	-	-	-	-

Tableau 11 : Précisions quant aux conditions de rémunération et autres avantages consentis aux mandataires sociaux dirigeants

Dirigeants mandataires sociaux	Date de 1 ^{ère} nomination	Date d'échéance du mandat	Contrat de prestations		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	Oui	Non
Dominique Costantini <i>Président du Conseil</i> <i>Administrateur</i>	27 avril 2012	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2020		X	X			X		X		X
Alexis Peyroles <i>Directeur général</i> <i>Administrateur</i>	31 mai 2016	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2018		X	X			X		X		X

Aucun maintien de contrats de travail, ou indemnités de départ en cas de rupture du contrat de travail ne sont prévus à la date du présent Document de Référence.

15.2 Sommes provisionnées ou constatées par ailleurs par la Société aux fins du versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages

La Société n'a pas provisionné de sommes aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux et/ou dirigeants mandataires sociaux qui ne bénéficient pas ailleurs (ou n'ont bénéficié) de prime de départ ou d'arrivée au sein de la Société.

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 19 à 22 des statuts)

Article 19 – Conseil d'Administration (extrait)

- (3) 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 3 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 70 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 20 – 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 70 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 21 – 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 22 – 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 23 à 26 des statuts)

Article 23 – 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 24 – 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 sût 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 26 – 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

Madame Costantini, Directeur Général, a signé un contrat de travail initial en tant que Directeur du développement en 2014. Son contrat a été modifié en octobre 2016 pour le porter à temps plein (151,67 heures de travail mensuel), soit une rémunération annuelle brute de 205 314 euros hors rémunération variable. Il est précisé que la prime de Dominique Costantini de l'exercice 2017 a été versée en début d'exercice 2018. Il est par ailleurs prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs.

Maryvonne Hiance, Vice-Président d'OSE Immunotherapeutics, assure un rôle opérationnel de directeur de la stratégie auprès de la direction générale en vertu d'un contrat actualisé suite à la fusion 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.

Bernard Vanhove, Directeur général délégué, a signé suite à la fusion un avenant à son contrat de travail à durée indéterminée le 31 mai 2016 en qualité de Directeur en charge de la R&D et des collaborations scientifiques internationales de 135.000 euros annuel brut (pour 151,67 heures de travail mensuel). Il est prévu une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs. Bernard Vanhove a démissionné de ses fonctions le 31 décembre 2018.

Alexis Peyroles, Directeur général, a signé initialement un contrat de travail à durée indéterminée le 1^{er} juillet 2014, modifié par avenant en date du 1^{er} octobre 2016 en qualité de Directeur des Opérations de 150.000 euros annuel brut (pour 151,67 heures de travail mensuel), puis de nouveau modifié en date du 1^{er} juillet 2018 de 250.000 euros annuels bruts. Il est prévu une rémunération variable jusqu'à 50% de la base brute annuelle en fonction de l'atteinte des objectifs.

16.3 Comités

En application des articles 6 et 7 du 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 de Monsieur Didier Hoch, dont les mandats ont été renouvelés à l'occasion du Conseil d'administration du 14 juin 2017 nommés pour une durée de deux ans.

Messieurs Jean Patrick Demonsang et Didier Hoch sont tous deux des membres indépendants.

- Fonctionnement :

- o 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 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 :

OSE Immunotherapeutics

Exercice clos le 31 décembre 2018

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/combinés 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.

O Règlement intérieur

Le fonctionnement du Comité d'audit est régi par l'article 7 du Règlement Intérieur du Conseil d'Administration.

Le Conseil d'administration réuni le 14 juin 2017 a décidé de modifier l'article 7 du Règlement Intérieur en faisant passer le nombre minimum de membres du Comité d'audit à deux (au lieu de trois). Dans l'hypothèse où le Comité ne serait composé que de deux membres, ces deux membres doivent être indépendants. Ce Règlement Intérieur est consultable, sur demande écrite préalable, au siège de la Société.

- Travaux en 2018 :

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

Le Comité d'audit s'est réuni deux fois en 2018, à l'occasion de l'examen et arrêté des comptes sociaux et consolidés de l'exercice 2017 (23 mars 2018) et de l'examen et arrêté des comptes consolidés du premier semestre 2018 (6 septembre 2018).

16.3.2 Comité des rémunérations et des nominations

- Composition :

En 2018, le Comité des rémunérations et des nominations est composé de Monsieur Gérard Tobelem (président du Comité) et de Maryvonne Hiance, nommés pour une durée de deux ans à l'occasion du Conseil d'administration tenu le 14 juin 2017.

Le membre indépendant est Monsieur Gérard Tobelem.

- Fonctionnement :

- o 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.

- o 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 2018 :

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

Le Comité des nominations et des rémunérations s'est réuni trois fois en 2018, le 28 mars à l'occasion de la modification de la gouvernance, le 8 juin à l'occasion de la revue des rémunérations des dirigeants et attribution d'actions gratuites aux salariés, BSA et BSPCE, et le 5 décembre à l'occasion d'attribution d'actions gratuites et détermination des objectifs du Directeur général.

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 Société.

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 sur le gouvernement d'entreprise prévu par les dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Recommandations du code Middledenext :	Déjà adoptée	Sera adoptée	Ne sera pas adoptée	Non applicable
I. le pouvoir exécutif				
R13 : définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux*	x			
R15 : cumul contrat de travail et mandat social**	x			
R16 : indemnités de départ ***				x
R17 : régimes de retraites supplémentaires****				x
R18 : stock-options et attributions gratuites*****			x	
II. le pouvoir de surveillance				
R1 : déontologie des membres du Conseil	x			
R3 : composition du conseil, présence de membres indépendants	x			
R4 : information des membres du conseil	x			
R5 : réunions du conseil et des comités	x			
R6 : mise en place de comités	x			
R7 : mise en place d'un règlement intérieur	x			
R8 : choix des administrateurs	x			
R9 : durée des mandats des membres du Conseil	x			
R10 : rémunération des administrateurs	x			
R11 : mise en place d'une évaluation des travaux du conseil*****	x			

* Madame Costantini bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée en qualité de directrice du développement précoce. La Société maintient ce contrat technique de directrice du développement précoce, malgré la nomination de Dominique Costantini en qualité de Président du Conseil d'administration, en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes qu'elle exerce en matière d'expertise du développement de médicaments.

** Alexis Peyroles cumule son mandat de Directeur général avec un contrat de travail de Directeur des Opérations. Au vu de la spécificité de ses missions et de la distinction avec le mandat de Directeur général, il a été décidé par le Conseil d'administration

de maintenir le contrat d'Alexis Peyroles, en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes qu'il exerce en matière de direction des opérations et de collaborations commerciales internationales.

*** La Société n'a pas mis en place un régime de retraite visé à l'article L. 137-11 du Code de la sécurité sociale (retraite à prestations définies dite « retraite chapeau »).

**** 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, BSA 2016, BSPCE 2015, 2016, 2017 et 2018 ont été attribués aux dirigeants, consultants et salariés. Ces personnes ayant permis et permettant, par leur connaissance technique, leurs moyens ou leur expertise, de doter la Société des outils et ressources qui lui ont permis de se développer tant sur un plan scientifique que commercial. 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 autres instruments financiers utilisés par la Société (actions gratuites) sont de nature à fidéliser les salariés clés de la Société pour la bonne marche de l'entreprise et sa croissance.

***** La performance du Conseil d'Administration fait l'objet, tous les trois ans, d'une évaluation qui prend la forme d'une auto-évaluation, menée sous la conduite d'un consultant externe. Cette évaluation porte sur sa composition, son organisation et son fonctionnement. Par ailleurs, une fois par an, le Conseil consacre un point de l'ordre du jour d'une de ses réunions à un débat sur son fonctionnement.

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 Administrateurs indépendants

La Société dispose de six administrateurs indépendants à la date du présent Document de Référence : Gérard Tobelem, Jean-Patrick Demonsang, Walter Flamenbaum, Sophie Brouard, Brigitte Dréno 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.

16.6 Contrôle interne

Cette partie est traitée dans le rapport de gestion « 8. Procédure de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière ».

16.7 Pacte d'actionnaires

A la date du présent Document de Référence, à la connaissance de la Société, il n'existe aucun pacte d'actionnaires.

17 Salariés

17.1 Ressources humaines

17.1.1 Organigramme fonctionnel

Les équipes d'OSE Immunotherapeutics 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, Président du Conseil d'administration et Directeur du développement précoce est assistée dans cette mission par Maryvonne Hiance, Vice-Président du conseil.

Alexis Peyroles, Directeur Général, a également une fonction technique de Directeur des opérations et des relations commerciales internationales et il a sous son autorité la Direction du développement précoce, la Direction de la R&D, la Direction des Opérations (Directions médicales en immuno-oncologie et dans les maladies auto-immunes, Affaires réglementaires, Direction des programmes pharmaceutiques, Direction des projets cliniques, la Communication, la Direction financière, les Accords et licences (ou « Business Développement »).

Il est assisté d'Anne-Laure Autret-Cornet, en tant que Directeur administratif et financier.

Les responsabilités réglementaires nécessaires (direction des programmes pharmaceutiques / pharmacien responsable ; directions médicales/ pharmacovigilance ; affaires réglementaires, expertises techniques et assurance de qualité) en place demeurent au sein de la Société, sous l'autorité hiérarchique du Directeur général.

La Recherche et Développement, les collaborations de recherche internationales, sont sous l'autorité du Directeur scientifique, Nicolas Poirier, qui en réfère au Directeur général.

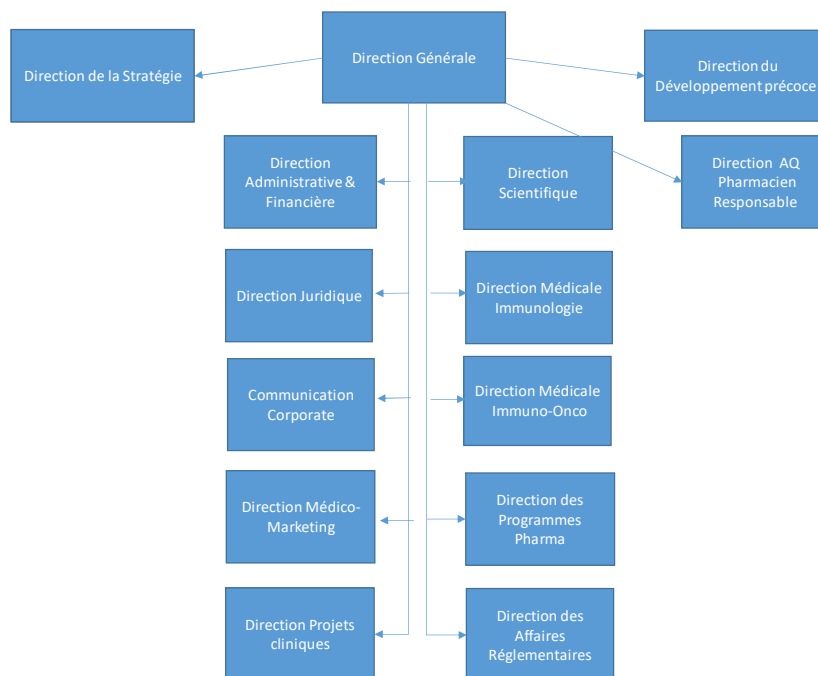
OSE Immunotherapeutics comprend une quarantaine de personnes avec des consultants spécialisés et des salariés : soit 39 salariés (31 salariés en contrat à durée indéterminée et 4 salariés en contrat CDD et 3 stagiaires).

Tous les collaborateurs externes ou internes d'OSE Immunotherapeutics sont titulaires de diplômes d'études supérieures de 2^{ème} ou 3^{ème} cycle, 50 % ont un 3^{ème} cycle (8 docteurs ès Sciences, 5 médecins et 3 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 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.

L'organigramme fonctionnel de la Société est le suivant :



17.1.2 Nombre de salariés

A la date du présent Document de Référence, l'effectif de la Société est de 38 salariés (hors stagiaire) :

Le pôle Recherche et Développement clinique et réglementaire comprend 30 personnes.

Le pôle administratif est quant à lui composé de 8 personnes.

17.2 Bons et participation

17.2.1 Bons de souscription d'actions (BSA) et Bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BSPCE)

A la date du présent Document de Référence, les différents plans de BSA et BSPCE permettent de souscrire des actions nouvelles ordinaires pour une parité de un bon pour une action.

Emission de BSA 2014

Le 2 juin 2014, l'Assemblée générale a autorisé l'émission d'une enveloppe de 800 000 BSA 2014, ensuite réduite à 500 000 BSA 2014 par l'Assemblée générale du 17 septembre 2014.

OSE Immunotherapeutics

Exercice clos le 31 décembre 2018

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 qu'Emile Loria et Dominique Costantini) et d'Aperana Consulting (la Société d'Alexis Peyroles), dont 10.000 BSA 2014-3 caducs à ce jour ;
- 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 d'Aperana Consulting ;
- 10.000 BSA 2014-6 au bénéfice d'Aperana Consulting (devenus caducs depuis le 1^{er} octobre 2017).

A la date du présent Document de Référence, les 125.000 BSA 2014-4 au bénéfice de la Société Simbec-Orion ont été exercés.

Le 1^{er} décembre 2015, le Conseil d'administration a décidé l'émission de 50.000 BSA 2014-7 répartis comme suit :

- 3.000 BSA-7 chacun à Jean Théron, Gérard Tobelem, Jean-Patrick Demonsang, David de Weese, Walter Flamenbaum, Guy Chatelain, Val Fourcats (Gilles Pélisson), dont 3.000 BSA 2014-7 caducs à ce jour ;
- 5.000 BSA-7 chacun à Dominique Costantini et Aperana Consulting (Alexis Peyroles) ;
- 5.000 BSA-7 chacun à Alain Chatelin et Jean-Pascal Conduzorgues ;
- 2.000 BSA-7 à Wolf-Hervé Friedman ;
- 2.500 BSA-7 chacun à Emmanuel Phan et Sylvie Detry ;
- 1.000 BSA-7 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 à David de Weese
- 11.753 BSA à Financières Tuileries Développement
- 118.593 BSA à Besançon Participations

Emission de BSPCE 2015

Le 27 mars 2015 puis le 28 mars 2017, le Conseil d'administration a décidé l'émission de 65.000 BSPCE à Alexis Peyroles aux conditions suivantes :

- 15 000 pourront être souscrits à compter du 1^{er} octobre 2017
- 25 000 pourront être souscrits à compter du 1^{er} octobre 2018
- 25 000 pourront être souscrits à compter du 1^{er} octobre 2019

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 10.000 ont été frappés de caducité et 23.620 ont été exercés au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2016. En application de l'assemblée générale extraordinaire du 25 mars 2014 et des Conseils d'administration des 1^{er} juillet 2014 et 25 novembre 2014, Effimune a émis 34.200 BSA 2014.

Date	Type	Nombre de bons émis	Nombre de bons caducs	Nombre de bons en circulation	Nombre maximum d'actions à émettre	Prix de souscription par action en €	Durée d'exercice
CA du 1 ^{er} juillet 2014	BSA	30.700	0	30.700	59.251	7 €	5 ans
CA du 25 novembre 2014	BSA	3.500	0	3.500	6.755	7 €	5 ans
Au 31 décembre 2018		34.200	0	34.200	66.006		

Au 31 décembre 2018, 34.200 BSA sont exerçables donnant droit à des actions Effimune. Chaque BSA Effimune donne actuellement droit à une action.

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 s'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 34.200 BSA pourront donner lieu à la création de 66.006 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).

Emission de BSA 2018

Le 13 juin 2018, le Conseil d'administration, faisant usage de la délégation de l'assemblée générale du 14 juin 2017, a décidé l'émission de 42.850 BSA 2018 au bénéfice de Gérard Tobelem, pouvant être souscrits jusqu'au 13 juin 2023. Cette émission annule et remplace celle des BSA 2016.

Emission de BSA 2017

Le 18 juillet 2017, le Directeur général, sur délégation du Conseil d'administration du 14 juin 2017, faisant lui-même usage de la délégation de l'assemblée générale du 31 mai 2016, a décidé l'émission de 52.000 BSA 2017 au bénéfice des consultants (voir ci-après section 21.2 « *capital potentiel* »), pouvant être souscrits jusqu'au 17 juillet 2018.

42.000 BSA 2017 ont été souscrits, 10.000 étant devenus caducs.

Emission de BSPCE 2018

Le 13 juin 2018, le Conseil d'administration, faisant usage de la délégation de l'assemblée générale du 14 juin 2017, a décidé l'émission de 25 900 BSPCE 2018 à l'attention de Dominique Costantini. Cette émission vient compenser les BSPCE 2017 qui n'ont pas pu être souscrits ni exercés avant la fin de la période d'exercice le 28 mars 2018 compte tenu du cours de bourse.

17.2.1.1 Caractéristiques des plans

	BSPCE 2018	BSA 2018	BSA 2017	BSA Effimune	BSPCE 2015	BSA 2015	BSA 2014
Date d'assemblée Générale ou CA ayant attribué le plan	Assemblée Générale Extraordinaire du 14/06/2017	Assemblée Générale Extraordinaire du 14/06/2017	Assemblée Générale Extraordinaire du 31/05/2016	Assemblée Générale Extraordinaire du 31/05/2016	Assemblée Générale Extraordinaire du 17/09/2014 Conseil d'administration du 27/03/2015 et du 28/03/2017	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
Nombre maximum de bons autorisés par les assemblées générales	500.000	500.000	400.000	67.820 (donnant droit à 130.892 actions en application de la parité d'échange définie lors de la fusion avec Effimune en date du 31/05/2016)	300.000	300.000	800.000, portés à 500.000 par l'AGE du 17 septembre 2014
Nombre de bons émis	25.900	42.850	52.000	67.820 (donnant droit à 130.892 actions en application de la parité d'échange définie lors de la fusion avec Effimune en date du 31/05/2016)	65.000	136.222	481.982
Point de départ d'exercice des bons	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Date de leur attribution	Voir 17.2.1 ci-dessus	Voir 17.2.1 ci-dessus	Date de leur attribution	Date de leur attribution
Date d'expiration	13 juin 2023	13 juin 2023	17 juillet 2021	Voir 17.2.1 ci-dessus	Voir 17.2.1 ci-dessus	30 mars 2020	30 juin 2019
Prix de souscription ou d'achat du bon	0 €	0,70 €	0,60 €	Voir 17.2.1 ci-dessus	0 €	1,08 €	0,10 €
Nombre de bons souscrits	0	0	30.000	Voir 17.2.1 ci-dessus	65.000	136.222	400.982
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	Souscrire à des actions ordinaires	Souscrire à des actions ordinaires
Prix d'exercice	4,17 €	4,17 €	4,65 €	Voir 17.2.1 ci-dessus	10,80€	10,80 €	8 €

	BSPCE 2018	BSA 2018	BSA 2017	BSA Effimune	BSPCE 2015	BSA 2015	BSA 2014
Nombre d'actions souscrites à la date du présent Document de Référence	0	0	0	45.586	0	0	156.250
Nombre cumulé de bons de souscriptions ou d'achat actions annulées ou caduques	0	0	0	10.000 (donnant droit à 19.300 actions en application de la parité d'échange définie lors de la fusion avec Effimune en date du 31/05/2016)	0	0	13.000
Bons de souscription restants à émettre à la date du présent Document de Référence	0	0	0	0	0	0	0

17.2.2 Attributions gratuites d'actions

Hormis les actions attribuées gratuitement au titre des délégations consenties par l'Assemblée générale et étant à la date du présent document de référence définitivement acquises (cf section 15.1, tableau n°10 ci-dessus), les attributions gratuites d'actions en cours (non encore acquises) sont les suivantes :

Le 13 juin 2018, le Conseil d'administration a décidé l'émission de 150.000 actions gratuites au bénéfice d'Alexis Peyroles et le 5 décembre 2018, l'émission de 20.000 actions gratuites au bénéfice de Nicolas Poirier et 18.712 actions gratuites au bénéfice d'Alexis Peyroles.

Le 5 décembre 2018, le conseil d'administration avait validé le principe de l'émission et de l'attribution de 150.000 actions gratuites au bénéfice des salariés non-mandataires sociaux de la Société, et avait délégué au directeur général tous pouvoirs afin de les émettre et les attribuer. Ainsi, le 12 mars 2019, le directeur général a décidé de l'émission et l'attribution de 149.200 actions gratuites affectées au bénéfice de salariés non-mandataires sociaux de la Société.

17.2.3 Contrats d'intéressement et de participation

Les salariés de la Société ne bénéficient d'aucun contrat d'intéressement ni de participation.

17.2.4 Récapitulatifs des instruments dilutifs existants

Voir section 4.4.7 (risque de dilution).

18 Principaux actionnaires

18.1 Evolution de l'actionnariat

18.1.1 Evolution de l'actionnariat sur 3 ans

A la connaissance du Conseil d'administration, l'évolution de la structure actionnariale est la suivante :

Noms	31/12/2017 Capital existant		31/12/2018 Capital existant		A la date du Document de Référence 26/04/2019		
	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 exercables	% des droits de vote théoriques
<i>Emile Loria</i>	3 594 939	24,81%	2 734 544	18,46%	2 734 544	18,46%	13,43%
<i>MS Medical Synergy</i>	750 000	5,18%	829 153	5,60%	829 153	5,60%	4,07%
« Groupe » Emile Loria	4 344 939	29,99%	3 563 697	24,05%	3 563 697	24,05%	17,51%
Guy Chatelain	275 000	1,90%	230 490	1,56 %	212 490	1,43%	1,04%
Dominique Costantini	1 877 083	12,96%	1 937 083	13,07 %	1 946 583	13,14%	18,62%
Aperana Consulting (Alexis Peyroles)	377 172	2,60%	429 576	2,90 %	429 576	2,90%	3,12%
Maryvonne Hiance (1)	345 158	2,38%	399 084	2,69%	399 084	2,69%	3,64%
Bernard Vanhove	253 138	1,75%	305 430	2,06%	305 430	2,06%	2,71%
Nicolas Poirier	3 377	0,02%	22 802	0,15 %	22 802	0,15%	0,13%
Anne-Laure Autret-Cornet	1 689	0,10%	13 377	0,09 %	13 377	0,09%	0,07%
Public	7 014 641	45,88%	7 915 473	53,42%	7 923 973	53,48%	53,16%
Total	14 488 821	100%	14 817 012	100%	14 817 012	100%	100%

(1) Directement (1,43%) et indirectement par l'intermédiaire de sa Société patrimoniale HIANCE MD2A, 35 rue Edison, 44 100 NANTES (1,26%).

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 2.963.402,40 euros, divisé en 14.817.012 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 sont entrés en vigueur, pour ceux des actionnaires qui répondaient 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.

Il est rappelé que les actions nouvelles créées dans le cadre de la fusion avec Effimune ayant été assimilées aux actions anciennes OSE Pharma, et portant jouissance dès leur création, les actionnaires d'Effimune qui ont choisi de détenir leurs actions OSE Immunotherapeutics au nominatif dès le 2 juin 2016, date de réalisation de la fusion, ont bénéficié 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.

18.3 Contrôle de l'émetteur

A la date du présent Document de Référence, la Société n'est pas contrôlée par un actionnaire ou un groupe d'actionnaires.

Il est précisé que la Société dispose de six administrateurs indépendants sur 9 membres composant son Conseil d'administration, que les fonctions de Président et de Directeur Général sont dissociées au sein de la Société et que cette dernière a mis en place deux comités spécialisés, un comité d'audit et un comité des rémunérations et des nominations, lors de son Conseil du 27 mars 2015, décrits plus avant au paragraphe 16.3 du présent document. La Société n'a pas mis en place d'autres mesures en vue de s'assurer que ce contrôle ne soit pas exercé de manière abusive.

18.4 Accords pouvant entraîner un changement de contrôle

Néant.

19 Opérations avec des apparentés

19.1 Conventions significatives conclues avec des apparentés

19.1.1 Convention entre les filiales de la Société et des actionnaires

OSE Pharma International (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

Madame Dominique Costantini

Madame Costantini, Présidente du Conseil d'administration, bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1^{er} juillet 2014 modifié le 1^{er} octobre 2016 en qualité de directrice du développement précoce, avec une rémunération de 205.314 euros annuel brut (pour 151,67 heures de travail mensuel). Il est prévu une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs.

Au 31 décembre 2018, Madame Costantini a perçu pour l'année 2018 : 317 145 euros brut, dont 102 656 euros de prime relative à l'exercice 2018

Monsieur Alexis Peyroles

Monsieur Alexis Peyroles, Directeur Général de la Société, bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1^{er} juillet 2014 modifié par avenant le 1^{er} octobre 2016 et 1^{er} juillet 2018, en qualité de Directeur des Opérations, avec une

rémunération de 250.000 euros annuel brut (pour 151,67 heures de travail mensuel). Il est prévu une rémunération variable de 50% de la rémunération fixe sur objectif, dont la moitié payée en actions, en fonction de l'atteinte des objectifs.

Au 31 décembre 2018, Monsieur Alexis Peyroles a perçu 291 718 euros brut, dont 76 125 euros de prime relative à l'exercice 2018.

Madame Maryvonne Hiance

Madame Maryvonne Hiance, Vice-Président du Conseil d'administration, bénéficie dans le cadre de la fusion d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 31 mai 2016 en qualité de Directeur des relations industrielles avec une rémunération de 120.000 euros annuel brut (pour 151,67 heures de travail mensuel). Il est prévu une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs.

Au 31 décembre 2018, Madame Maryvonne Hiance a perçu 166 859 euros brut, dont 30 000 euros de prime relative à l'exercice 2018.

Monsieur Bernard Vanhove

Monsieur Bernard Vanhove, Directeur général délégué, bénéficiait d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 31 mai 2016 en qualité de Directeur en charge de la R&D et des collaborations scientifiques internationales, avec une rémunération de 135.000 euros annuel brut (pour 151,67 heures de travail mensuel). Il était prévu une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs.

Au 31 décembre 2018, Monsieur Bernard Vanhove a perçu 374 074 euros bruts, dont 62 250 euros de prime relative à l'exercice 2018. Monsieur Bernard Vanhove a quitté la Société en date du 31 décembre 2018 et reçu à ce titre une prime correspondant aux indemnités de rupture conventionnelle ainsi qu'à une prime exceptionnelle équivalent au total à deux ans de salaire.

Mesdames Messieurs les administrateurs

Les membres du Conseil d'administration ont perçu de la Société un total de 90 000 euros nets de jetons de présence au titre de l'exercice 2018.

19.2 Rapport Spécial des Commissaires aux Comptes sur les Conventions Réglementées (exercice social clos le 31 décembre 2018)

OSE Immunotherapeutics

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

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
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

OSE Immunotherapeutics

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

A l'Assemblée Générale de la société OSE Immunotherapeutics,

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 autorisé et conclu au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce.

Conventions et engagements 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 et actionnaire de référence de votre 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 € 150.000 hors taxes par an dont € 30.000 hors taxes de remboursement forfaitaire de frais. Cette convention a pris fin le 3 janvier 2018 et aucune somme n'a été versée sur l'exercice 2018. Au titre de l'exercice 2018, la charge enregistrée dans les comptes de votre société est nulle.

2. Avec M^{me} Dominique Costantini, président du conseil d'administration, administrateur et actionnaire de référence de votre société (plus de 10 %)

Nature et objet

Conclusion d'un contrat de travail à durée indéterminée entre votre société et M^{me} Dominique Costantini, en tant que directrice du développement de votre société.

Modalités

Contrat prévoyant une rémunération annuelle brute de € 205.314 pour 151,67 heures de travail mensuelles. Il est également prévu une rémunération variable en fonction de l'atteinte des objectifs. Au titre de l'exercice 2018, la charge enregistrée dans les comptes de votre société s'élève à € 317.145 brut.

3. Avec M^{me} Maryvonne Hiance, vice-président du conseil d'administration et administrateur de votre société

Nature et objet

Conclusion d'un contrat de travail à durée indéterminée entre votre société et M^{me} Maryvonne Hiance, en tant que directeur de la stratégie de votre société.

Modalités

Contrat prévoyant une rémunération annuelle brute de € 120.000 pour 151,67 heures de travail mensuelles. 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 2018, la charge enregistrée dans les comptes de votre société s'élève à € 166.859 brut.

4. Avec M. Bernard Vanhove, directeur général délégué de votre société

Nature et objet

Conclusion d'un contrat de travail à durée indéterminée entre votre société et M. Bernard Vanhove, en tant que directeur en charge de la R&D et des collaborations scientifiques internationales de votre société.

Modalités

Contrat prévoyant une rémunération annuelle brute de € 135.000 pour 151,67 heures de travail mensuelles. Il est également prévu une rémunération variable, pouvant aller jusqu'à trois mois de salaire, en fonction de l'atteinte des objectifs. M. Bernard Vanhove a quitté votre société en date du 30 novembre 2018 et a reçu une indemnité de départ de € 156.272. Au titre de l'exercice 2018, la charge enregistrée dans les comptes de votre société s'élève à € 374.074 brut.

5. Avec M. Alexis Peyroles, administrateur et directeur général de votre société

Nature et objet

Conclusion d'un contrat de travail à durée indéterminée entre votre société et M. Alexis Peyroles, en tant que directeur des opérations de votre société.

Modalités

Contrat prévoyant une rémunération annuelle brute de € 250.000 pour 151,67 heures de travail mensuelles. Il est également prévu une rémunération variable, pouvant aller jusqu'à 50 % de la rémunération brute annuelle, en fonction de l'atteinte des objectifs, dont 50 % sous forme d'actions gratuites. Au titre de l'exercice 2018, la charge enregistrée dans les comptes de votre société s'élève à € 291.718 brut.

Paris et Paris-La Défense, le 26 avril 2019

Les Commissaires aux Comptes

RBB BUSINESS ADVISORS



Jean-Baptiste Bonnefoux

ERNST & YOUNG et Autres



Franck Sebag

20 Comptes consolidés 2018

En application de l'article 28 du règlement (CE) n°809/2004 de la Commission, sont incorporés par référence dans le présent document de référence les comptes consolidés du Groupe et le rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2017, tels que présentés dans le document de référence déposé le 26 avril 2018 sous le numéro 18-0418 et figurant au paragraphe 20.1.1 dudit document.

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 de l'exercice 2017 (comptes combinés et comptes consolidés) ainsi que les rapports des contrôleurs légaux figurent dans le document de référence 2017 de la Société enregistrée auprès de l'AMF le 26 avril 2018 sous le numéro 18-0418 et incorporé par référence.

20.1.1 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés pour l'exercice clos le 31 décembre 2018

RBB BUSINESS ADVISORS

ERNST & YOUNG et Autres

OSE Immunotherapeutics

Exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

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
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

OSE Immunotherapeutics

Exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

A l'Assemblée Générale de la société OSE Immunotherapeutics,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société OSE Immunotherapeutics relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

■ Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

■ Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} janvier 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Observation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 3.3 de l'annexe aux comptes consolidés qui présente l'application en 2018 de la norme IFRS 15 sur la comptabilisation du chiffre d'affaires.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

■ Reconnaissance du chiffre d'affaires issu des accords de licence et de distribution

Risque identifié	Notre réponse
Cf. notes 3.1., 3.16. et 4.8.1. de l'annexe aux comptes consolidés. Le chiffre d'affaires de votre groupe est principalement issu des accords de licence et de distribution mis en place avec des sociétés pharmaceutiques partenaires. Ces accords incluent diverses composantes, d'une part, les montants facturables à la signature, puis des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis ou bien encore d'objectifs commerciaux ou réglementaires. D'autre part, votre société bénéficie de redevances qui correspondent à un pourcentage des ventes futures de produits nettes réalisées par les sociétés pharmaceutiques partenaires. Comptablement, les montants facturables au titre de la signature du contrat sont soit immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires lorsque votre groupe n'a pas d'engagements de développement futurs, ou bien, lorsque votre groupe n'a pas transféré l'ensemble des droits, étalés sur la durée estimée de l'implication de votre groupe dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques. Les montants facturables à franchissement d'un objectif défini contractuellement sont comptabilisés en chiffre d'affaires à la date à laquelle la condition contractuelle est remplie.	Nos travaux ont porté sur l'intégralité des contrats en cours. Nos contrôles ont plus particulièrement consisté à : ▶ analyser les clauses contractuelles et les traitements comptables applicables aux montants facturables à la signature et aux montants facturables à franchissement d'objectifs ainsi qu'aux redevances sur ventes ; ▶ examiner les hypothèses utilisées dans la reconnaissance du chiffre d'affaires, notamment les dates de finalisation des travaux de développement de votre groupe et le montant des frais de recherche restant à encourir postérieurement à la signature du contrat, par entretiens avec la direction financière et les équipes de R&D et par examen des échanges de votre groupe avec les sociétés partenaires.

La comptabilisation de ces contrats s'appuie donc sur des estimations et hypothèses de la direction concernant notamment :

- l'estimation des dates de finalisation des travaux de recherche et développement postérieurement à la signature du contrat ;
- le montant estimé des frais de recherche à engager après la signature ;
- l'estimation des ventes effectivement réalisées par la société pharmaceutique partenaire et la détermination des redevances afférentes à comptabiliser.

Dès lors, nous avons considéré que la reconnaissance du chiffre d'affaires issu des accords de licence et de distribution, représentant l'essentiel du chiffre d'affaires du groupe, est un point clé de notre audit.

■ Evaluation des actifs incorporels relatifs à la R&D (FR104 et OSE-127)

Risque identifié	Notre réponse
<i>Cf. notes 3.5., 3.7., 3.8. et 4.1.1. de l'annexe aux comptes consolidés.</i> La valeur nette comptable des actifs incorporels relatifs à la recherche et au développement (R&D) s'élève au 31 décembre 2018 à M€ 52,6. Ces actifs immobilisés sont constitués de deux molécules, FR104 et OSE-127 (ex. Effi-7), issues de la fusion avec la société Effimune. Les notes de l'annexe aux comptes consolidés indiquées ci-dessus décrivent les modalités de réalisation des tests de dépréciation des actifs incorporels relatifs à la R&D. Les actifs 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 ou a minima une fois par an à la clôture. Une perte de valeur est comptabilisée à concurrence de l'excédent de la valeur comptable sur la valeur recouvrable de l'actif. Comme explicité dans la note 4.1.1. de l'annexe aux comptes consolidés, ces tests de dépréciation sur les molécules, FR104 et OSE-127 ont été réalisés en utilisant la méthode de l'actualisation des flux futurs de trésorerie afin d'analyser la valeur d'utilité des actifs.	Notre approche d'audit concernant les actifs incorporels relatifs à la R&D repose principalement sur des contrôles sur (i) le business plan établi par la direction de votre groupe et incluant différentes hypothèses opérationnelles ainsi que les probabilités de réalisation de ces flux de trésorerie prévisionnels et (ii) le modèle financier contribuant à déterminer la valeur recouvrable de chacun des actifs utilisés par votre groupe. Nous avons focalisé notre attention sur les éléments suivants : ► les principales hypothèses opérationnelles incluses dans le business plan : nous avons examiné les estimations et hypothèses retenues et les avons rapprochées avec les informations prévisionnelles communiquées par les sociétés pharmaceutiques partenaires. Nous avons également analysé l'exactitude arithmétique du business plan produit par la direction. Nous avons rapproché ce business plan avec le budget approuvé par le conseil d'administration de votre société ; ► probabilité de réussite : nous avons examiné les différentes probabilités de succès retenues et comparé celles-ci aux pratiques observées dans le secteur des biotechnologies, notamment dans le domaine de l'oncologie ;

Ces flux de trésorerie prévisionnels prennent en considération plusieurs hypothèses clés : horizon temporel, probabilités de réussite, taux d'actualisation, taux d'imposition. Les conclusions de ces tests ont conduit à une absence de dépréciation.

Nous avons considéré que la détermination de la valeur recouvrable des actifs incorporels relatifs à la R&D est un point clé de notre audit en raison (i) de leur importance significative dans les comptes du groupe, (ii) des estimations nécessaires pour déterminer les flux futurs de trésorerie et (iii) des estimations et hypothèses, notamment en ce qui concerne les probabilités de réussite et le taux d'actualisation, utilisées pour déterminer leur valeur recouvrable.

► taux d'actualisation retenu : nous avons apprécié le taux retenu, en incluant dans notre équipe d'audit des experts en évaluation financière. Des tests de sensibilité ont ainsi été réalisés par votre groupe et examinés par nos soins ;

► taux d'imposition : nous avons apprécié le taux d'imposition retenu avec l'assistance de nos experts en fiscalité.

■ Exhaustivité des dépenses de recherche et développement sous-traitées (études cliniques)

Risque identifié	Notre réponse
Cf. notes 3.5., 3.7. et 4.8.2. de l'annexe aux comptes consolidés. Votre groupe poursuit des programmes de recherche précliniques et cliniques en collaboration avec des centres de recherche et d'essais cliniques sous contrat. Au 31 décembre 2018, les frais de sous-traitance de recherche et développement s'élèvent à M€ 15,8. Les dépenses de recherche et développement engagées à ce titre sont systématiquement reconnues en charges selon l'avancement des traitements. A la clôture, une estimation des coûts par patient non encore facturés est déterminée par la direction et enregistrée en charge de l'exercice. Ces estimations de coûts sont établies à partir des informations transmises par les centres de recherche sous contrat et des analyses de coûts réalisées par la direction, les avancements étant déterminés prorata temporis de chacune des prestations de recherche. Compte tenu de l'importance des dépenses de recherche et développement et de leur méthode d'estimation à la clôture de l'exercice, nous avons considéré leur exhaustivité comme étant un point clé de notre audit.	Nos travaux ont notamment consisté à prendre connaissance des éléments justifiant les estimations clés utilisées par la direction pour déterminer le montant des charges à provisionner dans les comptes à la clôture de l'exercice. Dans ce cadre, nous avons : ► pris connaissance du processus de contrôle interne de suivi de l'avancement des charges mis en place par votre société afin d'identifier et d'estimer les coûts à provisionner à la clôture de l'exercice ; ► étudié les contrats significatifs conclus avec les centres de recherche et d'essais cliniques, ainsi que les éléments établis par la direction justifiant des coûts des essais réalisés ; ► étudié les débouclages des provisions de l'année précédente afin d'examiner la cohérence des estimations faites par la direction ; ► examiné la cohérence du stade d'avancement des traitements par patient et le calcul de la charge afférente, au regard des informations transmises par les centres de recherche et d'essais cliniques ou par l'analyse réalisée par la direction sur la base de calendriers de réalisation prévus aux contrats ; ► analysé, le cas échéant, les factures émises en période subséquente afin d'examiner l'absence de décalage avec les estimations réalisées.

■ Paiements en actions

Risque identifié	Notre réponse
<i>Cf. notes 3.5, 3.12 et 4.4.3 de l'annexe aux comptes consolidés.</i> Les notes 3.5., 3.12. et 4.4.3. de l'annexe aux comptes consolidés présentent les plans de bons de souscription d'actions, de bons de souscription de parts de créateur d'entreprise et actions gratuites au profit des salariés et dirigeants. Au 31 décembre 2018, la charge de personnel relative à ces plans s'élève à K€ 977. Comme indiqué dans la note 4.4.3. « Bons de souscription d'actions, BSPCE et Actions Gratuites » de l'annexe aux comptes consolidés, la juste valeur de ces plans a été déterminée par un expert externe selon la méthode Bjersund & Stensland. L'évaluation de la juste valeur des instruments de capitaux propres est effectuée sur la base de modèles de valorisation actuariels. Ces modèles requièrent l'utilisation par le groupe de certaines hypothèses et conditions sensibles. Nous avons considéré que l'évaluation des paiements en actions était un point clé de notre audit en raison de la sensibilité de leur juste valeur aux hypothèses retenues.	Nos travaux ont notamment consisté à : ► prendre connaissance des procès-verbaux des réunions du conseil d'administration de votre société et des règlements des plans, afin d'examiner la correcte comptabilisation des nouveaux plans attribués au cours de l'exercice, ainsi que la prise en compte dans les hypothèses de calcul des conditions spécifiques attachées à ces plans ; ► analyser les hypothèses clés utilisées dans l'évaluation réalisée par l'expert externe pour déterminer la juste valeur des plans en les rapprochant des éléments externes disponibles ; ► étudier les principales hypothèses retenues (conditions de présence, conditions de performance) et apprécier la correcte exécution de ces hypothèses dans le calcul de la juste valeur des plans. Nous avons inclus un expert en actuariat dans notre équipe d'audit afin de nous aider dans ces travaux ; ► examiner le principe et les modalités de l'étalement dans le temps de la charge de personnel relative à ces plans.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires des informations données dans le rapport sur la gestion du groupe du conseil d'administration.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

■ Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société OSE Immunotherapeutics par votre assemblée générale du 17 septembre 2014 pour le cabinet RBB BUSINESS ADVISORS et par décision de l'associé unique du 27 avril 2012 pour le cabinet ERNST & YOUNG et Autres.

Au 31 décembre 2018, le cabinet RBB BUSINESS ADVISORS était dans la cinquième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG et Autres dans la septième année, dont quatre années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

■ Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit.

En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et

appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne :

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;
- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;
- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

■ Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Paris et Paris-La Défense, le 26 avril 2019

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 2018

Bilan consolidé

(montants en milliers d'euros)

ACTIF	Note	31/12/2018	31/12/2017
ACTIFS NON COURANTS			
Frais de R&D acquis	1.1	52 600	52 600
Immobilisations corporelles	1.2	904	429
Actifs financiers	1.3	103	77
Actifs d'impôts différés	10.1	272	261
TOTAL ACTIFS NON COURANTS		53 879	53 367
ACTIFS COURANTS			
Créances clients et comptes rattachés	2.2	2 253	127
Autres actifs courants	2.3	3 834	5 715
Actifs d'impôts exigibles	2.3	4 504	5 615
Actifs financiers courants	2.1	2 861	2 882
Trésorerie et équivalent de trésorerie	2.1	9 573	9 646
TOTAL ACTIFS COURANTS		23 024	23 986
TOTAL ACTIF		76 903	77 353

PASSIF		31/12/2018	31/12/2017
CAPITAUX PROPRES			
Capital social	4.1	2 963	2 898
Primes d'émission	4.1	21 708	21 743
Prime de fusion	4.1	26 827	26 855
Titres en auto-contrôle	4.4	(168)	(191)
Réserves et report à nouveau		4 934	14 644
Résultat consolidé		5 490	(10 503)
TOTAL CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS		61 754	55 446
PASSIFS NON COURANTS			
Dettes financières - part non courante	3, 5	3 832	4 296
Passifs d'impôts différés	10.2	2 010	2 866
Provisions non courantes	7	233	247
TOTAL PASSIFS NON COURANTS		6 074	7 410
PASSIFS COURANTS			
Dettes financières - part courante	3, 5	628	589
Fournisseurs et comptes rattachés	3, 6.1	6 555	8 776
Passifs d'impôts exigibles	3, 6.2	86	1
Dettes fiscales et sociales	3, 6.2	1 231	1 060
Autres dettes	3, 6.3	575	4 071
TOTAL PASSIFS COURANTS		9 075	14 497
TOTAL CAPITAUX PROPRES ET PASSIF		76 903	77 353

Etat du résultat global consolidé

En milliers d'euros	Note	2018	2017
Chiffre d'affaires	8.1	24 456	6 682
Autres produits de l'activité	8.1	0	0
TOTAL DES PRODUITS DE L'ACTIVITE		24 456	6 682
Frais de recherche et développement	8.2	(15 057)	(14 641)
Frais généraux	8.3	(3 448)	(3 161)
Charges liées aux paiements en actions	8.4	(977)	(1 505)
RESULTAT OPERATIONNEL COURANT		4 974	(12 626)
Autres produits opérationnels	8.6	0	(0)
Autres charges opérationnelles	8.6	(127)	0
RESULTAT OPERATIONNEL		4 847	(12 626)
Produits financiers	9	86	70
Charges financières	9	(226)	(185)
RESULTAT AVANT IMPÔT SUR LE RESULTAT		4 707	(12 741)
IMPÔT SUR LE RESULTAT	10.3	783	2 238
RESULTAT NET CONSOLIDE		5 490	(10 503)
<i>dont résultat consolidé attribuable aux actionnaires des entités consolidées</i>		<i>5 490</i>	<i>(10 503)</i>
Résultat consolidé par action revenant aux actionnaires des entités consolidées			
Nombre moyen pondéré d'actions en circulation	12	14 634 760	14 360 869
- Résultat de base par action (€ / action)		0,38	
- Résultat dilué par action (€ / action)		0,35	

En milliers d'euros	2018	2017
RESULTAT NET	5 490	(10 503)
<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	(42)	92
<i>Eléments n'étant pas amenés à être recyclés en compte de résultat :</i>		
Gains (et pertes) actuariels sur avantages au personnel	12	(0)
Autres éléments du résultat global consolidé sur la période	(30)	92
RESULTAT GLOBAL CONSOLIDE	5 460	(10 411)

Etat de variation des capitaux propres consolidés

En milliers d'euros	Notes	Capital des entités consolidées	Primes liées au capital	Primes liées au capital EFFIMUNE	Impacts cumulés des variations de change	Titres auto-détenus	Réserves et résultats consolidés	Total capitaux propres consolidés
CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS AU 31 DECEMBRE 2016		2 858	21 748	26 855	(107)	(168)	13 341	64 525
Résultat consolidé de la période							(10 503)	(10 503)
<i>Ecart actuariel</i>							(0)	(0)
<i>Ecart de conversion</i>					92			92
Résultat global consolidé		0	0	0	92	0	(10 503)	(10 411)
Variations de capital - Bsa Orion								0
Variations de capital - Bsa Effimune								0
Variations de capital - Bsa Ose Immuno		17						17
Variations de capital - Aga		23	(23)					0
Fusion								0
Frais de Fusion								0
Reconnaissance du CA - impact N-1 Effimune (1)								0
BSA Orion - annulation du paiement en action constaté au 31/12/15 (2)								0
Souscription de BSA			18					18
Impôt différé							0	0
Frais d'augmentation de capital - Effimune							0	0
Païement en actions							1 373	1 373
Opérations sur titres auto-détenus						(23)	(54)	(76)
CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS AU 31 DECEMBRE 2017		2 898	21 743	26 855	(15)	(191)	4 157	55 447
Résultat consolidé de la période							5 490	5 490
<i>Ecart actuariel</i>							12	12
<i>Ecart de conversion</i>					(42)			(42)
Résultat global consolidé		0	0	0	(42)	0	5 502	5 460
Variations de capital - Bsa Orion								0
Variations de capital - Bsa Effimune		23						23
Variations de capital - Bsa Ose Immuno								0
Variations de capital - Aga		43	(43)					0
Fusion								0
Impact variation taux ID sur économie IS sur frais fusion					(28)		28	0
Reconnaissance du CA - impact N-1 Effimune (1)								0
BSA Orion - annulation du paiement en action constaté au 31/12/15 (2)								0
Souscription de BSA			7					7
Impôt différé sur écart actuariel (IAS 19)							(1)	(1)
Frais d'augmentation de capital - Effimune								0
Païement en actions							845	845
Opérations sur titres auto-détenus						23	(49)	(26)
CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS AU 31 DECEMBRE 2018		2 963	21 708	26 827	(57)	(168)	10 481	61 755

Tableau des flux de trésorerie consolidé

En milliers d'euros		Note	2018	2017
Résultat net consolidé			5 490	-10 503
+/-	Dotations nettes aux amortissements et provisions	1.2, 7	116	123
+/-	Gains et pertes latents liés aux variations de juste valeur			
-	Goodwill négatif		0	0
+	Autres charges opérationnelles (décomptabilisation actif corporel)	1.1	0	0
+/-	Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés (1)		845	1 373
+/-	Autres produits et charges calculés	5	0	0
Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt			6 450	-9 007
+	Coût de l'endettement financier net	5	0	0
+/-	Charge d'impôt (y compris impôts différés)		-783	-2 238
Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt (A)			5 668	-11 245
-	Impôts versés			
+/-	Variation du B.F.R. (2)		-4 590	3 249
FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE (D)			1 077	-7 996
-	Décassements liés aux acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	1.2	-593	-353
-	Décassements liés aux acquisitions d'immobilisations financières			
+/-	Variation des OPCVM classés en actifs financiers courants		22	-2
+	Encaissements liés aux cessions d'immobilisations financières (titres non consolidés)	1.3	40	-10
+/-	Incidence des variations de périmètre	2.2	0	0
+	Dividendes reçus (sociétés mises en équivalence, titres non consolidés)			
+/-	Variation des prêts et avances consentis	1.3	-27	66
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT (E)			-558	-299
+	Augmentation de capital (incluant la prime d'émission)	4.1	23	17
+/-	Acquisition et cession d'actions propres	4.4	-67	-67
-	Frais d'augmentation de capital/fusion	4.1	0	0
+	Souscription de BSA (3)	4.3	7	18
+	Encaissements liés aux nouveaux emprunts	5	0	3 564
-	Remboursements d'emprunts	5	-485	-465
-	Intérêts financiers nets versés	5	-71	-11
+/-	Autres flux liés aux opérations de financement		0	0
FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT (F)			-592	3 056
+/-	Incidence des variations des cours des devises (G)		0	0
VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE H = (D + E + F + G)			-73	-5 239
TRESORERIE D'OUVERTURE (I)		2.1	9 646	14 885
TRESORERIE DE CLOTURE (J)		2.1	9 573	9 646
ECART : H (J-I)			0	0

(1) Dont 803 milliers d'euros relatifs à la charge d'évaluation des actions gratuites et 42 milliers d'euros relatifs aux BSPCE.

(2) La variation du BFR s'explique principalement comme suit :

- augmentation des créances clients pour 2 126 milliers d'euros
- diminution des autres actifs courants pour 1 881 milliers d'euros
- diminution de l'actif d'impôt exigible pour 1 111 milliers d'euros
- retraitement de la charge d'impôt différé pour 783 milliers d'euros
- diminution des passifs non courants pour 857 milliers d'euros
- augmentation des dettes financières non courantes pour 134 milliers d'euros
- diminution des dettes fournisseurs pour 2 221 milliers d'euros
- augmentation des dettes fiscales et sociales pour 171 milliers d'euros

- diminution des autres dettes pour 3 496 milliers d'euros
- diminution du produit net d'impôt différé pour 74 milliers d'euros

(3) Souscription de 12 000 BSA 2017 au prix unitaire de 0,60 euros.

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

En milliers d'euros	2018	2017
Trésorerie et équivalents de trésorerie selon IAS 7	9 573	9 646
Actifs financiers courants ne répondant pas aux critères d'IAS 7	2 861	2 882
TRESORERIE DISPONIBLE	12 433	12 528

Notes aux états financiers consolidés

1. INFORMATIONS RELATIVES A L'ENTREPRISE PRESENTANT LES ETATS FINANCIERS

OSE Immunotherapeutics est une société née de la fusion datée du 31 mai 2016 des sociétés OSE Pharma et Effimune.

OSE Pharma a procédé en date du 31 mai 2016 à une opération de prise de contrôle de la société Effimune, société de biotechnologie spécialisée dans la régulation immunitaire avec des applications cliniques en auto-immunité, en transplantation et en immuno-oncologie. La dénomination sociale est désormais « OSE Immunotherapeutics » et son siège social est situé à Nantes. Les équipes sont basées à Nantes et à Paris.

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 dispose d'un portefeuille de produits innovants en clinique et en pré-clinique, et d'accords avec des groupes pharmaceutiques internationaux.

OPI, filiale à 100% d'OSE Immunotherapeutics, est une société de droit suisse créée en février 2012 qui possède les droits sur le produit TEDOPI (OSE-2101) acquis auprès de la société Biotech Synergy (US) en avril 2012. OPI concède à OSE Immunotherapeutics la licence du produit TEDOPI (OSE-2101).

OSE Immunotherapeutics Inc. Est une société de droit américain créée en avril 2017 afin de servir de point d'appui dans le cadre d'une collaboration scientifique internationale.

2. FAITS CARACTERISTIQUES

2.1 Evolution au sein du Conseil d'Administration et de la Direction Générale

Le 3 janvier 2018, faisant suite à la démission d'Emile Loria au poste de Président du Conseil d'Administration, le Conseil d'Administration de la société a nommé M. Gérard Tardy administrateur et nouveau Président du Conseil d'Administration intérimaire. Au cours du même Conseil, il a été également pris acte de la démission de Guy Châtelain comme administrateur pour raisons personnelles. Au cours du Conseil d'Administration du 28 mars 2018, M. Gérard Tardy ayant annoncé qu'il ne se présenterait au poste d'administrateur, et sur proposition du Comité des Nominations et Rémunérations, le Conseil d'Administration de la société a nommé Mme Dominique Costantini au poste de Président du Conseil d'Administration. Dans le cadre de ce plan de succession, M. Alexis Peyroles a été nommé Directeur Général. Ces décisions ont été ratifiées lors de l'assemblée générale du 13 juin 2018.

2.2 Signature d'un nouveau contrat de collaboration et de licence avec Boehringer Ingelheim International GmbH avec un paiement à la signature de 15 millions d'euros.

En date du 3 avril 2018, la Société a conclu avec Boehringer Ingelheim International GmbH, laboratoire pharmaceutique international indépendant, un accord mondial de collaboration et de licence exclusive pour développer OSE-172.

Selon les termes de l'accord, OSE Immunotherapeutics accorde à Boehringer Ingelheim International GmbH la licence sur les droits exclusifs mondiaux pour le développement, l'enregistrement et la commercialisation de son produit OSE-172.

En contrepartie, OSE Immunotherapeutics pourra bénéficier de flux de trésorerie pour un montant total pouvant atteindre 1,1 milliard d'euros (hors royalties) dont un paiement de 15 millions d'euros à la signature (l'upfront a bien été versé en totalité au cours de l'exercice 2018), des paiements de milestones tout au long des différentes étapes de développement clinique et enfin des milestones liés aux objectifs de vente.

2.3 Obtention du paiement CIR 2016 et Pré-financement du CIR 2017

Le Service des Impôts des Entreprises de Nantes a confirmé à la Société la validation du CIR 2016 qui a été payé en avril 2018.

La société a également obtenu un pré-financement du CIR 2017 auprès d'un organisme dédié pour un montant de 2 940 milliers d'euros en mars 2018. Le CIR 2017 a été validé par l'administration fiscale en juin 2018.

2.4 Augmentation de capital

La société a procédé au cours de l'exercice à des augmentations de capital détaillées comme suit :

- le 13 juin 2018 : augmentation de capital pour 10 000 euros par émission de 50 000 actions nouvelles dans le cadre du plan d'attribution d'actions gratuites attribuées le 13 décembre 2016.

- le 13 juin 2018 : augmentation de capital pour 24 608 euros par émission de 123 040 actions nouvelles dans le cadre de plans d'attribution d'actions gratuites attribuées les 31 mai 2016 et 28 mars 2017.
- le 18 juillet 2018 : augmentation de capital pour 8 030 euros par émission de 40 151 actions nouvelles dans le cadre d'un plan d'attribution d'actions gratuites attribuées le 31 mai 2016.
- le 5 décembre 2018 : augmentation de capital pour 23 000 euros par émission de 115 000 actions nouvelles dans le cadre de l'exercice de 23 000 BSA 2012.

Après ces opérations, le capital social s'élève à 2 963 402,40 euros.

2.5 Attribution d'actions gratuites

Au cours de l'exercice, le conseil d'administration d'OSE Immunotherapeutics a décidé sur délégation de l'assemblée générale du 14 juin 2017, de procéder à la mise en place des plans d'attribution d'actions gratuites détaillées comme suit :

- le 13 juin 2018 : attribution de 150 000 actions gratuites au profit d'Alexis PEYROLES pour sa très forte implication dans la croissance d'OSE Immunotherapeutics ;
- le 5 décembre 2018 : attribution de 20 000 actions gratuites au profit de Nicolas POIRIER et 18 712 actions gratuites au profit d'Alexis PEYROLES.

L'acquisition des actions attribuées gratuitement est soumise à un règlement de plan d'attribution et ne deviendra définitive qu'à l'issue d'une période d'une année à compter de la Date d'Attribution (la « Période d'Acquisition »), sous réserve qu'à l'issue de la Période d'Acquisition, chaque bénéficiaire soit toujours salarié au sein d'OSE Immunotherapeutics, de l'une de ses filiales, ou de l'une des sociétés qui lui sont liées au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce.

En date du 5 décembre 2018, le conseil d'administration a validé le principe d'émission et d'attribution de 150 000 actions gratuites au bénéfice des salariés non-mandataires sociaux et donné tous pouvoirs au Directeur Général pour émettre et attribuer des actions gratuites.

2.6 Contrôle fiscal

Dans le cadre de la vérification de la comptabilité des exercices 2014, 2015 et 2016, la proposition de rectification fiscale reçue en juin 2018 n'a pas engendré de redressement significatif et aucune pénalité n'a été notifiée.

La société a accepté le redressement et ce contrôle est désormais clos.

2.7 Obtention de l'autorisation de l'ANSM pour commencer une étude avec TEDOPI

En novembre 2018, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et le Comité de Protection des Personnes (CPP) ont donné leur autorisation pour démarrer un nouvel essai clinique de Phase 2 évaluant Tedopi®, association de néoépitopes, utilisé seul ou en combinaison avec Opdivo (nivolumab), inhibiteur de point de contrôle immunitaire, versus le traitement de maintenance standard par Folfiri (chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile et irinotecan) dans le cancer du pancréas avancé ou métastatique.

2.8 Lancement de l'étude de phase I pour OSE-127

Les premiers sujets sains ont été inclus rapidement après l'approbation des autorités belges fin novembre 2018. Cette étude clinique d'escalade de dose de première administration, randomisée, en double aveugle contre placebo, vise à évaluer la sécurité et la tolérance de doses uniques et répétées d'OSE-127 administrées par voie intraveineuse et sous-cutanée. Cet essai prévoit l'inclusion de 63 volontaires sains.

2.9 Reprise des droits sur FR104 auprès de Janssen Biotech

La société a repris les droits mondiaux de son antagoniste de CD28 (FR104) auprès de Janssen Biotech pour poursuivre le développement clinique de FR104 dans le traitement des maladies auto-immunes, avec effet au 31 décembre 2018. Janssen Biotech a mené le développement du FR104 dans le cadre d'un accord de licence exclusif octroyé par OSE Immunotherapeutics. La décision de Janssen Biotech de rendre le programme FR104 à OSE Immunotherapeutics a été motivée par une révision interne de sa propre stratégie et une priorisation de son portefeuille de produits.

3. PRINCIPES ET METHODES COMPTABLES

3.1 Base de préparation des états financiers consolidés

Les comptes consolidés de la société OSE Immunotherapeutics, entité consolidante, et sa filiale OPI (« le Groupe »), arrêtés par le Conseil d'Administration du 28 mars 2019, 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 d'exploitation a été retenue par le Conseil d'Administration compte tenu des éléments suivants :

- La trésorerie et équivalent de trésorerie disponible au 31 décembre 2018 s'élève à 9,573 millions d'euros et n'inclut pas le CIR 2018 d'un montant total de 4,487 millions d'euros ;

- L'actif financier courant au 31 décembre 2018 s'élève à 2,861 millions d'euros.

La société dispose de la trésorerie nécessaire à la poursuite de ses activités dans les 12 prochains mois suivant la parution des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018, lui permettant de financer la continuation de ses programmes cliniques et précliniques (Tedopi® ; FR104 ; OSE-127 dont le développement est en partie pris en charge jusqu'en phase 2 par Servier dans le cadre de l'accord d'option de licence et par le consortium EFFIMab ; OSE-172, dont le développement est pris en charge par Boehringer Ingelheim dans le cadre de l'accord de collaboration et de licence et par le consortium EFFI-CLIN, prenant en charge plusieurs étapes de développement et un programme clinique prévu jusqu'en phase 2).

Il est à noter que :

- le versement d'un paiement d'étape de 10 millions d'euros par Servier à OSE Immunotherapeutics a été déclenché suite à la levée de l'option 1 par Servier début février 2019 ;

- le versement de deux paiements d'étape pour un total de 15 millions d'euros par Boehringer Ingelheim à OSE Immunotherapeutics a également été déclenché suite à l'obtention en mars 2019 de l'autorisation de l'essai clinique et de l'administration du produit au premier patient de l'étude.

Enfin, en tant que société cotée, et comme l'a autorisé la dernière Assemblée Générale, la société a la possibilité d'utiliser si besoin les instruments financiers auxquels les sociétés cotées ont accès.

3.2 Date de clôture

La date de clôture des entités consolidées est le 31 décembre qui est la date de clôture du groupe.

3.3 Normes et interprétations applicables à compter du 1er Janvier 2017

Le groupe a appliqué les normes et interprétations suivantes adoptées par l'Union Européenne :

- Amendements d'IFRS 4 – Application d'IFRS 9 Instruments Financiers et d'IFRS 4 Contrats d'Assurance.
- Amendements d'IFRS 2 - Classification et évaluation des transactions dont le paiement est fondé sur des actions.
- IFRS 9 – Instruments Financiers : cette norme comprend de nouveaux principes de comptabilisation des instruments financiers (classement, dépréciation et couverture) ainsi que de nouvelles exigences importantes en matière d'informations en annexes, notamment concernant la couverture.
L'application de cette norme n'a pas eu d'impacts significatifs sur les états financiers de la société. En effet les créances clients sont relatives à seulement trois contrats de licence signés et aucun problème de recouvrement n'a été identifié.
- IFRS 15 - Produits des activités ordinaires tirés de contrats conclus avec des clients (les amendements et clarifications associés, sous réserve de leur adoption par l'Union Européenne, seront applicables à la même date) : cette norme prévoit de nouveaux principes pour la comptabilisation du chiffre d'affaires ainsi que de nouvelles exigences en matière d'informations en annexes.

OSE Immunotherapeutics a appliqué la norme IFRS 15 à compter du 1er janvier 2018 selon la méthode de transition dite « rétrospective modifiée » où les capitaux propres figurant au bilan d'ouverture au 1er janvier 2018 seraient à ajuster sans retraitement des périodes comparatives.

Suite à une nouvelle revue des contrats (conclus avant le 1^{er} janvier 2018) et des travaux d'analyse effectués sur 2018 en fonction de l'évolution des coûts d'exécution de ces contrats, l'impact rétrospectif de cette nouvelle norme a été considéré comme non significatif et aucun ajustement n'a été constaté au titre des contrats conclus avant le 1^{er} janvier 2018.

3.4 Normes, amendements et interprétations adoptés par l'Union européenne et d'application obligatoire aux exercices ouverts après le 1er janvier 2019 et non anticipés par la Société

La Société n'a pas appliqué de façon anticipée les autres normes, amendements, révisions et interprétations des normes publiées dont l'application ne sera obligatoire qu'au titre des exercices ouverts postérieurement au 1er janvier 2019.

Il s'agit des normes, amendements, révisions et interprétations de normes suivants :

- Amendements à IFRS 9 - Instruments financiers : Caractéristiques de remboursement anticipé avec rémunération négative
- Amendements à IAS 28 - Participations dans des entreprises associées : Intérêts à long terme dans des entreprises associées et des coentreprises
- Amendements à IAS 19 – Avantages du personnel : Modification, réduction ou liquidation d'un régime
- Amendements à IAS 12 – Impôt sur le résultat
- IFRIC 23 – Incertitude relative aux traitements fiscaux
- IFRS 16 – Contrats de location (les amendements et clarifications associés, sous réserve de leur adoption par l'Union Européenne, seront applicables à la même date) : cette norme prévoit de modifier la comptabilisation des contrats de location et des opérations de cession bail ainsi que de nouvelles exigences en matière d'informations en annexes.

OSE Immunotherapeutics prévoit d'appliquer la norme IFRS 16 à compter du 1er janvier 2019 selon la méthode de transition dite « rétrospective modifiée ».

Les capitaux propres figurant au bilan d'ouverture au 1er janvier 2019 seront ajustés lors de l'application de cette nouvelle norme sans retraitement des périodes comparatives.

La Société a effectué une première revue de ses contrats de location simple pour évaluer l'impact potentiel de la première application de cette norme.

Elle a identifié sept contrats de location en cours à la date de clôture (rentrant dans le champ d'application de la norme) dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Un bail commercial concernant les locaux situés à Nantes signés en mars 2018 pour une durée de location de 6 ans. L'impact de valorisation de l'actif d'utilisation et de la dette de loyer se situerait entre 500 et 540 milliers d'euros compte tenu d'un intervalle de taux d'endettement marginal situé entre 1,22 % et 4%.

- Un bail commercial concernant les locaux situés à Paris signés en août 2017 pour une durée de location de 9 ans mais résilié à la date de clôture suite à la signature d'un nouveau bail en janvier 2019 avec un déménagement prévu début mars 2019. Compte tenu de la révision de la durée du contrat, l'impact de l'actif d'utilisation et la dette de loyer a été évalué à 18 milliers d'euros.
- Cinq contrats portant sur des actifs de faibles valeurs (matériel de bureautique et des petits équipements) dont la société a opté pour l'exemption de comptabilisation au bilan (les loyers seront constatés en charges de manière linéaire au contrat).

Ces travaux d'analyse et d'évaluation seront poursuivis en 2019 en fonction des nouveaux contrats signés.

3.5 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 fournis 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, aux actifs incorporels issus de la fusion, au chiffre d'affaires et aux provisions pour risques et charges.

- 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 AGA attribuées est effectuée sur la base d'un modèle de valorisation qui prend en compte la probabilité d'atteinte des conditions d'acquisition de celles-ci.

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 de valorisation 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.

Ces actifs d'impôts différés seront reconnus dans la limite de la valeur des passifs d'impôts différés et des plafonnements prévus par les textes (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.

- Actifs incorporels issus de la fusion

L'évaluation à la juste-valeur des actifs incorporels liés aux molécules FR104 et OSE-127 (Ex Effi-7) a été réalisée sur la base de plans d'affaires reflétant la meilleure estimation du management.

- Estimation et comptabilisation des frais de recherche et développement provisionnés en dettes fournisseurs

Les frais de recherche et développement sont systématiquement comptabilisés en charges selon l'avancement des programmes de recherche. A la clôture, sur la base des informations transmises par les prestataires ou par les calendriers de réalisation prévus aux contrats, la Direction détermine les avancements au prorata temporis de chacune des prestations de recherche et régularise, le cas échéant, les charges de l'exercice.

3.6 Comptes et opérations en devises

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 devises

Les comptes des entités 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 de ces réévaluations sont comptabilisés en résultat sur la période.

3.7 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 comme précisé au sein de la note 3.5. 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 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.

- Les projets de recherche et développement acquis sont comptabilisés en immobilisations incorporelles pour leur juste-valeur, même en l'absence d'autorisation de mise sur le marché. Ces actifs sont classés en deux catégories :
 - Ils sont qualifiés d'actifs à durée d'utilité définie lorsqu'ils génèrent des avantages économiques. Dans ce cas, leur juste-valeur inscrite au bilan, diminué le cas échéant de la valeur résiduelle, est amortie sur la durée d'utilisation attendue par la Société.
 - Dans les autres cas, ce sont des immobilisations en cours de développement qui ne sont pas amorties mais soumises à des tests annuels de perte de valeur.

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.

3.8 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 et ce test est effectué a minima une fois par an à la clôture. 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.

3.9 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.

3.9.1 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 remboursables 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 conformément à IAS 39.

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.

3.9.2 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.

3.10 Capitaux propres consolidés

Les capitaux propres consolidés correspondent aux capitaux propres des 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 ne donnant pas le contrôle

Les transactions avec les actionnaires détenant des intérêts non contrôlants dans des entités du groupe 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.

3.11 Actions auto-détenues

Les actions OSE Immunotherapeutics 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 Immunotherapeutics 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 2018, les titres OSE Immunotherapeutics 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 ».

3.12 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 la rémunération associée, à la juste valeur des biens ou services reçus, sauf si cette juste valeur ne peut être estimée de façon fiable.

Pour appliquer ces dernières dispositions, le montant des avantages octroyés est évalué selon le modèle Bjersund & 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.

L'évaluation de la juste valeur des AGA attribuées est effectuée sur la base d'un modèle de valorisation qui prend en compte la probabilité d'atteinte des conditions d'acquisition de celles-ci.

3.13 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 trois catégories de passifs financiers :

- **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 BPI France (Ex OSEO) et emprunts P2RI. 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 ».

- **Les passifs évalués en juste valeur par résultat**

Au cours de cette période, la Société n'a détenu aucun placement de ce type.

- **Les passifs évalués en juste valeur par résultat sur option**

Au cours de cette période, la Société n'a détenu aucun placement de ce type

3.14 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 (l'OAT 10 ans au cas des avances comptabilisées).

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.

3.15 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 ;
- Les écarts actuariels sont comptabilisés en autres éléments du résultat global.

3.16 Chiffre d'affaires

A ce jour, le chiffre d'affaires de la Société correspond essentiellement aux revenus générés par les accords de licence conclus avec des sociétés pharmaceutiques. 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 ou bien encore d'objectifs commerciaux ou réglementaires, des paiements forfaitaires de financement de frais de recherche et développement et l'attribution de redevances sur les ventes futures de produits. Les redevances sur les ventes futures de produits correspondent à un pourcentage des ventes nettes réalisées par le partenaire.

Les montants facturables au titre de la signature du contrat, qui rémunèrent la cession de la propriété intellectuelle d'une molécule, sont immédiatement enregistrés en chiffre d'affaires lors de la prise d'effet du contrat lorsque la Société n'a pas d'engagements de développement futurs.

Les revenus liés à la réalisation de prestations de développement pour le compte du client ayant acquis la propriété intellectuelle, 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.

Les montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis, ou bien encore d'objectifs commerciaux ou réglementaires, sont enregistrés en chiffre d'affaires lors de l'atteinte effective de ces objectifs.

3.17 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.

3.18 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 sont comptabilisés dans la mesure où il est probable que les bénéfices futurs seront suffisants pour absorber les pertes reportables ou à hauteur des impôts différés passifs dans la limite des plafonnements en vigueur.

3.19 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.

3.20 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.

3.21 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, ainsi que les pertes actuarielles sur les avantages au personnel.

3.22 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 Immunotherapeutics 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 d'un résultat net en bénéfice, le résultat dilué par action est de 0,38 € par action. Par effet dilutif les instruments restant à exercer représentant 882 426 actions porteraient le résultat dilué par action à 0,35 € (Cf Note 12).

4. NOTES AUX ETATS FINANCIERS

NOTE 1 : ACTIFS NON COURANTS

1.1 Immobilisations Incorporelles

En milliers d'euros	31/12/2017	Augmentation	Diminution	31/12/2018
Frais de R&D acquis	52 600	-	-	52 600
	52 600	-	-	52 600

En 2016, la société a acquis, par voie de fusion absorption, deux molécules FR104 et OSE-127. L'évaluation de ces molécules avait été effectuée sur la base d'estimation de flux futurs de trésorerie.

Les tests de dépréciation sont réalisés à minima une fois par an sur les immobilisations à durée indéfinie ou non amortissables.

Au 31 décembre 2018, aucun indice de perte de valeur des actifs incorporels n'a été identifié par rapport aux paramètres utilisés pour le test d'impairment réalisé au 31 décembre 2017.

Au 31 décembre 2018, l'évaluation de la valeur d'utilité de ces deux molécules a été effectuée selon la méthode d'actualisation des flux futurs de trésorerie (DCF), dont voici les principales hypothèses utilisées :

- Horizon temporel à 20 ans (sans valeur terminale) ;
- Probabilités de réussite utilisées en phase avec les probabilités de réussite généralement observées dans le domaine des maladies auto-immunes ;

- Taux d'actualisation à 15 % : ce taux d'actualisation est un taux après impôt appliqué à des flux de trésorerie après impôt ;
- Taux d'imposition à 10 % (conformément au nouveau régime d'imposition des produits de cession ou concession de brevets).

Nous avons procédé aux tests de sensibilité suivants, dont aucun ne conduit à une dépréciation de la valeur nette comptable de ces molécules :

- Taux d'actualisation : analyse de sensibilité réalisée dans un intervalle situé de 14 % à 16 % avec un impact respectif de plus ou moins 10 millions d'euros ne conduisant pas à une dépréciation de la valeur nette comptable de ces molécules ;
- Taux d'imposition : analyse de sensibilité réalisée entre le taux à 10 % (régime du long-terme relatif aux produits de la propriété industrielle) et le taux à 25% (taux de droit commun applicable à partir de 2022 tel que prévu dans la loi de finances 2019) avec un impact respectif de plus ou moins 15 millions d'euros ne conduisant pas à une dépréciation de la valeur nette comptable de ces molécules ;
- Probabilité de réussite : analyse de sensibilité réalisée dans un intervalle de plus ou moins 10% ne conduisant pas à une dépréciation de la valeur nette comptable de ces molécules.

Il est à noter que la valorisation actuelle de la molécule FR104 est sous-tendue par la capacité de la Société à trouver un autre partenaire industriel suite au retrait de Janssen. La société est actuellement en contact avec plusieurs sociétés pharmaceutiques pour tenter de licencier à nouveau la molécule FR104.

1.2 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2017	Augmentation	Diminution	31/12/2018
<u>Valeurs brutes</u>				
Constructions	140	13	0	153
Matériel et outillages	278	526	0	804
Matériel de bureau, informatique, mobilier	89	56	16	129
	506	595	16	1 086
<u>Amortissements</u>				
Constructions	1	20	0	21
Matériel et outillages	35	75	0	110
Matériel de bureau, informatique, mobilier	41	24	14	51
	77	119	14	182
<u>Valeurs nettes</u>				
Constructions	139	(7)	0	132
Matériel et outillages	242	451	0	693
Matériel de bureau, informatique, mobilier	48	33	2	78
	429	477	2	904

La société a principalement investi dans du matériel de laboratoire au cours du 1^{er} semestre 2018.

1.3 Actifs financiers non courants

En milliers d'euros	31/12/2017	Augmentation	Diminution	Retraitement en capitaux propres	31/12/2018
Dépôts et cautionnements	42	53	(18)	0	77
Contrat de liquidité - soldes espèces	35	0	(9)	0	26
	77	53	(26)	0	103
Actions propres	0	0	(23)	23	0
	0	0	(23)	23	0
Total Actifs Financiers Non Courants	77	53	(49)	23	103

NOTE 2 : actifs courants

2.1 Trésorerie, équivalents de trésorerie et actifs financiers courants

En milliers d'euros	31/12/2017	Augmentation	Diminution	Variation de périmètre	31/12/2018
Comptes bancaires	2 234	2 244			4 478
Dépôts à terme	7 411	596	(2 913)		5 094
Trésorerie Active	9 646	2 840	(2 913)	-	9 573
Dettes financières courantes (Comptes bancaires créditeurs)	(3)		0		(3)
Trésorerie Nette	9 643	2 840	(2 913)	-	9 570

Les 9 570 milliers d'euros de trésorerie nette ne tiennent pas compte des 2 861 milliers d'euros de placements ci-dessous.

En milliers d'euros	31/12/2017	Réactualisation en juste valeur	31/12/2018
Autres OPCVM	2 882	-	2 861
Total Actifs Financiers Courants	2 882	-	2 861

Ils correspondent à des comptes à terme et des placements de parts d'OPCVM disponibles à court terme qui ne répondent pas aux critères du nouveau règlement Européen 2017/1131 relative au classement des OPCVM.

2.2 Créances Clients

En milliers d'euros	Clôture 31/12/2017	Augmentations	Diminutions	Variations de périmètre	Autres mouvements	Clôture 31/12/2018
Clients et comptes rattachés	127	2 129	(3)			2 253
Dépréciation des clients et comptes rattachés	-				-	-
Total net des clients et comptes rattachés	127	2 129	(3)	-	-	2 253

L'augmentation des créances clients de 2 129 milliers d'euros s'explique principalement par la refacturation des coûts de développement du produit OSE-172 prévue dans le cadre du contrat BI dont 1 122 milliers d'euros de prestations facturées et 1 068 milliers d'euros de factures à établir au 31 décembre 2018.

2.3 Autres actifs courants

Les autres actifs courants s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017
Taxe sur la valeur ajoutée (1)	1 277	1 760
Fournisseurs débiteurs (2)	431	785
Charges constatées d'avance (3)	1 039	2 118
Produits à recevoir (4)	1 087	1 046
Etat - créance d'impôt (5)	0	7
<i>Autres actifs courants</i>	<i>3 834</i>	<i>5 715</i>
Actif d'impôt exigible (5)	4 504	5 615
Total	8 338	11 330

- (1) Le poste Taxe sur la valeur ajoutée inclut des demandes de remboursement de crédit de TVA pour un montant de 668 milliers d'euros et de TVA sur FNP pour 144 milliers d'euros.
- (2) Le poste Fournisseurs débiteurs est principalement composé des rabais, remises, ristournes à recevoir pour 430 milliers d'euros.
- (3) Le poste de charges constatées d'avance est composé principalement de frais de recherche et développement.
- (4) Le poste de produits à recevoir est principalement composé des subventions à recevoir comme suit : 647 milliers d'euros pour le Projet EFFICLIN (OSE-172), 233 milliers d'euros pour le Projet EFFIMAB (OSE-127) et 57 milliers d'euros pour le projet Hydrid ADCC. Les 149 milliers d'euros restant concernent le dépôt de garantie lié au préfinancement du CIR.
- (5) Le poste Etat – créance d'impôt ou Actif d'impôt exigible est composé des éléments suivants :
- Créances fiscales relatives au CIR 2018 pour 4 487 milliers d'euros et au CICE 2018 pour 18 milliers d'euros ;
 - Charge d'IS exigible au 31 Décembre 2018 constatée en diminution pour 1 milliers d'euros.

NOTE 3 : ACTIFS FINANCIERS ET EFFETS SUR LE RESULTAT

Les actifs financiers de la Société sont évalués de la manière suivante au 31 décembre 2018 :

En milliers d'euros	31/12/2018		JV par le compte de résultat	Prêts et créances	Dettes au coût amorti
	Valeur Etat de situation financière	JV			
Actifs financiers non courants	103	103		103	
Clients et comptes rattachés	2 253	2 253		2 253	
Autres actifs courants	3 834	3 834		3 834	
Actifs financiers courants	2 861	2 861	2 861		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	9 573	9 573		9 573	
Total Actifs Financiers	18 624	18 624	- 375	15 763	-
Dettes financières non courantes	3 832	3 832			3 832
Dettes financières courantes	628	628			628
Fournisseurs et comptes rattachés	6 555	6 555			6 555
Autres passifs courants	1 892	1 892			1 892
Total Passifs Financiers	12 907	12 907	-	-	12 907

En milliers d'euros	Impacts compte de résultat au 31 Décembre 2018	
	Intérêts	Variation de juste valeur
Actifs en JV par résultat	(0)	0
Prêts et créances		
Actifs au coût amorti		
Trésorerie et équivalents de trésorerie	35	
Total	35	-
Dettes à la JV par résultat		(5)
Passifs évalués au coût amorti	32	68
Total	32	63

NOTE 4 : CAPITAL

4.1 Capital émis

Date	Nature des opérations	Capital en €	Prime d'émission en €	Nombre d'actions créées	Nombre d'actions composant le capital	Valeur nominale en €	Capital social en €
Au 31 décembre 2015		2 009 788	20 969 008	2 022 994	10 048 941	0,20	2 009 788
Janvier à Mars	Souscription de BSA		2 400		10 048 941	0,20	2 009 788
Mai	Fusion	821 437	27 333 994	4 107 187	14 156 128	0,20	2 831 226
Mai	Frais d'augmentation de fusion		(478 564)		14 156 128	0,20	2 831 226
Mai	Souscription de BSA		8 826		14 156 128	0,20	2 831 226
Mai	Augmentation de Capital - BSA	17 651	688 397	88 256	14 244 384	0,20	2 848 877
Juin	Frais d'augmentation de capital antérieurs		(53 469)		14 244 384	0,20	2 848 877
Juin	Augmentation de Capital - BSA	1 274	17 866	6 369	14 250 753	0,20	2 850 151
Juillet	Souscription BSA		700		14 250 753	0,20	2 850 151
Aout	Souscription BSA		2 500		14 250 753	0,20	2 850 151
Septembre	Souscription BSA		1 300		14 250 753	0,20	2 850 151
Décembre	Souscription de BSA		500		14 250 753	0,20	2 850 151
Décembre	Augmentation de capital - BSA Effimune	7 843	110 013	39 217	14 289 970	0,20	2 857 994
Au 31 Décembre 2016		2 857 994	48 603 472	4 241 029	14 289 970	0,20	2 857 994
Mars	Augmentation de Capital - BSA Ose 2012	17 000	0	85 000	14 374 970	0,20	2 874 994
Décembre	Augmentation de Capital - AGA	22 770	(22 770)	113 851	14 488 821	0,20	2 897 764
Décembre	Souscription de BSA 2017	0	18 000	0	14 488 821	0,20	2 897 764
Au 31 Décembre 2017		2 897 764	48 598 701	4 439 880	14 488 821	0,20	2 897 764
Juin	Augmentation de Capital - AGA (1)	10 000	(10 000)	50 000	14 538 821	0,20	2 907 764
Juin	Augmentation de Capital - AGA (2)	24 608	(24 608)	123 040	14 661 861	0,20	2 932 372
Juillet	Augmentation de Capital - AGA (3)	8 030	(8 030)	40 151	14 702 012	0,20	2 940 402
Juillet	Souscritpion de BSA 2017 (4)	0	7 200	0	14 702 012	0,20	2 940 402
Septembre	Augmentation de Capital - BSA 2012 (5)	6 000	0	30 000	14 732 012	0,20	2 946 402
Septembre	Augmentation de Capital - BSA 2012 (6)	6 000	0	30 000	14 762 012	0,20	2 952 402
Octobre	Augmentation de Capital - BSA 2012 (7)	5 000	0	25 000	14 787 012	0,20	2 957 402
Novembre	Augmentation de Capital - BSA 2012 (8)	6 000	0	30 000	14 817 012	0,20	2 963 402
Décembre	Correction taux Impot Diff's/Frais Fusion (9)	0	(28 151)	0	14 817 012	0,20	2 963 402
Au 31 Décembre 2018		2 963 402	48 535 112	4 768 071	14 817 012	0,20	2 963 402

- (1) Augmentation de capital réalisée par acquisition et émission de 50 000 actions gratuites
(2) Augmentation de capital réalisée par acquisition et émission de 123 040 actions gratuites
(3) Augmentation de capital réalisée par acquisition et émission de 40 151 actions gratuites
(4) Augmentation de la prime liée au capital par souscription de 12 000 BSA 2017
(5) Augmentation de capital réalisée par exercice de 6000 BSA OSE 2012
(6) Augmentation de capital réalisée par exercice de 6000 BSA OSE 2012

- (7) *Augmentation de capital réalisée par exercice de 5000 BSA OSE 2012*
- (8) *Augmentation de capital réalisée par exercice de 6000 BSA OSE 2012*
- (9) *Diminution de la prime liée au capital suite au changement du taux d'impôts différés (de 15% à 10%) sur les frais de fusion.*

Au 31 décembre 2018, le capital social s'établit à 2 963 402,41 euros. Il est divisé en 14 817 012 actions ordinaires entièrement souscrites et libérées d'un montant nominal de 0,20 €.

4.2 Instruments de capitaux propres autorisés mais non émis

Le 31 mai 2016, l'Assemblée Générale Mixte a délégué au Conseil d'Administration tous pouvoirs à l'effet d'augmentation en une ou plusieurs fois, le capital d'un montant nominal maximum de 80 000 euros, soit un maximum de 400 000 actions nouvelles selon les modalités suivantes :

- Emission d'actions ou autres valeurs mobilières donnant accès au capital réservées aux adhérents de plans d'épargne : enveloppe expirant le 31 juillet 2017 ;
- Emission de BSA et BSPCE au profit d'une catégorie de personnes : enveloppe expirant le 30 novembre 2017 ;
- Attribution d'actions gratuites existantes ou à émettre au profit des membres du personnel salarié et des mandataires sociaux : enveloppe expirant le 31 juillet 2019 ;

Dans le cadre de sa délégation octroyée par l'Assemblée Générale Mixte du 14 juin 2017, le Conseil d'Administration a décidé en date du 13 juin 2018 de procéder à l'attribution de :

- 42 850 BSA 2018 (en remplacement du plan de BSA 2016) qui pourront être souscrits à compter de leur date d'attribution jusqu'au 13 juin 2023 inclus. Celles-ci permettant la souscription d'une action ordinaire au prix de 4,17 € par action (soit 0,20 € de valeur nominale et 3,97 € de prime d'émission) ;
- 25 900 BSPCE 2018 (nouveau plan suite à l'annulation des plans de BSPCE 2016 et 2017) qui donnent droit à 25 900 actions, correspondant à 108 000 euros (calculé sur la base de la moyenne des cours de clôture des vingt dernières séances de bourse précédant la date d'attribution) ;
- 150 000 actions gratuites au profit d'Alexis PEYROLES.

Le 13 juin 2018, l'Assemblée Générale Mixte a délégué au Conseil d'Administration tous pouvoirs à l'effet d'augmentation en une ou plusieurs fois, le capital d'un montant nominal maximum de 1 500 000 euros, par émission d'actions nouvelles ainsi que toutes autres valeurs mobilières donnant accès au capital, en rémunération de titres apportés à une offre publique d'échange initiée par la société, en France ou à l'étranger, selon les règles locales, sur des titres d'une autre société admis aux négociations sur l'un des marchés réglementés visés à l'article L.225-148 du code de commerce.

Dans le cadre de sa délégation octroyée par l'Assemblée Générale Mixte du 14 juin 2017, le Conseil d'Administration a décidé en date du 5 Décembre 2018 de procéder à l'attribution de :

- 20 000 actions gratuites au profit de Nicolas POIRIER ;
- 18 712 actions gratuites au profit d'Alexis PEYROLES.

Par ailleurs, en date du 5 décembre 2018, le conseil d'administration a validé le principe d'émission et d'attribution de 150 000 actions gratuites au bénéfice des salariés non-mandataires sociaux et donné tous pouvoirs au Directeur Général pour émettre et attribuer des actions gratuites.

Au 31 décembre 2018, il reste donc 242 538 instruments de capitaux propres à la main du Conseil d'Administration sur les 500.000 autorisés par l'Assemblée du 14 Juin 2017.

4.3 Bons de souscription d'actions, BSPCE et Actions Gratuites

La société a émis les plans de BSA et BSPCE suivants :

Type	Date de création	Prix d'exercice	Période de souscription	Total créé	Souscriptions lors de l'exercice						Total souscrit et/ou exercé au 31/12/2018
					2013 et antérieurs	2014	2015	2016	2017	2018	
BSA et BSPCE											
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	118 649	-	118 649			-		118 649
BSA 2 2014	01/07/2014	8 €	01/07/2014-16/07/2014	33 333	-	33 333			-		33 333
BSA 3 2014	27/03/2015	8 €	27/03/2015-30/09/2016	120 000	-	-	100 000	10 000	-		110 000
BSA 4 2014	27/03/2015	8 €	non déterminée	125 000	-	-	36 744	88 256	-		125 000
BSA 5 2014	27/03/2015	8 €	01/04/2016-01/10/2016	25 000	-	-	-	25 000	-		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				39 000	-		39 000
BSA 2010-2 EFFIMUNE	29/10/2010	5,8 €	08/12/2011-07/12/2016	23 620	23 620				-		23 620
BSA 2014-2 EFFIMUNE	01/07/2014	7 €	01/07/2014-30/06/2019	30 700				30 700	-		30 700
BSA 2014-1 EFFIMUNE	25/11/2014	7 €	25/11/2014-24/11/2019	3 500				3 500	-		3 500
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	-	-	-	-	-		-
BSPCE 2016	09/09/2016	6,66 €	09/09/2016-09/03/2018	12 162				12 162	-		12 162
BSA 2016	13/12/2016	6,06 €	13/12/2016-31/12/2018	25 000					-		-
BSPCE 2017	28/03/2017	6,59 €	28/03/2017-28/03/2018	4 098					4 098		4 098
BSA 2017	18/07/2017	4,65 €	18/07/2017-17/07/2021	52 000					30 000	12 000	42 000
BSPCE 2018	13/06/2018	4,17 €	13/06/2018-13/06/2023	25 900						25 900	25 900
BSA 2018	13/06/2018	4,17 €	13/06/2018-13/06/2023	42 850							-
Total BSA et BSPCE				943 034	40 620	174 982	272 966	208 618	34 098	37 900	769 184

La société a émis les plans d'actions gratuites suivants :

Date d'attribution	Période d'exercice	Total attribuée	Exercices lors de l'exercice			Total exercé au 31/12/2018
			2016	2017	2018	
AGA						
31/05/2016	31/05/2016-30/05/2018	98 000		-	98 000	98 000
08/09/2016	08/09/2016-07/09/2017	13 851		13 851	-	13 851
13/12/2016	13/12/2016-12/12/2017	50 000		50 000	-	50 000
13/12/2016	13/12/2016-12/12/2017	50 000		50 000	-	50 000
13/12/2016	13/12/2016-12/12/2018	50 000		-	50 000	50 000
28/03/2017	28/03/2017-27/03/2018	25 040		-	25 040	25 040
18/07/2017	18/07/2017-17/07/2018	41 155		-	40 151	40 151
13/06/2018	13/06/2018-12/06/2019	150 000		-	-	-
05/12/2018	05/12/2018-04/12/2019	20 000			-	-
05/12/2018	05/12/2018-04/12/2019	18 712			-	-
Total AGA		516 758	-	113 851	213 191	327 042

Le Conseil d'administration du 13 juin 2018 a attribué des actions gratuites dont les caractéristiques sont les suivantes :

Attribution Alexis Peyroles :

- Nombre d'actions attribuées (existantes ou à émettre) : 150 000,
- Valeur de l'action à la date d'attribution (selon le cours de bourse) : 4,09 €,
- Période d'acquisition assortie d'une condition de présence : 1 an,
- Période de conservation : 1 an.

Le Conseil d'administration du 5 Décembre 2018 a attribué des actions gratuites dont les caractéristiques sont les suivantes :

Attribution Alexis Peyroles :

- Nombre d'actions attribuées (existantes ou à émettre) : 18 712,
- Valeur de l'action à la date d'attribution (selon le cours de bourse) : 3,33 €,
- Période d'acquisition assortie d'une condition de présence : 1 an,
- Période de conservation : 1 an.

Attribution Nicolas Poirier :

- Nombre d'actions attribuées (existantes ou à émettre) : 20 000,
- Valeur de l'action à la date d'attribution (selon le cours de bourse) : 3,33 €,
- Période d'acquisition assortie d'une condition de présence : 1 an,
- Période de conservation : 1 an.

Suite à souscription et exercice, les tableaux des plans mis en place au cours des exercices précédents ont été mis à jour comme ci-dessous :

	BSA 3 2014	BSA 4-a 2014	BSA 4-b 2014	BSA 5 2014	BSA 6 2014	BSA 7 2014	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	27/03/2015	01/12/2015	27/03/2015	27/03/2015	27/03/2015	27/03/2015
Nombre d'options autorisées	120 000	36 744	88 256	25 000	10 000	50 000	136 222	15 000	25 000	25 000
Prix de souscription	0,10 €	0,10	0,10	0,10 €	0,10 €	0,10 €	1,08 €	1,08 €	1,08 €	1,08 €
Date de souscription	27/03/2015	09/09/2015	ND	01/04/2016	01/04/2017	01/12/2015	30/05/2015	01/04/2017	01/04/2018	01/04/2019
Exercabilité des BSA - "Vesting"	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription
Prix d'exercice	8 € / action	8 € / action	8 € / action	8 € / action	8 € / action	8 € / action	10,80 € / action	10,80 € / action	10,80 € / action	10,80 € / action
Type d'option	américaine	américaine	américaine	américaine	américaine	américaine	américaine	américaine	américaine	américaine
Cours spot	10,12 €	10,12 €	10,12 €	10,12 €	10,12 €	8,56 €	10,12 €	10,12 €	10,12 €	10,12 €
Maturité	5 ans	5 ans	5 ans	5 ans	5 ans	3,5 ans	5ans	5 ans	5 ans	5 ans
Volatilité	52,94%			54,70%	54,70%	55,88%	51,26%	54,70%	51,26%	49,71%
Taux d'intérêt EUR	-0,0375%			0,3543%	0,3543%	-0,0318%	0,4690%	0,3210%	0,4690%	0,6241%
Rendement des dividendes	0%			0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Juste valeur estimée par BSA	4,95			4,95	4,95	3,59	4,14	3,93	4,14	4,46
Nombres d'options souscrites	110 000	36 744	88 256	25 000	0	39 000	136 222	0	0	0
Prix de souscription	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	1,08	1,08	1,08	1,08
Nombres d'options exercées	-	36 744	88 256	-	-	0	0	0	-	-
Date d'expiration contractuelle	30/06/2019	ND	ND	30/06/2019	30/06/2019	30/06/2019	30/03/2020	01/04/2019	01/04/2020	01/04/2021
Période d'acquisition	aucune	aucune	aucune	aucune	aucune	aucune	aucune	aucune	aucune	aucune

	BSA 2016	BSPCE 2016	BSA 2017	BSPCE 2017
Date AG de mise en place du plan	31/05/2016	31/05/2016	31/05/2016	31/05/2016
Nombre d'options autorisées	25 000	12 162	52 000	4 098
Prix de souscription	1,00 €	0,00 €	0,60 €	0,00 €
Date de souscription	13/12/2016	09/09/2016	18/07/2017	28/03/2017
Exercabilité des BSA/BSPCE - "Vesting"	dès souscription	dès souscription	dès souscription	dès souscription
Prix d'exercice	6,06€ / action	6,66 € / action	4,65€ / action	6,59 € / action
Type d'option	américaine	américaine	américaine	américaine
Cours spot	6,20 €	7,00 €	4,05 €	6,78 €
Maturité	2,05 ans	18 mois	4 ans	12 mois
Volatilité	44,02%	44,87%	46,98%	44,27%
Taux d'intérêt EUR	-0,1583%	-0,2141%	0,1494%	-0,2137%
Rendement des dividendes	0%	0%	0%	0%
Juste valeur estimée par BSA/BSPCE	1,58	1,64	1,30	1,26
Nombres d'options souscrites	0	12 162	42 000	4 098
Prix de souscription	1,00	0,00	0,60	0,00
Nombres d'options exercées	-	-	-	-
Date d'expiration contractuelle	31/12/2018	09/03/2018	17/07/2021	28/03/2018
Période d'acquisition	aucune	aucune	aucune	aucune

Compte tenu des cours de bourse, les BSPCE 2016 et 2017 n'ont pas été exercés et ont expiré en 2018.

Au cours de l'exercice 2018, le groupe a mis en place le plan décrit ci-après :

	BSA 2018	BSPCE 2018
Date AG de mise en place du plan	14/06/2017	14/06/2017
Nombre d'options autorisées	42 850	25 900
Prix de souscription	0,70 €	0,00 €
Date de souscription	13/06/2018	13/06/2018
Exercabilité des BSA/BSPCE - "Vesting"	dès souscription	dès souscription
Prix d'exercice	4,17 € / action	4,17 € / action
Type d'option	américaine	américaine
Cours spot	4,09 €	4,09 €
Maturité	5 ans	5 ans
Volatilité	47,08%	47,08%
Taux d'intérêt EUR	0,3812%	0,3812%
Rendement des dividendes	0%	0%
Juste valeur estimée par BSA/BSPCE	1,64	1,64
Nombres d'options souscrites	0	25 900
Prix de souscription	0,70	0,00
Nombres d'options exercées	-	-
Date d'expiration contractuelle	13/06/2023	13/06/2023
Période d'acquisition	aucune	aucune

Mandataires sociaux, salariés, et consultants

La charge comptabilisée au 31 décembre 2018 au titre des avantages payés en instruments de capitaux propres aux mandataires sociaux, salariés et consultants s'est élevée à 845 milliers d'euros suite à l'attribution d'actions gratuites (803 milliers d'euros) et de BSA/BSPCE (42 milliers d'euros).

La contribution patronale relative aux actions gratuites s'élève à 132 milliers d'euros. Ainsi, le montant total des charges liées aux paiements en actions est de 977 milliers d'euros.

Tous ces avantages ont été octroyés à des mandataires sociaux, à des salariés ou des consultants.

Les BSA/BSPCE sont valorisés à la juste valeur des options déterminée à l'aide du modèle d'évaluation Bjerksund & Stensland.

Les AGA attribuées sont évaluées selon un modèle de valorisation qui prend en compte la probabilité d'atteinte des conditions d'acquisition de celles-ci.

La valorisation des conditions des plans de BSA/BSPCE est réalisée par un prestataire externe.

4.4 Acquisition par la Société de ses propres actions

L'Assemblée Générale Mixte du 13 juin 2018 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 2018 :

	2018				
	1er trimestre	2e trimestre	3eme trimestre	4eme trimestre	Total
Titres achetés	28 329	13 824	8 868	12 229	63 250
Prix (en Euros)	3,68	4,46	3,83	3,29	3,79
Montant total (en K Eur)	104	62	34	40	240
Titres Vendus	21 077	10 945	10 946	15 994	58 962
Prix (en Euros)	3,83	4,78	3,98	3,40	3,92
Montant total (en K Eur)	81	52	44	54	231

Au 31 décembre 2018, la Société détenait 43 960 actions OSE Immunotherapeutics acquises pour un montant total de 168 milliers d'euros. Les ventes de titres auto-détenus ont généré une moins-value nette de cession de 32 milliers d'euros sur 2018. 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	31/12/2017	Augmentation	Diminution	Ecart de conversion	Variation de périmètre	Autres opérations	31/12/2018	Intérêts financiers au 31/12/2018
Avances OSEO	53		(100)			47		
Avance BPI EFFIMAB	2 328						2 328	
Avance BPI EFFICLIN	1 236						1 236	
Emprunt P2RI	586		(375)				211	
Avance BPI EFFIDEM	86		(10)			(19)	57	
Instrument dérivé non courant	7					(7)	0	
Dettes financières non courantes	4 296		(176)			21	3 832	
Avances OSEO	81					(53)	28	6
Avance BPI EFFIMAB	27					22	49	(51)
Avance BPI EFFICLIN	2					27	29	(34)
Emprunt P2RI	465					21	486	(20)
Avance BPI EFFIDEM	12					19	31	(0)
Comptes bancaires créditeurs	3		(0)				3	
Instrument dérivé non courant						2	2	5
Dettes financières courantes	589		(0)			39	628	(94)
Total dettes financières	4 885		(177)			61	4 460	(94)

Le tableau suivant présente l'échéancier des passifs financiers :

En milliers d'euros	Inférieur à 1 an	Décembre 2020	Décembre 2021	Décembre 2022	Décembre 2022 et suivant	Total
Avances OSEO						-
Avances BPI EFFIMAB					2 328	2 328
Avance BPI EFFICLIN					1 236	1 236
Emprunt P2RI		211				211
Avance BPI EFFIDEM		38	19			57
Instrument dérivé non courant						-
Dettes financières non courantes	-	249	19	-	3 564	3 832
Avances OSEO	28					28
Avances BPI EFFIMAB	49					49
Avance BPI EFFICLIN	29					29
Emprunt P2RI	486					486
Avance BPI EFFIDEM	31					31
Comptes bancaires créditeurs	3					3
Instrument dérivé non courant	2					2
Dettes financières courantes	628	-	-	-	-	628
Total dettes financières	628	249	19	-	3 564	4 460

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 est réalisé 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.

Au 31 décembre 2018, le solde est de 50 milliers d'euros.

Emprunt P2RI « Prêt Régional de Redéploiement Industriel » de 1 500 000 euros et instruments dérivés transmis lors de la fusion

La Société absorbée a obtenu en septembre 2013 un emprunt de la part de BNP Paribas, du CIC, du Crédit Mutuel et de la Région des Pays de la Loire pour un montant de 375 milliers d'euros chacun, soit un total de 1,5 millions d'euros. Cet emprunt est destiné à financer les projets de développement et d'innovation.

Cet emprunt a été comptabilisé au coût amorti, calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif.

L'emprunt auprès du pool bancaire s'élève à 1,125 millions d'euros. Il porte sur une durée de 7 ans, avec un différé de remboursement en capital d'une durée de 3 ans. Le taux d'intérêt est égal au taux Euribor 3 mois avec une marge fixe de 300 bp. Cet emprunt est remboursé par trimestre depuis le 5 octobre 2016. Les intérêts sont payables trimestriellement.

Au 31 décembre 2018, le solde est de 492 milliers d'euros. Cet emprunt fait l'objet d'un CAP à taux plafond, dont la couverture expirera le 15 avril 2019. Les intérêts relatifs aux échéances postérieures à cette date ne sont pas couverts.

L'emprunt auprès de la Région des Pays de la Loire s'élève à 375 milliers d'euros encaissés intégralement en décembre 2013. La durée de l'emprunt est de 7 ans et bénéficie d'un différé de remboursement de 3 ans. Le taux effectif global s'élève à 4,06 % payable annuellement.

Au 31 décembre 2018, le solde est de 188 milliers d'euros.

Avance remboursable Bpifrance de 100 000 euros transmise lors de la fusion

En septembre 2014, la Société Effimune avait également obtenu de la part de la Bpifrance une avance remboursable ne portant pas intérêt, d'un montant maximum de 100 milliers d'euros, dans le cadre du projet OSE 172 (Ex EFFI-DEM) : Faisabilité d'anticorps monoclonaux immunomodulateurs pour le traitement des cancers.

Les versements de la Bpifrance se sont échelonnés entre la signature du contrat et la fin du projet, soit :

Un premier versement de 80 000 euros postérieurement à la signature du contrat (reçu le 23 décembre 2014),

Un deuxième versement de 20 000 euros encaissé le 2 décembre 2015, qui solde les montants à percevoir au titre de cette avance.

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

- 20 000 euros le 30 septembre 2018
- 40 000 euros le 30 septembre 2019
- 40 000 euros le 30 septembre 2020

La juste valeur de cette avance a été déterminée sur la base d'un taux d'intérêt de marché estimé de 0,867 % par an pour le premier versement de 80 000 euros et de 0,786 % pour le deuxième versement de 20 000 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 diminution des Frais de recherche et développement, au fur et à mesure des coûts engagés sur les programmes de recherches concernés.

Au 31 décembre 2018, le solde est de 90 milliers d'euros.

Avance remboursable Bpifrance de 2 328 000 euros

Le 19 juin 2017, la société a obtenu de la part de la BPIFrance, le premier versement d'une avance remboursable relatif au projet EFFIMAB pour 2 328 000 euros.

A l'origine, cette avance portant intérêts (taux d'actualisation 1,66% selon contrat) était d'un montant maximum de 3 609 405 milliers d'euros versés en cas de franchissement de 3 étapes clés (EC) (EC3 : 2 328 000 € ; EC4 : 739 000 € ; EC5 : 542 405 €) dans un délai de réalisation de 72 mois.

Le remboursement théorique en cas de succès de toutes les étapes devait se faire par échéance annuelle à partir du 30/06/2021 et a été calculé sur la base des 3 609 405 euros théoriques rapportés à un taux d'actualisation contractuel de 1,66 % soit un montant forfaitaire de 4 100 000 euros dont 490 595 euros d'intérêts. L'échéancier de remboursement s'étalait sur une période comprise entre le 30 juin 2021 et le 30 juin 2025 pour 4,1 millions d'euros.

Suite à l'avenant n°2, signé le 28 décembre 2018, cette avance portant intérêts est à présent d'un montant maximum de 3 991 milliers d'euros versés en cas de franchissement de 4 étapes clés (EC) (EC3 : 2 328 000 € ; EC4 : 820 235 € ; EC5 : 240 150 € ; EC6 : 602 922 €) dans un délai de réalisation de 115 mois.

Le remboursement théorique en cas de succès de toutes les étapes est maintenant d'un montant forfaitaire de 4 590 000 euros qui se fera par échéance annuelle à partir du 31/12/2014 et qui a été calculé sur la base des 3 991 307 euros théoriques à recevoir.

L'échéancier de remboursement s'étale sur une période comprise entre le 31 décembre 2024 et le 31 décembre 2028.

Dans le cadre de l'atteinte de l'étape EC3, une partie de l'avance a été perçue pour 2 328 000 euros conformément à l'avenant du contrat initial.

En cas de succès du programme pour la société, le remboursement de ce 1^{er} versement s'étalera sur une période comprise entre le 31 décembre 2024 et le 31 décembre 2028.

Avance remboursable Bpifrance de 1 236 000 euros

Le 18 décembre 2017, la société a obtenu de la part de la BPI France, le premier versement d'une avance remboursable relatif au projet EFFI-CLIN pour 1 236 000 euros. Cette avance portant intérêts (taux d'actualisation 0,90% selon contrat) est d'un montant maximum de 8 106 194 euros versés en cas de succès en 4 étapes (Versement initial : 1 236 000 € ; EC1 : 4 808 000 € ; EC2 : 846 000 € ; EC3 : 0 € ; EC4 : 1 216 194 €) dans un délai de réalisation de 60 Mois.

Le remboursement théorique en cas de succès de toutes les étapes se fait par échéance annuelle à partir du 30/06/2024 et a été calculé sur la base des 8 106 194 euros théoriques rapportés à un taux d'actualisation contractuel de 0,90 % soit un montant forfaitaire de 9 850 000 euros dont 1 743 806 euros d'intérêts.

L'échéancier de remboursement s'étale sur une période comprise entre le 30 juin 2024 et le 31 mars 2028 pour 9,85 millions d'euros.

Dans le cadre de l'initialisation de cette étude, une partie de l'avance a été perçue pour 1 236 000 euros conformément à l'avenant du contrat initial.

En cas de succès du programme pour la société, le remboursement de ce 1^{er} versement s'étalera sur une période comprise entre le 30 juin 2024 et le 31 mars 2028.

NOTE 6 : PASSIFS COURANTS

6.1 Fournisseurs et comptes rattachés

En milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017
Dettes fournisseurs	4 826	6 196
Factures non parvenues	1 729	2 580
Total dettes fournisseurs et comptes rattachés	6 555	8 776

La baisse des dettes fournisseurs par rapport à la clôture 2017 s'explique principalement par la très forte activité CMC sur la fin de l'exercice 2017 sur les programmes OSE-127 et OSE-172.

6.2 Dettes fiscales et sociales

En milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017
Personnel et comptes rattachés	485	444
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	630	455
Autres impôts, taxes et versements assimilés	116	161
<i>Dettes fiscales et sociales</i>	1 231	1 060
Passif d'impôt exigible	86	1
Total dettes fiscales et sociales	1 317	1 061

L'augmentation des dettes fiscales et sociales s'explique principalement par la hausse des dettes sociales liée aux recrutements,

6.3 Autres passifs courants

En milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017
Produits constatés d'avance	574	4 070
Divers	2	1
Total autres dettes	575	4 071

La baisse des produits constatés d'avance de 3 596 milliers d'euros s'explique principalement par l'étalement de l'«upfront» perçu pour 10,25 millions d'euros en 2016 dans le cadre de la signature de l'accord de licence mondiale avec la société SERVIER sur OSE-127. Le produit constaté d'avance relatif à ce contrat était de 3 706 milliers d'euros à la clôture 2017 et a été entièrement repris au 31 Décembre 2018.

Dans le cadre de la signature de l'accord de licence mondiale avec Boehringer Ingelheim International GmbH sur OSE-172, l'« upfront » perçu en 2018 pour 15 millions d'euros a été diminué des coûts restant à encourir et un produit constaté d'avance a été constaté pour 145 milliers au 31 décembre 2018.

Les autres produits constatés d'avance se décomposent comme suit :

- Boehringer Ingelheim : dans le cadre de la refacturation de frais pour 117 milliers d'euros
- RAFA : 77 milliers d'euros dans le cadre de l'étalement de l'upfront suite à la signature du contrat de licence en Israël ;
- Subventions : CLEC pour 84 milliers d'euros et IMMUNOMONITOR pour 151 milliers d'euros.

NOTE 7 : PROVISIONS COURANTES ET NON COURANTES

Les provisions s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2017	Augmentation	Diminution	Variations de périmètre	31/12/2018
Provision engagement retraite	247	79	-	94	233

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 : table réglementaire TH/TF 00-02
- Age de la retraite estimé : 65 ans
- Coefficient de revalorisation des salaires : 2 %
- Rotation des effectifs : turn-over faible
- Taux d'actualisation : 1,57 %
- Taux de cotisations sociales : entre 40 % et 44 % selon les catégories

Au 31 décembre 2018, l'effectif moyen mensuel s'élève à 29 contre 25 au 31 décembre 2017.

NOTE 8 : RESULTAT OPERATIONNEL

8.1 Revenus des accords de collaboration

En milliers d'euros	2018	
	Chiffre d'affaires	Produits constatés d'avance
Contrat BI		
Cession de l'IP	13 895	
Refacturation frais de développement	6 809	262
Contrat Servier		
Refacturation frais de développement	3 706	
Prestations de développement complémentaire	40	
Contrat RAFA		
Licence de distribution	6	77
Total	24 456	339

Le chiffre d'affaires est de 24 456 milliers d'euros et est composé de :

- 13 895 milliers d'euros correspondant à une première partie de l'« upfront » perçu pour 15 000 milliers d'euros dans le cadre de la signature du contrat de licence avec Boehringer Ingelheim. Cette partie de l'upfront vient rémunérer la cession des droits de propriété intellectuelle au titre de la molécule OSE-172.
- 960 milliers d'euros lié à une deuxième partie de l'« upfront » payé par Boehringer Ingelheim. Ce montant a été comptabilisé à hauteur des prestations de développement déjà réalisées et un montant de 145 milliers d'euros

a également été différé pour tenir compte des prestations de développement à venir à réaliser par OSE pour le compte de BI.

- 5 849 milliers d'euros liés à la refacturation de frais dans le cadre de l'accord signé avec Boehringer Ingelheim. Un montant de 117 milliers d'euros figurent en PCA.
- 3 706 milliers d'euros liés à l'upfront perçu initialement pour 10 250 milliers d'euros résultant d'un accord de licence mondiale signé avec la société française SERVIER. Ce produit est relatif aux prestations de développement réalisées par OSE pour le compte de SERVIER. A la clôture, l'upfront a été reconnu en totalité.
- 40 milliers d'euros liés à la refacturation d'une étude effectuée par OSE dans le cadre du contrat avec Servier.
- 6 milliers d'euros liés à l'up-front perçu initialement pour 100 milliers d'euros résultant de l'accord de licence et de distribution signé avec la société pharmaceutique Israélienne RAFA. Le produit reconnu en chiffre d'affaires au 31 décembre 2018 s'élève à 6 milliers d'euros et 77 milliers d'euros figurent en PCA.

Pour les produits constatés d'avance, cf. Note 6.3. Autres passifs courants.

8.2 Frais de recherche et développement

En milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017
Sous-traitance	15 771	14 793
Honoraires	835	1 406
Charges de personnel	2 851	1 963
Dotation/reprise aux amortissements et provisions	97	18
Redevances	3	10
Impôts et taxes	25	17
Autres	108	360
Frais de recherche et développement	19 690	18 567
CIR	(4 389)	(2 940)
Subvention reçue	(244)	(986)
Total des frais de recherche et développement retraités	15 057	14 641

L'augmentation des charges de sous-traitance s'explique par la montée en puissance des produits OSE-127 et OSE-172 qui sont au stade de développement pré-clinique, ainsi qu'à l'essai clinique de phase 3 de TEDOPI.

L'augmentation significative des charges de personnel s'explique par un renforcement des compétences et une augmentation nette de l'effectif salarié.

L'augmentation de la provision CIR s'explique par l'augmentation des frais de sous-traitance R&D et des charges de personnel R&D.

Le poste autres frais de recherche et développement pour 108 milliers d'euros est composé principalement de frais de consommables, de déplacements pour les congrès, de mise à disposition pour les locaux de l'Inserm et est en baisse en raison des reprises de FNP liées aux activités de R&D sur FR104 à la suite du retrait de la licence par Janssen.

8.3 Frais généraux

En milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017
Sous-traitance de stockage	1	2
Honoraires	1 380	1 301
Charges de personnel	1 362	1 064
Dotation aux amortissements et provisions	21	16
Redevances	4	0
Impôts et taxes	27	15
Jetons de présence	138	173
Autres	515	590
Total des frais généraux	3 448	3 161

Les honoraires concernent essentiellement ceux de la société OSE Immunotherapeutics et sont constitués de dépenses diverses (juridique, comptabilité, assurance, cotation, etc.).

Le poste autres frais généraux pour 515 milliers d'euros est composé principalement des loyers et charges locatives, de frais de maintenance et déplacements et est en baisse principalement en raison des intérêts moratoires reçus sur remboursement de CIR reçu des impôts pour 115 milliers d'euros.

8.4 Charges liées aux paiements en actions

Les avantages liés à l'attribution des instruments financiers en 2018 s'analysent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017
Charges liées aux paiements en actions	977	1 505

Les 977 milliers d'euros se composent de 845 milliers d'euros de charges liées aux mandataires sociaux, salariés ou consultants (*cf note 4.3*) et 132 milliers d'euros de contribution patronale sur actions gratuites.

8.5 Charges de personnel

Les charges de personnel imputées en frais de recherche et développement pour 2 851 milliers d'euros et en frais généraux pour 1 362 milliers d'euros se répartissent comme suit :

En milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017
Salaires et charges sociales	4 215	2 938
Jetons de présence	138	173
Engagements de retraite	- 3	89
Total	4 350	3 200

Au 31 décembre 2018, l'effectif moyen mensuel s'élève à 29 contre 25 au 31 décembre 2017.

8.6 Autres produits et charges opérationnels

Les autres charges opérationnelles de 127 milliers d'euros sont composées principalement d'une perte sur subventions non perçues pour 125 milliers d'euros et une sortie d'actifs corporels pour 2 milliers d'euros.

En milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017
Total Autres Produits Opérationnels	0	0
Total Autres Charges Opérationnelles	(127)	0
Pertes exceptionnelles sur subventions	(125)	
Dotation exceptionnelle sur immobilisations corporelles	(2)	
Total	- 127	0

NOTE 9 : RESULTAT FINANCIER

En milliers d'euros	31/12/2018	31/12/2017
Gain de change	45	8
Revenus sur équivalents de trésorerie	35	42
Autres produits financiers	5	7
Reprise provision perte de change	0	2
Reprise dépréciations VMP	0	11
Reprise dépréciations actions propres	0	0
Total des produits financiers	86	70
Perte de change	14	99
Charges d'intérêts	100	77
Intérêts préfinancement CIR	86	0
Charges sur CAT	0	0
Dot. Prov Risque / charges	4	0
Variation de JV par le résultat	0	0
Autres charges financières	0	0
Dotation dépréciation Actions Propres	0	0
Charges sur cessions VMP	0	0
Dotation dépréciation VMP	22	9
Total des charges financières	226	185
Total des produits et charges financiers	(140)	(115)

La baisse du résultat financier s'explique principalement par :

- La charge d'intérêts de préfinancement CIR pour 86 milliers d'euros.
- L'augmentation de la charge d'intérêts sur dettes financières passant à 100 milliers d'euros (contre 77 milliers d'euros au 31 décembre 2017).
- L'augmentation des gains de change et la diminution des pertes de change s'explique par la filiale suisse OPI qui a constaté des gains de change pour 41 k€ au cours de l'exercice 2018 en raison de la hausse de la valeur du franc suisse par rapport à l'euro (1 EUR = 1,1631 CHF au 01.01.18 contre 1,1269 CHF au 31.12.18).
- La baisse des revenus des dépôts à terme qui passent à 35 milliers d'euros contre 42 milliers d'euros au 31 décembre 2017.

NOTE 10 : IMPOT SUR LES SOCIETES

10.1 Passif d'impôt différé

La société a constaté en 2016 un impôt différé passif au titre des molécules FR104 et OSE-127 acquises par voie de fusion-absorption valorisées à 52,6 millions d'euros. Celui-ci était estimé sur la base d'un taux d'imposition de 15 % (taux réduit applicable aux revenus des redevances), soit 7 890 milliers d'euros.

Conformément à la norme IAS 12, cette IDP est compensé par les IDA de la société française : le passif d'impôt différé net s'élève ainsi à 2 866 milliers d'euros au 31 décembre 2017.

Dans le cadre de la loi de finance 2019 modifiant le régime d'imposition des produits de cession ou concession des brevets, la société a retenu un taux d'impôt différé de 10 % pour le calcul des impôts différés passifs et actifs (de manière symétrique).

Au 31 décembre 2018, le passif d'impôt différé net baisse de 857 milliers d'euros pour s'établir à 2 010 milliers d'euros (contre 2 866 milliers d'euros au 31 décembre 2017). Cette variation s'explique par :

- L'impact du changement de taux à 10% sur l'impôt différé passif au titre des molécules FR104 et de OSE127 qui baisse de 2 630 milliers d'euros ;
- Un impôt différé actif de 1 773 milliers d'euros qui vient netter l'IDP (dont 1 750 milliers d'euros en lien avec l'IDA sur déficits reportables).

Au 31 décembre 2018, le passif d'impôt différé net s'élève donc à 2 010 milliers d'euros (2 866 milliers d'euros au 31 décembre 2017).

10.2 Actif d'impôt différé

La société a constaté un impôt différé actif au titre des brevets OPI (filiale Suisse) valorisés à

1 125 milliers d'euros, calculé sur la base d'un taux d'imposition à 24,16 % (taux suisse de droit commun). Au 31 décembre 2018, l'actif d'impôt différé s'élève à 272 milliers d'euros.

Cette IDA ne vient pas en compensation de l'IDP de la section 10.2 ci-dessous.

10.3 Produit d'impôt

Au 31 décembre 2018, le groupe a généré un produit net d'impôt de 783 milliers d'euros qui se décompose comme suit :

- Produit d'impôt différé pour 870 milliers d'euros correspondant principalement à :
 - Une baisse de l'IDP de 857 milliers d'euros entre le 31 décembre 2017 et le 31 décembre 2018. L'impact du changement de taux sur la base à l'ouverture s'élève à - 955 milliers d'euros (produits) et l'impact de variation de base s'élève à 98 milliers d'euros (charges).

- Une augmentation de l'IDA de 11 milliers d'euros entre le 31 décembre 2017 et le 31 décembre 2018.

- Charge d'impôt d'exigible pour 87 milliers d'euros

Le calcul de la charge d'impôt exigible au 31 décembre 2018 tient compte d'une consommation des déficits fiscaux reportables de 1 007 milliers d'euros, ramenant les déficits fiscaux indéfiniment reportables d'OSE Immunotherapeutics à 31 776 milliers d'euros au 31 décembre 2018 (contre 32 783K€ au 31 décembre 2017, après rectification des 70 k€ au titre des années 2015 et 2016 suite au contrôle fiscal).

NOTE 11 : ENGAGEMENTS

11.1 Obligations au titre des contrats de location simple

Le montant des loyers comptabilisés au 31 décembre 2018 et les engagements jusqu'à la prochaine période s'analysent comme suit :

Contrats (en milliers d'euros)	Dates du bail		Charges au 31/12/2018	Engagements jusqu'à la fin du bail	
	Début	Fin		1 an au plus	Au-delà d'un an
Locaux - Bail Nantes Metropole	01/09/2016	14/03/2024	89	101	464
Locaux - Bail Cochin - rlv	07/06/2012	27/08/2026	78	18	-
Locaux - Bail Suffren	01/02/2019	31/01/2028	-	129	1 176

L'augmentation significative des loyers à 1 an au plus pour les locaux de Nantes s'explique respectivement par un déménagement à l'étage du dessus pour une plus grande superficie en mars 2018.

La baisse des loyers à 1 an au plus pour les locaux de Cochin s'explique par la résiliation du bail à fin 2018 et la signature d'un nouveau bail en janvier 2019 de locaux situés avenue Suffren (Paris).

11.2 Obligations liées à l'activité de recherche

La société a dénoncé le contrat qui la liait avec ORION dans le cadre du contrat d'étude clinique le 19 décembre 2017.

Le 25 janvier 2018, la société a conclu un nouveau contrat avec ACCELOVANCE, et s'est engagée sur un budget re-estimé dans le courant de l'année 2018 de 10,1 millions d'euros.

11.3 Engagements reçus au titre de contrats de licence et de distribution le cas échéant

Dans le cadre d'accords de licence et de distribution, une Société pharmaceutique israélienne, une Société allemande et une Société française se sont engagées à verser à la Société :

- Des paiements forfaitaires en fonction du franchissement de certaines étapes, en rémunération de la licence consentie par OSE Immunotherapeutics ;
- Des royalties lors de la commercialisation des produits prévue après 2024.

11.4 Engagements à la vue des contrats de sous-licence avec SELEXIS

Dans le cadre d'accords de licence commerciale signé avec la Société SELEXIS (cf. Faits caractéristiques 2017), la Société OSE Immunotherapeutics s'est engagée à verser à la Société SELEXIS :

- Des paiements forfaitaires en fonction du franchissement de certaines étapes, en rémunération de la licence consentie par SELEXIS ;
- Des royalties ou milestones (sur option en fonction du niveau des ventes) lors de la commercialisation des produits.

11.5 Engagements à la vue des contrats de sous-licence avec l'Inserm

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 ; 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 OSE Immunotherapeutics avec un sous licencié, le contrat prévoit de verser des redevances calculées sur les revenus de sous-licences.

11.6 Engagements à la vue des contrats de sous-licence avec Janssen

La société a repris les droits mondiaux de son antagoniste de CD28 (FR104) auprès de Janssen Biotech pour poursuivre le développement clinique de FR104 dans le traitement des maladies auto-immunes, avec effet au 31 décembre 2018. Janssen Biotech a mené le développement du FR104 dans le cadre d'un accord de licence exclusif octroyé par OSE Immunotherapeutics.

11.7 Autres engagements hors bilan

Dans le cadre de l'opération initiale d'acquisition des actifs Memopi® (dont TEDOPI) 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.

Les engagements suivants sont transférés à la Société par voie de fusion.

Nantissements accordés

Nantissement de compte bancaire rémunéré au profit du Crédit Mutuel à hauteur de 10 milliers d'euros.

Garanties accordées

Garantie de paiement de loyer au profit du CIC pour 18 milliers d'euros

Garanties reçues

La société bénéficie d'une garantie de la part de Bpifrance à hauteur de 70 % du montant d'origine dans le cadre de ses emprunts auprès de la BNP, du Crédit Mutuel et du CIC, d'un montant de 375 milliers d'euros chacun. Le capital restant dû au 31 décembre 2018 s'élève à 492 milliers d'euros.

Avances remboursables obtenues

Dans le cadre du projet EFFIMAB, une avance remboursable de 3 609 milliers d'euros maximum pour le développement expérimental a fait l'objet d'un premier encaissement de 2 328 milliers d'euros le 19 juin 2017, au motif que la première étape clé déclenchant le paiement a été atteinte. Il reste théoriquement, en cas de succès des étapes clés, 3 encaissements à recevoir de 820 milliers d'euros, 240 milliers d'euros et 603 milliers d'euros. La société remboursera selon le contrat et l'avenant n°2 signé le 28 décembre 2018, un montant forfaitaire de 4 590 milliers d'euros à compter du 31 décembre 2024 calculé sur la base du montant total à recevoir de 3 991 milliers d'euros.

Dans le cadre du projet EFFICLIN, une avance remboursable de 8 106 milliers d'euros maximum pour le développement expérimental a fait l'objet d'un premier encaissement de 1 236 milliers d'euros le 18 décembre 2017, au motif d'initialisation du projet. Il reste théoriquement, en cas de succès des étapes clés, 3 encaissements à recevoir de 4 808 milliers d'euros, 846 milliers d'euros et 1 216 milliers d'euros. La société remboursera selon le contrat 9 850 milliers d'euros à compter du 30 juin 2024 calculé sur la base des 8 106 milliers d'euros soumis à un taux d'actualisation contractuel de 0,90 %.

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	31/12/2018	31/12/2017
Résultat de l'exercice (K €)	5 490	- 10 503
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	14 634 760	14 360 869
Résultat de base par action (€ / action)	0,38	
Résultat dilué	31/12/2018	31/12/2017
Résultat de l'exercice (K €)	5 490	- 10 503
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	14 634 760	14 360 869
Ajustement pour effet dilutif des BSA, BSPCE et AGA	882 426	994 415
Résultat dilué par action (€ / action)	0,35	

Le nombre moyen pondéré des actions au 31 décembre 2018 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.

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, elle a considéré que sa trésorerie disponible à la date de situation ainsi que les flux futurs de trésorerie liés à la levée d'option sur OSE-127 par Servier et le milestone atteint sur OSE-172 lui permettront de financer l'étude de phase 3 du cancer du poumon à horizon 2020 ainsi que l'étude de phase 2 dans le pancréas, la poursuite du développement d'OSE-127 et d'OSE-172 dans leurs étapes cliniques, ainsi que les travaux de recherche sur les produits plus précoces.

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 au 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, considérés comme non significatifs,
- L'emprunt P2RI à taux variable, faisant l'objet d'une couverture par un CAP à taux fixe.

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	31/12/2018	31/12/2017
Salaires et autres avantages à court terme *	979	915
Jetons de présence	138	173
Paielements fondés sur des actions **	720	1 181
Honoraires	9	168
Total	1 846	1 216

* Hors charges sociales

** Relatifs à l'attribution d'actions gratuites et de BSA/BSPCE

Les modalités d'évaluation de l'avantage relatif à des paiements fondés sur des actions sont présentées en note 4.3.

NOTE 15 : EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Levée d'option

En février 2019, Servier a levé la première option de l'accord de licence mondiale pour la poursuite du développement clinique et la commercialisation potentielle d'OSE-127 dans les maladies auto-immunes.

Selon les termes de l'accord de licence, l'exercice de cette première option déclenche le versement par Servier d'un paiement d'étape de 10 millions d'euros HT reçu le 5 mars 2019 à OSE Immunotherapeutics, après la validation d'une étape de développement préalablement défini.

Autorisation d'étude de phase 1 pour OSE-172

Le 1^{er} mars 2019, la société a reçu l'autorisation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) pour lancer une étude clinique de Phase 1 de l'inhibiteur de point de contrôle OSE-172/BI 765063 dans les tumeurs solides avancées, utilisé en monothérapie ou en combinaison avec un anticorps monoclonal et antagoniste de PD-1 et de Boehringer Ingelheim, BI 754091. Un milestone de 10 millions d'euros HT a été reçu le 22 mars 2019.

Emission et attribution de 149 200 AGA au bénéfice de salariés non-mandataires sociaux de la Société

Le 05 décembre 2018, le conseil d'administration avait validé le principe de l'émission et de l'attribution de 150.000 actions gratuites au bénéfice des salariés non-mandataires sociaux de la Société, et avait délégué au directeur général tous pouvoirs afin de les émettre et les attribuer. Ainsi, le 12 mars 2019, le directeur général a décidé de l'émission et l'attribution de 149.200 actions gratuites affectées au bénéfice de salariés non-mandataires sociaux de la Société. Il reste donc 92 538 instruments de capitaux propres à la main du Conseil d'Administration sur les 500.000 autorisés par l'Assemblée du 14 Juin 2017.

20.2 Comptes sociaux 2018

20.2.1 Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2018

RBB BUSINESS ADVISORS

ERNST & YOUNG et Autres

OSE Immunotherapeutics

Exercice clos le 31 décembre 2018

Page 239 / 351

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

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
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
438 476 913 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

OSE Immunotherapeutics

Exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

A l'Assemblée Générale de la société OSE Immunotherapeutics,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société OSE Immunotherapeutics relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

■ Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

■ Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1^{er} janvier 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

■ Reconnaissance des produits d'exploitation issus des accords de licence et de distribution

Risque identifié	Notre réponse
<i>Cf. note « Produits d'exploitation » de l'annexe aux comptes annuels.</i> Les produits d'exploitation de votre société sont principalement issus des accords de licence et de distribution mis en place avec des sociétés pharmaceutiques partenaires. Ces accords incluent diverses composantes, d'une part les montants facturables à la signature, puis des montants facturables lors du franchissement de certains objectifs de développement prédéfinis ou bien encore d'objectifs commerciaux ou réglementaires. D'autre part, votre société bénéficie de redevances qui correspondent à un pourcentage des ventes futures de produits nettes réalisées par les sociétés pharmaceutiques partenaires. Comptablement, les montants facturables au titre de la signature du contrat sont soit immédiatement enregistrés en produits lorsque votre société n'a pas d'engagements de développement futurs, ou bien, lorsque votre société n'a pas transféré l'ensemble des droits, étalés sur la durée estimée de l'implication de votre groupe dans les développements futurs, laquelle fait l'objet de révisions périodiques. Les montants facturables à franchissement d'un objectif défini contractuellement sont comptabilisés en produits à la date à laquelle la condition contractuelle est remplie. Les redevances sur ventes sont comptabilisées en fonction des produits effectivement réalisés au cours de la période par les sociétés pharmaceutiques partenaires, en application des taux contractuels.	Nos travaux ont porté sur l'intégralité des contrats en cours et clos au cours de la période. Nos contrôles ont ainsi consisté à : ▶ analyser les clauses contractuelles et les traitements comptables applicables aux montants facturables à la signature et aux montants facturables au franchissement d'objectifs ainsi qu'aux redevances sur ventes ; ▶ examiner les hypothèses utilisées dans la reconnaissance des produits d'exploitation, notamment les dates de finalisation des travaux de développement de votre société et le montant des frais de recherche restant à encourir postérieurement à la signature du contrat, par entretiens avec la direction financière et les équipes de R&D et par examen des échanges de votre société avec les sociétés pharmaceutiques partenaires.

La comptabilisation de ces contrats s'appuie donc sur des estimations et des hypothèses de la direction concernant notamment :

- l'estimation des dates de finalisation des travaux de recherche et développement postérieurement à la signature du contrat ;
- le montant estimé des frais de recherche à engager après la signature ;
- l'estimation des ventes effectivement réalisées par le partenaire et la détermination des redevances afférentes à comptabiliser.

Dès lors, nous avons considéré que la reconnaissance des produits d'exploitation issus de ces contrats de licences est un point clé de notre audit.

■ Evaluation du fonds commercial

Risque identifié	Notre réponse
<i>Cf. note « Immobilisations incorporelles » de l'annexe aux comptes annuels.</i> Comme mentionné dans les notes « Immobilisations incorporelles » des parties « Règles et méthodes comptables » et « Notes relatives à certains postes du bilan » de l'annexe aux comptes annuels, le fonds commercial est inscrit au bilan pour une valeur nette comptable de K€ 42.734. Il est comptabilisé au coût d'acquisition. Lorsque la valeur actuelle de cet actif est inférieure à la valeur comptable, une dépréciation est constituée du montant de la différence. La valeur d'utilité de cet actif, comme exposé dans la note « Immobilisations incorporelles » de l'annexe aux comptes annuels, est établie sur la base d'éléments prévisionnels via la réalisation de flux de trésorerie futurs actualisés issus des plans d'activité établis par la direction à un horizon de vingt ans. Les flux de trésorerie pour tester le fonds commercial regroupent les projections de la direction pour l'ensemble des molécules exploitées par votre société. Les perspectives de rentabilité et les incertitudes inhérentes à certaines hypothèses requièrent l'exercice du jugement de la direction afin de confirmer l'évaluation faite de la valeur nette comptable du fonds commercial. Compte tenu de l'importance du fonds commercial et de l'impact significatif qu'aurait une diminution des perspectives de rentabilité sur la valeur d'utilité, nous avons considéré l'évaluation du fonds commercial comme un point clé de notre audit.	Notre appréciation de la valeur du fonds commercial est fondée sur le processus mis en place par votre société pour déterminer la valeur d'utilité de cet actif. Nos travaux ont notamment consisté à : ► examiner la méthodologie retenue par la direction pour évaluer la valeur d'utilité de cet actif ; ► analyser le business plan élaboré par la direction, en rapprochant les éléments prévisionnels utilisés du budget approuvé par le conseil d'administration de votre société ; ► examiner les différentes probabilités de succès retenues et comparer celles-ci aux pratiques observées dans le secteur des biotechnologies, notamment dans le domaine de l'oncologie ; ► apprécier le taux d'actualisation retenu, en incluant des experts en évaluation financière dans notre équipe d'audit. Des tests de sensibilité ont ainsi été réalisés par votre société et examinés par nos soins ; ► apprécier le taux d'imposition retenu avec l'assistance de nos experts en fiscalité ; ► examiner les calculs réalisés par la direction de votre société dans le business plan et le modèle financier établi.

■ Evaluation des titres de participation

Risque identifié	Notre réponse
<i>Cf. note « Immobilisations financières » de l'annexe aux comptes annuels.</i> Comme mentionné dans les notes « Immobilisations financières » des parties « Règles et méthodes comptables » et « Notes relatives à certains postes du bilan » de l'annexe aux comptes annuels, les titres de participation sont inscrits au bilan pour une valeur nette comptable de K€ 50.000. Ils sont comptabilisés à la date d'entrée au coût d'acquisition ou à la valeur d'apport. Lorsque la valeur actuelle de ces actifs est inférieure à la valeur comptable, une dépréciation est constituée du montant de la différence. La valeur actuelle de ces actifs, comme exposé dans la note « Immobilisations financières » de l'annexe aux comptes annuels, est établie sur la base d'éléments prévisionnels via la réalisation de flux futurs de trésorerie (DCF) issus des business plans établis par la direction à un horizon de vingt ans. Les flux de trésorerie pour tester les titres de participation de la société OSE Pharma International (OPI) incluent les projections de la direction pour le produit Tedopi dont la société OPI détient les droits d'exploitation. Les perspectives de rentabilité et les incertitudes inhérentes à certaines hypothèses requièrent l'exercice du jugement de la direction afin de confirmer l'évaluation faite de la valeur nette comptable des titres de participation. Compte tenu de l'importance des titres de participation et de l'impact significatif qu'aurait une diminution des perspectives de rentabilité sur leur valeur actuelle, nous avons considéré l'évaluation des titres de participation comme un point clé de notre audit.	Notre appréciation de l'évaluation de la valeur des titres de participation est fondée sur le processus mis en place par votre société pour déterminer la valeur d'utilité de ces actifs. Nos travaux ont notamment consisté à : ▶ examiner la méthodologie retenue par la direction pour évaluer la valeur d'utilité de ces actifs ; ▶ analyser le business plan élaboré par la direction, ces évaluations reposant sur des éléments prévisionnels ; ▶ apprécier les hypothèses opérationnelles clés retenues pour établir les flux de trésorerie futurs ; ▶ apprécier les différentes probabilités de réussite retenues et comparer celles-ci aux pratiques observées dans le secteur des biotechnologies, notamment dans le domaine de l'oncologie ; ▶ étudier la pertinence du taux d'actualisation retenu, avec l'assistance de nos experts en évaluation financière. Des tests de sensibilité ont ainsi été réalisés par la direction de votre société et examinés par nos soins ; ▶ apprécier le taux d'imposition retenu avec l'assistance de nos experts en fiscalité ; ▶ examiner les calculs réalisés par la direction de votre société dans le business plan et le modèle financier établi.

■ Exhaustivité des dépenses de recherche et développement sous-traitées (études cliniques)

Risque identifié	Notre réponse
<i>Cf. « Frais de recherche et développement » de l'annexe aux comptes annuels.</i> Votre société poursuit des programmes de recherche en collaboration avec des centres de recherche sous contrat. Les dépenses de recherche et développement engagées à ce titre sont systématiquement comptabilisées en charges selon l'avancement des programmes. A la clôture, une estimation des coûts encourus non encore	Nos travaux ont notamment consisté à prendre connaissance des éléments justifiant les estimations clés utilisées par la direction pour déterminer le montant des charges à provisionner dans les comptes à la clôture de l'exercice. Dans ce cadre, nous avons : ▶ pris connaissance du processus de contrôle interne de suivi de l'avancement des charges mis en place par

1

facturés est déterminée par la direction et enregistrée en charge de l'exercice. Ces estimations de coûts sont établies par la direction à partir des informations transmises par les centres de recherche sous contrat et des analyses de coûts réalisées par la direction, les avancements sont déterminés prorata temporis de chacune des prestations de recherche.

Compte tenu de l'importance des dépenses de recherche et développement et de leur méthode d'estimation à la clôture de l'exercice, nous avons considéré leur évaluation comme étant un point clé de notre audit.

votre société afin d'identifier et d'estimer les coûts à provisionner à la clôture de l'exercice ;

- étudié les contrats significatifs conclus avec les centres de recherche et d'essais cliniques, ainsi que les éléments établis par la direction justifiant des coûts des essais réalisés ;
- étudié, le cas échéant, les débouclages de provisions de l'année précédente afin d'examiner la cohérence des estimations passées de la direction ;
- examiné la cohérence du stade d'avancement des traitements et le calcul de la charge afférente, au regard des informations transmises par les prestataires ou par l'analyse réalisée par la direction sur la base de calendriers de réalisation prévus aux contrats ;
- analysé, si elles ont été émises, les factures émises en période subséquente afin d'examiner l'absence de décalage avec les estimations réalisées.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

■ Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D. 441-4 du Code de commerce.

■ Rapport sur le gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans le rapport du conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L. 225-37-3 et L. 225-37-4 du Code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-37-3 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

Concernant les informations relatives aux éléments que votre société a considéré susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique d'achat ou d'échange, fournies en application des dispositions de l'article L. 225-37-5 du Code de commerce, nous avons vérifié leur conformité avec les documents

dont elles sont issues et qui nous ont été communiqués. Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur ces informations.

■ Autres informations

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

■ Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société OSE Immunotherapeutics par votre assemblée générale du 17 septembre 2014 pour le cabinet RBB BUSINESS ADVISORS et par décision de l'associé unique du 27 avril 2012 pour le cabinet ERNST & YOUNG et Autres.

Au 31 décembre 2018, le cabinet RBB BUSINESS ADVISORS était dans la cinquième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG et Autres dans la septième année, dont quatre années depuis que les titres de la société ont été admis aux négociations sur un marché réglementé.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

■ Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou

résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- ▶ il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;
- ▶ il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;
- ▶ il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;
- ▶ il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;
- ▶ il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

■ Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Paris et Paris-La Défense, le 26 avril 2019

Les Commissaires aux Comptes

RBB BUSINESS ADVISORS



Jean-Baptiste Bonnefoux

ERNST & YOUNG et Autres



Franck Sebag

20.2.2 Comptes annuels pour l'exercice clos le 31 décembre 2018 et 2017

Bilan

(montants en milliers d'euros)

ACTIF	31/12/2018	31/12/2017
ACTIF IMMOBILISE		
Immobilisations incorporelles	42 734	42 734
Immobilisations corporelles	904	429
Immobilisations financières	50 246	50 226
TOTAL ACTIF IMMOBILISE	93 884	93 389
ACTIF CIRCULANT		
Stock et en-cours	-	-
Créances	10 696	10 438
Valeurs mobilières de placement	2 944	5 879
Disponibilités	9 461	6 628
Charges constatées d'avance	1 039	2 118
TOTAL ACTIF CIRCULANT	24 140	25 064
Ecart de conversion actif	5	1
TOTAL ACTIF	118 029	118 453

PASSIF	31/12/2018	31/12/2017
CAPITAUX PROPRES		
Capital social	2 963	2 898
Prime d'émission, de fusion, d'apport	115 377	115 412
Réserve légale	0	0
Report à nouveau	- 18 888	- 7 737
Résultat de l'exercice	5 501	- 11 151
TOTAL CAPITAUX PROPRES	104 954	99 422
AUTRES FONDS PROPRES		
Avances conditionnées	3 704	3 814
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES	3 704	3 814
PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES		
Provisions pour risques	91	47
Provisions pour charges	233	247
TOTAL PROVISION POUR RISQUES ET CHARGES	323	294
EMPRUNTS ET DETTES		
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédit	688	1 066
Emprunts et dettes financières diverses	0	0
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	6 553	8 771
Dettes fiscales et sociales	1 228	1 014
Autres dettes	5	2
Produits constatés d'avance	574	4 070
TOTAL EMPRUNTS ET DETTES	9 047	14 922
Ecart de conversion passif	1	1
TOTAL PASSIF	118 029	118 453

Compte de résultat

COMPTE DE RESULTAT	31/12/2018	31/12/2017
Chiffre d'affaires	9 601	6 825
Autres produits d'exploitation	15 256	1 076
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION	24 857	7 901
Variation de stock		
Autres achats et charges externes	19 259	18 432
Charges de personnel	4 366	3 104
Impôts et taxes	136	32
Dotations aux amortissements et provision	241	170
Autres charges	160	183
TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION	24 163	21 921
RESULTAT D'EXPLOITATION	694	- 14 020
Produits financiers	63	63
Charges financières	139	93
RESULTAT FINANCIER	- 76	- 30
RESULTAT COURANT AVANT IMPOT	618	- 14 050
Produits exceptionnels	669	16
Charges exceptionnelles	272	57
RESULTAT EXCEPTIONNEL	397	- 41
Produit d'impôt	- 4 486	- 2 940
RESULTAT DE L'EXERCICE	5 501	- 11 151

20.3 Notes aux états financiers

Il est renvoyé à la Section 20.1.2 du présent Document de référence.

20.4 Politique de distribution des dividendes

20.4.1 Dividendes versés au cours des trois derniers exercices

Néant.

20.4.2 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.

20.5 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 ses filiales.

20.6 Changement significatif de la situation financière ou commerciale

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.

Le 28 décembre 2016, la Société a conclu un accord avec Servier sur un montant total pouvant atteindre 272 millions d'euros dont un paiement de 10,25 millions d'euros à la signature de cette option et un paiement de 30 millions d'euros à l'exercice d'une option de licence en 2 étapes. Ces étapes permettront de développer OSE-127 jusqu'à la finalisation d'une phase 2 clinique prévue dans la rectocolite hémorragique, une maladie auto-immune de l'intestin. Les paiements ultérieurs seront liés à des étapes de développement clinique, à l'enregistrement dans plusieurs indications, puis à des étapes de ventes avec des redevances à deux chiffres.

Par ailleurs, en avril 2018, Boehringer Ingelheim a acquis les droits mondiaux pour le développement, l'enregistrement et la mise sur le marché de BI 765063 (OSE-172). Selon les termes de l'accord, OSE Immunotherapeutics a reçu de Boehringer Ingelheim un montant de 15 millions d'euros à la signature du contrat, 10 millions d'euros à la suite de l'accord des autorités réglementaires pour le lancement de la phase 1 en mars 2019 et pourra recevoir à court terme 5 millions d'euros supplémentaires à l'initiation d'une étude clinique de Phase 1. Au total, OSE Immunotherapeutics recevra un montant potentiel de plus de 1,1 milliard d'euros en fonction d'étapes prédéfinies de développement, de mise sur le marché et de ventes, plus des royalties sur les ventes mondiales nettes du produit.

21 Informations complémentaires

21.1 Capital social

Le capital est fixé à 2.963.402,40 euros.

Il est divisé en 14.817.012 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 :

- Autorisé l'émission de **481.982 BSA 2014** parmi lesquels :

- 118 649 **BSA 2014-1** et 33 333 **BSA 2014-2** ont été émis et attribués –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 donnant droit à **120.732** actions nouvelles ;

- 120 000 **BSA 2014-3** ont été émis et attribués – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **110 000** actions nouvelles, compte tenu de la caducité de 10.000 BSA 2014-3 ;

- 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 ;

- 50 000 **BSA 2014-7** ont été émis et attribués – si l'intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **39 000** actions nouvelles, compte tenu de la caducité de 11.000 BSA 2014-7.

Si l'intégralité de ces BSA 2014 restants était exercée, ceux-ci donneraient droit à **294.732** actions nouvelles. '

- 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 à compter du 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 à compter du 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 à compter du 1^{er} octobre 2019 – si l’intégralité de ces BSPCE était exercée, ceux-ci donneraient droit à **25 000** actions nouvelles.

Si l’intégralité de ces instruments était exercée (BSA 2015, BSPCE 2015), ceux-ci donneraient droit à **201.222** actions nouvelles.’

- Emis et attribué 52.000 **BSA 2017**– si l’intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **42 000** actions nouvelles, compte tenu de la caducité de 10.000 BSA 2017.
- Emis et attribué 41.155 actions gratuites aux salariés non mandataires sociaux d’OSE Immunotherapeutics, dont 40.151 ont été définitivement acquises à l’issue de la période d’acquisition ;

Si l’intégralité de ces instruments était exercée (BSA 2017, actions gratuites), ceux-ci donneraient droit à **82.151** actions nouvelles.

Par ailleurs, il existait 34.200 BSA émis par Effimune et exerçables qui, par l’effet de la fusion donnaient droit de plein droit à autant de BSA OSE Immunotherapeutics. Compte tenu de la parité d’échange de 1,93, ces BSA pouvaient donner lieu à la création de **66.006** 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).

- Emis et attribué 42.850 **BSA 2018** au bénéfice de Gérard Tobelem (en remplacement des 25.000 BSA 2016) – si l’intégralité de ces BSA était exercée, ceux-ci donneraient droit à **42.850** actions nouvelles ;
- Emis et attribué 25.900 **BSPCE 2018** au bénéfice de Dominique Costantini (en remplacement des 12.162 BSPCE 2016) – si l’intégralité de ces BSPCE était exercée, ceux-ci donneraient droit à **25.900** actions nouvelles ;
- Emis et attribué 338.712 actions gratuites aux dirigeants et salariés non mandataires sociaux d’OSE Immunotherapeutics – si l’intégralité de ces actions gratuites était acquise, elles donneraient droit à **337.912** actions nouvelles ; compte tenu de l’absence d’attribution de 800 actions gratuites.

Le détail des plans des différents instruments dilutifs en cours figure au paragraphe 17.2.1.1 du présent Document de Référence.

	Nbre d'actions créées	Pourcentage de participation	Dilution
Titres existants	14.817.012	1,00%	-
En cas d'exercice uniquement des BSA 2014	294.732	0,98%	1,95%
En cas d'exercice uniquement des BSA 2015	136.222	0,99%	0,91%
En cas d'exercice uniquement des BSPCE 2015	65.000	1,00%	0,44%
En cas d'exercice uniquement des 34.200 BSA Effimune	66.006	1,00%	0,44%
En cas d'exercice uniquement des BSA 2017	42.000	1,00%	0,28%
En cas d'acquisition définitive effective (fin de la période d'acquisition) uniquement des 41.155 actions gratuites	40.151	1,00%	0,27%
En cas d'exercice uniquement des BSA 2018	42.850	1,00%	0,29%
En cas d'exercice uniquement des BSPCE 2018	25.900	1,00%	0,17%
En cas d'acquisition définitive effective (fin de la période d'acquisition) uniquement des	337.912	0,98%	2,23%

338.712 actions gratuites*			
En cas d'exercice de l'intégralité des instruments dilutifs	1.050.773	0,93%	6,62%

*attribution de 338.712 actions gratuites– compte tenu de l'absence d'attribution de 800 actions gratuites, elles donneraient droit à **337.912** actions nouvelles ;

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 1.050.773 actions nouvelles, générant alors une dilution égale à 6,62 % sur la base du capital existant à ce jour.

Par ailleurs, 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 13 juin 2018 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, notamment par le Conseil d'administration faisant usage des délégations visées à la section 21.5 ci-après, 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.

La Société n'a pas connaissance de nantissements et autres sûretés portant sur ses actions existantes au 31 mars 2019.

21.4 Autocontrôle

L'assemblée générale mixte du 13 juin 2018 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 ou droits attachés à des valeurs mobilières 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 36^{ème} 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, 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 ce qui prive d'effet, à hauteur de la partie non utilisée, toute autorisation antérieurement donnée au Conseil d'administration de la Société à l'effet d'opérer sur les actions de la Société. »

Au 31 décembre 2018, la Société détenait 43.960 actions OSE Immunotherapeutics dont la valeur évaluée au cours d'achat était de 168 milliers d'euros. Les ventes de titres auto-détenus ont généré une moins-value nette de cession de 32 milliers d'euros sur 2018.

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 31 mai 2016, 14 juin 2017 et 13 juin 2018 :

Objet de la résolution	Résolution	Durée de l'autorisation et expiration	Modalités	Fixation du prix des actions émises	Montant nominal maximal en euros	Utilisation
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	14 ^e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 13 juin 2018	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'une action émise sera au moins égal à la valeur nominale de l'action à la date d'émission	1.500.000*	
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	15 ^e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 13 juin 2018	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'une action sera au moins égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des trois (3) dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission éventuellement diminuée d'une décote maximale de cinq (5) %	1.500.000*	

L.411-2 II du Code monétaire et financier auprès notamment d'investisseurs qualifiés ou d'un cercle restreint d'investisseurs						
Augmentation de capital par émission d'actions et/ou de titres de créances et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital ou donnant droit à un titre de créance, avec suppression du droit préférentiel de souscription sans indication de bénéficiaires et par offre au public	16e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 13 juin 2018	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'une action sera au moins égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des trois (3) dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission éventuellement diminuée d'une décote maximale de cinq (5) %	10% du capital 1.500.000*	
Augmentation de capital par émission d'actions ordinaires et/ou de toutes autres valeurs mobilières donnant accès au capital et/ou donnant droit à l'attribution de titres de créance – avec suppression du droit préférentiel de souscription – au profit de catégories de personnes répondant à des caractéristiques déterminées	17e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 13 juin 2018	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'émission des actions ordinaires à émettre sera au moins égal à la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission éventuellement diminué d'une décote maximale de 20 % ou augmenté d'une surcote laissée à la libre appréciation du Conseil d'administration selon les catégories de personnes	1.500.000*	
Emission d'instruments financiers composés de et/ou donnant droit (sur exercice de bons d'émission) à des titres de créances obligataires donnant accès au capital de la Société auxquels sont attachés des bons de souscription d'actions – avec suppression du droit préférentiel de souscription – au profit d'une catégorie de personnes conformément à l'article L.225-138 du Code de commerce	18e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 13 juin 2018	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'émission des instruments financiers composés de titres de créances obligataires donnant accès au capital de la Société auxquels sont attachés des bons de souscription d'actions sera déterminé par rapport à leur valeur nominale, éventuellement diminué d'une décote qui ne pourra excéder 10 %. Le prix d'émission des actions ordinaires, résultant de l'exercice des droits attachés à ces titres de créances obligataires ou à ces bons de souscription d'actions, sera au moins égal au plus bas cours quotidien moyen pondéré par les volumes des dix dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission, éventuellement	1.500.000*	

				diminué d'une décote qui ne pourra excéder 10 %		
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	20e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 13 juin 2018	Délégation au Conseil d'Administration	Même prix que celui retenu pour l'émission initiale et dans un délai de trente jours de la clôture de la souscription	*	
Augmentation du capital social par incorporation de primes, réserves, bénéfices ou autres	21e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 13 juin 2018	Délégation au Conseil d'Administration	N/A	1.500.000	
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	22e	26 mois à compter de l'assemblée générale du 13 juin 2018	Délégation au Conseil d'Administration	Néant	*	
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	23e	14 mois à compter de l'assemblée générale du 13 juin 2018	Délégation au Conseil d'Administration	Néant	1.500.000*	
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	N/A : il est rappelé que le prix des actions Effimune à émettre sur exercice des BSA Effimune a été fixé par l'assemblée générale d'Effimune	18.844,60 euros	Décision du DG du 06.12.2016
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	N/A	Plafond global cumulé de 400.000 titres	CA du 08.09.2016 CA du 13.12.2016 CA du 28.03.2017 CA du 14.06.2017 Décision du DG du 18.07.2017 CA du 5.12.2017 Décision du DG du 13.12.2017 Décision du DG du 18.07.2018

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	30 ^e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 31 mai 2016	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'une action sera au moins égal à la moyenne des cours de clôture des vingt (20) dernières séances de bourse précédant la date d'attribution, sans que ce prix ne puisse être, s'il a été procédé à une augmentation de capital par émission de titres conférant des droits équivalents dans les six mois précédant l'attribution, inférieur au prix d'émission desdits titres		CA du 08.09.2016 CA du 28.03.2017
Attributions gratuites d'actions de préférence à émettre au profit des membres du personnel salarié et des mandataires sociaux du groupe ou de certains d'entre eux, avec suppression du droit préférentiel de souscription	30 ^e	38 mois à compter de l'assemblée générale du 14 juin 2017	Délégation au Conseil d'Administration	N/A Le nombre maximum total d'actions ordinaires susceptibles de résulter de la conversion des actions de préférence attribuées est fixé à 287.500, soit 2 % du capital social de la Société	Plafond global cumulé de 500.000 titres	
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	31 ^e	38 mois à compter de l'assemblée générale du 14 juin 2017	Délégation au Conseil d'Administration	N/A		CA du 05.12.2018
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	32 ^e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 14 juin 2017	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'une action sera au moins égal à la moyenne des cours de clôture des vingt (20) dernières séances de bourse précédant la date d'attribution, sans que ce prix ne puisse être, s'il a été procédé à une augmentation de capital par émission de titres conférant des droits équivalents dans les six mois précédant l'attribution, inférieur au prix d'émission desdits titres		CA du 13.06.2018
Emission de bons de souscription d'actions au profit d'une catégorie de personnes**	33 ^e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 14 juin 2017	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'émission d'un BSA sera déterminé par le Conseil d'administration sur la base du rapport d'évaluation qui sera réalisé par un expert indépendant dans les conditions de l'article 262-1 du règlement général de l'AMF Le prix de souscription des actions émises en exercice des BSA sera au moins égal à la		CA du 13.06.2018

				moyenne des cours de clôture des vingt (20) dernières séances de bourse précédant la date d'attribution des BSA		
Emission d'options de souscription ou d'achat d'actions aux salariés ou mandataires sociaux éligibles de la Société	34 ^e	38 mois à compter de l'assemblée générale du 14 juin 2017	Délégation au Conseil d'Administration	N/A		
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	26 ^e	38 mois à compter de l'assemblée générale du 13 juin 2018	Délégation au Conseil d'Administration	N/A		
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	27 ^e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 13 juin 2018	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'une action sera au moins égal à la moyenne des cours de clôture des vingt (20) dernières séances de bourse précédant la date d'attribution, sans que ce prix ne puisse être, s'il a été procédé à une augmentation de capital par émission de titres conférant des droits équivalents dans les six mois précédant l'attribution, inférieur au prix d'émission desdits titres		
Emission de bons de souscription d'actions au profit d'une catégorie de personnes**	28 ^e	18 mois à compter de l'assemblée générale du 13 juin 2018	Délégation au Conseil d'Administration	Le prix d'émission d'un BSA sera déterminé par le Conseil d'administration sur la base du rapport d'évaluation qui sera réalisé par un expert indépendant dans les conditions de l'article 262-1 du règlement général de l'AMF Le prix de souscription des actions émises en exercice des BSA sera au moins égal à la moyenne des cours de clôture des vingt (20) dernières séances de bourse précédant la date d'attribution des BSA	Plafond global cumulé de 500.000 titres	

* Le montant nominal maximum global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisé au titre de ces résolutions est plafonné à 1.500.000 €.

** 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
17/06/2016	Augmentation	0,20	5,60	5,80		6.369	14.250.753	2.850.150,60
06/12/2016	Augmentation	0,20	5,60	5,80		39.217	14.289.970	2.857.994
28/03/2017	Augmentation	0,20	-	-		85.000	14.374.970	2.874.994
13/12/2017	Augmentation	0,20	-	-		113.851	14.488.821	2 897 764,20
13/06/2018	Augmentation	0,20	-	-		173.040	14.661.861	2.932.372,20
18/07/2018	Augmentation	0,20	-	-		40.151	14.702.012	2.940.402,40
05/12/2018	Augmentation	0,20	0,80	1		115.000	14.817.012	2.963.402,40

21.9 Acte constitutif et statuts à la date du présent Document de Référence

21.9.1 Objet social (article 2)

La Société a pour objet, en France et à l'étranger :

- La conception, la recherche et le développement de produits destinés à la santé depuis la création jusqu'à l'obtention des autorisations de mise sur le marché, et toutes opérations s'y rattachant y compris la commercialisation ;
- L'acquisition, le dépôt, l'obtention, la cession et la concession de tous brevets, de toutes marques, de toutes licences, de tous procédés d'utilisation ;
- La prise de participation ou d'intérêts dans toutes Sociétés ou entreprises créées ou à créer, françaises ou étrangères, ayant ou non un objet similaire à celui de la Société ;
- La prestation de services, le conseil dans la recherche, le développement, le conseil marketing ou commercial, le conseil pour l'accès au Marché (prix et remboursement), les audits de structure dans le domaine de la santé, secteur pharmaceutique diagnostic cosmétique, nutritionnel et vétérinaire ;
- Et, plus généralement, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, civiles, mobilières ou immobilières, pouvant se rattacher directement ou indirectement à l'un des objets visés ci-dessus ou à tous objets similaires ou connexes et pouvant être utiles à la réalisation et au développement des affaires de la Société ;
- Elle peut réaliser toutes les opérations qui sont compatibles avec cet objet, s'y rapportent et contribuent à sa réalisation.

21.9.2 Dispositions des statuts, d'une charte ou d'un règlement de la Société concernant les membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale (Articles 19 à 26)

Il est renvoyé au paragraphe 16.1.

21.9.3 Droits attachés aux actions (articles 11 à 18)

Article 11 – Droits et obligations attachés aux actions

I – Droits communs attachés aux actions ordinaires

Chaque action ordinaire 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 ordinaire suivent le titre dans quelque main qu'il passe.

La propriété d'une action ordinaire comporte de plein droit adhésion aux statuts et aux décisions des assemblées générales.

Chaque action ordinaire 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 ordinaires 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 ordinaires nécessaires.

II – Droits attachés aux Actions A

Les Actions A et les droits de leurs titulaires sont régis par les dispositions applicables du Code de commerce, notamment ses articles L.228-11 et suivants.

Les Actions A sont soumises à toutes les dispositions des statuts et aux décisions des assemblées générales des titulaires d'actions ordinaires.

L'Action A ne donne pas droit à distribution lors de toute distribution ou, le cas échéant, de répartition d'actifs, décidée au bénéfice de chaque action ordinaire.

Les Actions A n'ont pas de droit préférentiel de souscription pour toute augmentation de capital ou opération avec droit sur les actions ordinaires ; en revanche la parité de conversion sera ajustée de façon à préserver les droits des titulaires d'Actions A, dans les conditions légales et réglementaires, comme indiqué dans l'article 12 des présents statuts. S'agissant de la propriété de l'actif social, l'Action A donne droit, dans le boni de liquidation, à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente.

Les Actions A sont dépourvues du droit de vote lors des assemblées ordinaires et extraordinaires des titulaires d'actions ordinaires, étant précisé qu'elles disposent du droit de vote en assemblée spéciale des titulaires d'Actions A. Les titulaires d'Actions A sont réunis en assemblée spéciale pour tout projet de modification des droits attachés aux Actions A. Par ailleurs, conformément aux dispositions de l'article L.228-17 du Code de commerce, sera soumis à l'approbation de toute assemblée spéciale concernée, tout projet de fusion ou scission de la Société dans le cadre duquel les Actions A ne pourraient pas être échangées contre des actions comportant des droits particuliers équivalents.

Les assemblées spéciales ne délibèrent valablement que si les actionnaires présents ou représentés possèdent au moins, sur première convocation, le tiers et, sur deuxième convocation, le cinquième des actions de préférence ayant le droit de vote. En cas de modification ou d'amortissement du capital, les droits des titulaires d'Actions A sont ajustés de manière à préserver leurs droits en application de l'article L.228-99 du Code de commerce. Les autres droits attachés à l'Action A étant temporaires, ces droits sont précisés à l'article 12 des présents statuts.

Article 12 –Actions A

Sous réserve de la réalisation des conditions ci-après, les Actions A seront, à leur date de conversion, automatiquement converties par la Société en actions ordinaires.

La Société pourra informer les titulaires d'Actions A de la mise en œuvre de la conversion par tout moyen avant la date effective de conversion.

A l'issue d'un délai de deux ans à compter de la date d'attribution des Actions A par le Conseil d'administration, la conversion des Actions A en actions ordinaires se fera sur la base de la parité de conversion, en fonction au minimum d'un critère basé sur l'évolution du cours de bourse de l'action ordinaire par rapport à un seuil initial qui ne saurait être inférieur au cours de bourse de l'action ordinaire tel que constaté à la date d'attribution des Actions A et d'un critère lié aux performances des activités du Groupe.

Sous réserve d'ajustement dans les conditions légales et réglementaires, la parité de conversion sera de 100 actions ordinaires par Action A pour un objectif cible réalisé à 100 % avec, pour ce qui concerne le critère basé sur l'évolution du cours de bourse, une réduction proportionnelle et linéaire en cas de non réalisation de la totalité du critère et, pour ce qui concerne le critère basé sur les performances des activités du Groupe, une réduction en fonction du degré de réalisation du critère en cas de non réalisation de la totalité du critère.

Lorsque le nombre total d'actions ordinaires devant être reçues par un titulaire en appliquant la parité de conversion au nombre d'Actions A qu'il détient n'est pas un nombre entier, ledit titulaire recevra le nombre d'actions ordinaires immédiatement inférieur.

Par dérogation à ce qui précède, la conversion pourra intervenir avant le terme d'un délai de deux ans à compter de la date d'attribution des Actions A par le Conseil d'administration, en cas d'invalidité du bénéficiaire correspondant au classement

dans la deuxième et la troisième des catégories prévues à l'article L.341-4 du Code de la sécurité sociale, à la demande du bénéficiaire, à tout moment après la constatation de cette invalidité.

Le Conseil d'administration, ou encore sur délégation dans les conditions fixées par la loi, le Président du Conseil d'administration, constatera la conversion des Actions A en actions ordinaires pour lesquelles la conversion est conforme aux conditions prévues ci-dessus.

A une périodicité qu'il déterminera, le Conseil d'administration prendra acte, s'il y a lieu, du nombre d'actions ordinaires issues de la conversion d'Actions A intervenue lors dudit exercice et apportera les modifications nécessaires aux statuts notamment en ce qui concerne la répartition des actions par catégorie. Cette faculté pourra être déléguée au Directeur général dans les conditions fixées par la loi.

Les actions ordinaires issues de la conversion des Actions A seront assimilées aux actions ordinaires en circulation.

Article 13 – 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.

Les Actions A entièrement libérées sont nominatives.

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 14 – 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 15 – 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 16 – 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 17 – 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 18 – Droit de vote double

Chaque action ordinaire et chaque Action A donnent droit à une voix. Toutefois, un droit de vote double de celui conféré aux autres actions ordinaires eu égard à la quotité du capital qu'elles représentent est attribué à toutes les actions ordinaires 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 16 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 ordinaires nominatives attribuées gratuitement à un actionnaire à raison d'actions ordinaires anciennes pour lesquelles il bénéficiera de ce droit.

Le transfert d'actions ordinaires 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 ordinaires 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 29 à 35)

Article 29 – 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 30 – 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 2^{ème} jour ouvré précédent l'assemblée à 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 2^{ème} 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 31 – 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 32 – 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 2^{ème} 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 33 – 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 2^{ème} convocation. Elle statue à la majorité des deux tiers des voix des actionnaires présents, représentés ou votant par correspondance.

Article 34 – Assemblée Spéciale

Les Actionnaires A sont consultés dans les conditions prévues à l'article 30 (applicables mutatis mutandis à l'assemblée spéciale des Actionnaires A) sur les questions relevant spécifiquement de leur compétence aux termes de la loi.

Seuls des Actionnaires A inscrits dans les comptes de la Société peuvent participer à ces assemblées spéciales et prendre part au vote.

L'assemblée spéciale des Actionnaires A exerce ses pouvoirs dans les conditions prévues par la réglementation en vigueur.

Les décisions de la Société, prises par une Assemblée Générale des actionnaires, ne sont définitives qu'après approbation par l'assemblée spéciale des Actionnaires A lorsqu'elles modifient les droits relatifs aux Actions A.

Article 35 – 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 2^{ème} semestre 2016 selon les estimations du Management. Un montant de 10 M€ est lié à la levée d'option, qui a eu lieu le 5 juillet 2016. Cet accord a été transféré à OSE Immunotherapeutics par l'effet de la réalisation de la fusion prévue le 31 mai 2016.
- OSE Immunotherapeutics a repris les droits mondiaux de FR104 au 31 décembre 2018. La décision de Janssen Biotech de rendre le programme FR104 à OSE Immunotherapeutics a été motivée par une révision interne de sa propre stratégie et une priorisation de son portefeuille de produits. OSE évalue actuellement les meilleures options pour continuer un développement robuste du produit, y compris des opportunités de partenariat mondial
- Le 28 décembre 2016, la Société annonçait avoir accordé à Servier une option de licence sur les droits exclusifs mondiaux pour le développement et la commercialisation de son produit OSE-127. L'accord portera sur un montant total pouvant atteindre 272 millions d'euros dont un paiement de 10,25 millions d'euros à la signature de cette option et un paiement de 30 millions d'euros à l'exercice d'une option de licence en 2 étapes. Ces étapes permettront de développer OSE-127 jusqu'à la finalisation d'une phase 2 clinique prévue dans la rectocolite hémorragique, une maladie auto-immune de l'intestin. Les paiements ultérieurs seront liés à des étapes de développement clinique, à l'enregistrement dans plusieurs indications, puis à des étapes de ventes avec des redevances à deux chiffres.

En février 2019, la Société a annoncé la levée de la première option de licence, déclenchant un versement de 10 millions HT au bénéfice d'OSE Immunotherapeutics.

- Le 4 avril 2018, la Société annonçait la signature d'un accord mondial de collaboration et de licence en immuno-oncologie avec Boehringer Ingelheim pour développer BI 765063 (OSE-172), un nouveau checkpoint inhibiteur visant les lignées cellulaires myéloïdes. OSE Immunotherapeutics pourrait recevoir jusqu'à 1,1 milliard d'euros, si toutes les étapes prévues sont atteintes. BI 765063 (OSE-172), anticorps monoclonal anti-SIRPa, est actuellement en développement préclinique avancé, avec un potentiel de développement dans des cancers variés.

En mars 2019, la Société annonçait l'atteinte du 1^{er} milestone du contrat, correspondant à l'autorisation d'essai clinique de phase I par les agences de Santé française et belge.

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 : 22 Boulevard Benoni Goullin 44200 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 ainsi qu'une filiale OSE Immunotherapeutics Inc. dans l'état du Delaware aux Etats-Unis, 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.

Checkpoint Inhibitors : inhibiteurs de point de contrôle - anticorps spécifiques de certaines voies de signalisation cellulaire qui interviennent dans les traitements en immuno-oncologie.

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.

Lymphocytes T régulateurs (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
BPL, BPF, BPC	Bonnes pratiques de laboratoire, Bonnes pratiques de fabrication, Bonnes pratiques cliniques
BRCA1	Breast Cancer Gene 1 : mutations de ce gène avec un risque accru de cancers
CEA	Carcino Embryogenic 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 : checkpoints 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 279nterna 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 280nternationals 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 : checkpoints bloquant les réponses T
PD-L1	PD-1 Ligand 1 : checkpoints 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

Annexe A – Rapport de gestion du Conseil d'administration

OSE IMMUNOTHERAPEUTICS
Société anonyme à Conseil d'administration
Au capital de 2.963.402,40 euros
Siège social : 22 boulevard Benoni Goullin, 44200 Nantes
479 457 715 RCS Nantes

RAPPORT DE GESTION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION A L'ASSEMBLEE GENERALE MIXTE DU 26 JUIN
2019
Exercice social clos le 31 décembre 2018

Cher Actionnaires,

Nous vous avons réuni en assemblée générale mixte (ordinaire annuelle et extraordinaire), conformément aux dispositions légales et réglementaires, afin de vous rendre compte de la situation et de l'activité de la Société ainsi que les résultats réalisés au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Les Commissaires aux comptes vous donneront, dans leur rapport sur les comptes annuels, toutes les informations quant à la régularité et à la sincérité des comptes qui vous sont présentés.

Nous vous donnerons toutes précisions et tous renseignements complémentaires concernant les pièces et documents prévus par la réglementation en vigueur et qui ont été tenus à votre disposition dans les délais légaux.

Conformément aux dispositions de l'article L.225-100 du Code de commerce, nous vous indiquons que les différents éléments fournis dans le présent rapport constituent notre analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

1. ACTIVITE DE LA SOCIETE AU COURS DE L'EXERCICE 2018

1.1 Situation et évolution de l'activité au cours de l'exercice

1.1.1 Structure du capital au 31 décembre 2018

Voir Section 18.1.1 du Document de référence 2018.

1.1.2 Développement de l'activité de la Société

Durant l'année 2018, la Société a poursuivi son développement.

En janvier 2018, la Société annonçait la consolidation de sa propriété intellectuelle de Tedopi® avec la délivrance d'un nouveau brevet aux États-Unis, élargi à différentes combinaisons de néoépitopes dans leur utilisation dans le traitement du cancer, complémentaires de celles déjà décrites dans le brevet du produit.

En février 2018, la Société annonçait la reprise du recrutement aux États-Unis dans l'essai clinique de Phase 3 de Tedopi® dans le cancer du poumon avancé, selon un protocole révisé chez les patients en échec à un précédent traitement par checkpoint inhibiteur PD-1/PD-L1.

En mars 2018, OSE Immunotherapeutics annonçait la reprise de l'essai clinique de Phase 3 de Tedopi® selon le même protocole révisé en Europe et l'obtention d'un feu vert pour initier cet essai en Israël.

En avril 2018, la Société annonçait :

- La signature avec Boehringer Ingelheim d'un accord mondial en immuno-oncologie pour développer un inhibiteur de point de contrôle innovant dans le traitement de tumeurs solides avancées. Selon les termes de l'accord, OSE Immunotherapeutics pourrait recevoir jusqu'à 1.1 milliard d'euros en fonction d'étapes prédéfinies de développement, de mise sur le marché et de ventes, plus des royalties sur les ventes mondiales nettes du produit.
- La présentation de nouvelles données précliniques sur BI 765063 (OSE-172), antagoniste sélectif de SIRPa, au Congrès annuel de l'AACR (American Association for Cancer Research) à Chicago.

En mai 2018, la Société a présenté des nouveaux résultats précliniques sur OSE-127 au Congrès Annuel de l'American Association of Immunologists qui renforcent les perspectives de développement clinique d'OSE-127 dans les maladies inflammatoires intestinales.

En juillet 2018, la Société annonçait l'obtention d'un financement de 435 000 € pour mener un projet de recherche translationnelle sur Tedopi® dans le cadre du programme européen Eurostars (opéré par Bpifrance) et appelé Immunomonitor (« Treatment Response Monitoring for Cancer Immunotherapies Using Immune Repertoire Analysis »).

En septembre 2018, la Société annonçait la délivrance d'un brevet européen qui complète la famille de brevets qui protège FR104 et ses applications thérapeutiques dans les maladies auto-immunes médiées par les lymphocytes T, dans les maladies inflammatoires chroniques et dans la transplantation.

En novembre 2018, la Société annonçait :

- La reprise des droits mondiaux de FR104 par OSE Immunotherapeutics auprès de Janssen Biotech avec effet au 31 décembre 2018, date à laquelle la Société aura un accès exclusif à l'ensemble de la propriété intellectuelle, des données, des dossiers et des matériels développés par Janssen sur le programme FR104. La décision de Janssen Biotech de rendre le programme FR104 à OSE Immunotherapeutics a été motivée par une révision interne de sa propre stratégie et une priorisation de son portefeuille de produits.
- L'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et du Comité de Protection des Personnes (CPP) pour démarrer un essai clinique de Phase 2 évaluant Tedopi®, utilisé seul ou en combinaison avec Opdivo® (nivolumab), versus le traitement de maintenance standard par Folfiri (chimiothérapie associant acide folinique,

fluorouracile et irinotecan) dans le cancer du pancréas avancé ou métastatique. Cette étude clinique sera menée sous la promotion du GERCOR, avec le soutien de Bristol-Myers Squibb qui fournit Opdivo®.

- L'autorisation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et du Comité d'Ethique belges pour lancer une étude clinique de Phase 1 d'OSE-127 visant à évaluer la sécurité et la tolérance de doses uniques et répétées d'OSE-127 administrées par voie intraveineuse et sous-cutanée. En décembre 2018, la Société annonçait les premières administrations du produit chez les volontaires sains inclus dans cet essai.

1.1.3 Emission de BSA, BSPCE et actions gratuites

Voir Section 21.2 du Document de référence 2018.

1.2 Progrès réalisés et difficultés rencontrées

En immuno-oncologie : DES AVANCEES CLINIQUES ET PRECLINIQUES

Tedopi®, combinaison innovante de néo-épitopes, en cours d'essai clinique de phase 3 dans le cancer du poumon avancé non à petites cellules (NSCLC), en Europe et aux Etats-Unis. En décembre 2017, à l'issue d'une revue des données complémentaires, une nouvelle stratégie de recrutement a été définie ciblant exclusivement les patients en échec à un précédent traitement par checkpoint inhibiteur PD-1/PD-L1. Cette stratégie vise à s'adapter à des pratiques cliniques en pleine évolution avec l'arrivée de checkpoints inhibiteurs PD-1/PD-L1 en 1^{ère} et 2^{ème} ligne de traitement dans le cancer du poumon non à petites cellules.

Au premier trimestre 2018, les autorités compétentes aux Etats-Unis et en Europe ont approuvé la reprise du recrutement dans l'essai selon un protocole révisé, chez les patients en échec à un traitement par checkpoint inhibiteur PD-1/PD-L1. En se concentrant exclusivement sur ces patients, Tedopi® répond à un très fort besoin médical puisqu'aucun produit n'est enregistré à ce jour dans cette population en échappement immunitaire. Par ailleurs, sur la base du même protocole révisé, les autorités compétentes israéliennes ont donné leur feu vert en mars 2018 pour initier l'essai dans ce nouveau pays.

En septembre 2017, une collaboration avait été conclue avec le GERCOR, une association indépendante de médecins dédiés à la recherche clinique en oncologie, pour évaluer Tedopi®, en monothérapie ou en combinaison avec un checkpoint inhibiteur PD-1 versus Folfiri*, dans le cancer du pancréas localement avancé ou métastatique.

En 2018, le GERCOR a finalisé le design de cet essai de phase 2 de maintenance par Tedopi® chez des patients dont la maladie est stable après 4 mois d'une chimiothérapie standard par Folfirinnox**. Et en fin d'année 2018, l'ANSM a donné son autorisation pour démarrer l'étude de phase 2 présentée ci-dessus.

* Folfiri : chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile et irinotecan

** Folfirinnox : chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile, irinotecan et oxaliplatine

BI 765063 (OSE-172), checkpoint inhibiteur de nouvelle génération visant le récepteur SIRPa : des nouvelles données précliniques, présentées lors de congrès internationaux d'immuno-oncologie et d'immunologie, ont montré l'impact fort d'BI 765063 (OSE-172) sur le microenvironnement tumoral en bloquant les cellules myéloïdes suppressives, taclant ainsi le cancer grâce à un blocage spécifique de SIRPa, un profil pharmacologique sélectif et original du produit qui permet à nouveau l'action des lymphocytes T détruisant les cellules cancéreuses.

En juillet 2017, la Société a obtenu un financement de 9,2 millions d'euros de Bpifrance dans le cadre d'un projet collaboratif (EFFI-CLIN) pour accompagner le développement de BI 765063 (OSE-172). Ce projet comprend notamment la fabrication du produit, des études translationnelles et un programme clinique prévu jusqu'en phase 2.

En avril 2018, Boehringer Ingelheim a acquis les droits mondiaux pour le développement, l'enregistrement et la mise sur le marché de BI 765063 (OSE-172), renforçant ainsi son engagement constant dans la recherche et l'innovation en immuno-oncologie.

La Société a validé les étapes de production de BI 765063 (OSE-172) ainsi que les études de toxicologie précliniques. Après la rédaction du protocole de phase 1, la Société a obtenu en mars 2019, les autorisations réglementaires belge et française pour le lancement de la phase 1.

OSE-703, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la partie extracellulaire de la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-7 (CD127), et cytotoxique pour les cellules humaines exprimant CD127 : en juin 2017, a fait l'objet de la signature d'une collaboration de recherche avec le Memorial Sloan Kettering Center de New York dont l'objectif est d'évaluer le produit dans les tumeurs solides avec un premier modèle dans le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer).

Dans le domaine des maladies auto-immunes : DEUX PRODUITS AU STADE DE DEVELOPPEMENT CLINIQUE

FR104, antagoniste du CD28 : en post-phase 1, le produit a fait l'objet d'un accord de licence avec Janssen Biotech en juillet 2016 pour la poursuite de son développement clinique dans les maladies auto-immunes.

Cet accord a été déclenché par les résultats cliniques positifs de la première étude de phase 1 de FR104 chez le volontaire sain qui ont montré une bonne tolérance et une activité immunosuppressive du produit.

Le 2 novembre 2018, la Société a repris tous les droits mondiaux de FR104 auprès de Janssen Biotech Inc., avec effet au 31 décembre 2018. La décision de Janssen Biotech de rendre le programme FR104 à OSE a été motivée par une révision interne de sa propre stratégie et une priorisation de son portefeuille de produits.

La Société explore le positionnement de FR104 et son avancement, en particulier un possible partenariat pour le développer dans la polyarthrite rhumatoïde, voire dans d'autres indications.

OSE-127, antagoniste du récepteur à l'interleukine-7 : des nouveaux résultats précliniques positifs et des données translationnelles, présentés en juin 2017 au congrès international d'immunologie (FOCIS, Federation of Clinical Immunology Societies) ont démontré un mécanisme d'action différenciant d'OSE-127 pour combattre l'accumulation locale pathologique des lymphocytes T inflammatoires, acteurs majeurs de la chronicité des maladies auto-immunes. Ces résultats et données translationnelles relatives à la forte expression du récepteur de l'interleukine 7 dans des biopsies de patients atteints de rectocolite hémorragique, viennent en support des applications cliniques prévues dans les maladies inflammatoires intestinales.

En 2018, suite à la validation des études de toxicologie précliniques et la validation du process de production selon les normes GMP, la Société a travaillé sur la rédaction du protocole clinique de phase I, pour lequel elle a obtenu l'autorisation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et du Comité d'Ethique belge en novembre 2018. En décembre 2018, l'étude de phase 1 a démarré avec l'inclusion et l'administration du produit aux premiers volontaires sains.

1.3 Evolutions prévisibles et perspectives d'avenir

EN IMMUNO-ONCOLOGIE : ELARGISSEMENT DE LA FRANCHISE ET DEVELOPPEMENT DU POTENTIEL THERAPEUTIQUE DE TEDOPi® ; ENTREE EN PHASE CLINIQUE DE BI 765063 (OSE-172)

En parallèle de l'essai de Phase 3 de Tedopi® en cours dans le cancer du poumon avancé, un essai clinique de Phase 2 va démarrer en 2019, en collaboration avec le groupe coopérateur des cancers digestifs du GERCOR. Il s'agit d'un essai de maintenance par Tedopi® en monothérapie ou en combinaison avec un checkpoint inhibiteur PD-1 versus Folfiri*, dans le cancer du pancréas localement avancé ou métastatique. Le GERCOR est sponsor de cet essai de phase 2 de maintenance par Tedopi® chez des patients dont la maladie est stable après 4 mois d'une chimiothérapie standard par Folfirinox**.

* Folfiri : chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile et irinotecan

** Folfirinox : chimiothérapie associant acide folinique, fluorouracile, irinotecan et oxaliplatine

Tedopi® pourrait par ailleurs être évalué, en monothérapie ou en combinaison avec un checkpoint inhibiteur, dans plusieurs cancers d'intérêt dans lesquels :

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

Tels que par exemple le cancer du poumon (Tedopi® en combinaison), de l'ovaire ou dans des tumeurs plus rares.

BI 765063 (OSE-172), checkpoint inhibiteur de nouvelle génération ciblant les cellules myéloïdes suppressives via le récepteur SIRP-α : en avril 2018, Boehringer Ingelheim a acquis les droits mondiaux pour le développement, l'enregistrement et la commercialisation de BI 765063 (OSE-172) (un anticorps monoclonal visant SIRPα, exprimé par la famille des cellules myéloïdes), renforçant ainsi son engagement constant dans la recherche et l'innovation en immuno-oncologie. Selon les termes de l'accord, OSE Immunotherapeutics a reçu de Boehringer Ingelheim un montant de 15 millions d'euros à la signature du contrat ainsi que 10 millions d'euros suite à l'autorisation des autorités réglementaires pour le lancement de la phase 1 puis pourra recevoir à court terme 5 millions d'euros supplémentaires de paiements d'étapes liées à l'inclusion du premier patient dans l'étude de Phase 1. Au total, OSE Immunotherapeutics pourra recevoir un montant potentiel de plus de 1,1 milliard d'euros en fonction d'étapes prédéfinies de développement, de commercialisation et de ventes, plus des royalties sur les ventes mondiales nettes du produit.

DANS LE DOMAINE DES MALADIES AUTO-IMMUNES : POURSUITE DU DEVELOPPEMENT CLINIQUE DES PRODUITS AU TRAVERS DES PARTENARIATS

Après les résultats positifs de la phase 1, le développement clinique post-phase 1 de FR104 se poursuivra dans les maladies auto-immunes. Suite à la reprise des droits auprès de Janssen Biotech le 31 décembre 2018, la Société va s'employer à valoriser le produit. FR104 est un actif prêt à entrer en Phase 2 dans les maladies auto-immunes grâce à toutes les données précliniques et cliniques nécessaires.

Le développement d'OSE-127, actuellement en préclinique dans la rectocolite hémorragique, se poursuivra également jusqu'en clinique de phase 2 dans le cadre du consortium EFFIMab (avec des partenaires publics et privés et dont OSE Immunotherapeutics est le chef de file). La poursuite du développement après cette phase 2 sera assurée par Servier dans le cadre de l'option de licence conclue en décembre 2016. La phase clinique du produit a démarré en décembre 2018.

La Société poursuit la recherche de nouveaux accords de collaboration ou de licence, pouvant être initiés à différents stades de développement des produits, avec des acteurs impliqués dans le domaine de l'immunologie d'activation et de régulation et dans des combinaisons thérapeutiques de fort intérêt clinique.

Evènements importants survenus depuis la clôture de l'exercice

Janvier 2019 : Accord de délivrance par l'Office Japonais des Brevets d'une nouvelle famille de brevets portant sur Tedopi® pour son utilisation dans le traitement des métastases cérébrales provenant de cancers, dont le cancer du poumon non à petites cellules, chez les patients HLA-A2 positifs. Ce brevet protège l'utilisation de Tedopi® dans le traitement des métastases cérébrales jusqu'en 2034.

Février 2019 : Levée par Servier de la première option de l'accord de licence mondiale en deux étapes pour la poursuite du développement clinique et la commercialisation potentielle d'OSE-127 dans les maladies auto-immunes. Selon les termes de l'accord de licence, l'exercice de cette première option déclenche le versement par Servier d'un paiement d'étape de 10 millions d'euros (HT) à OSE Immunotherapeutics, après la validation d'une étape de développement préalablement définie. Le versement a été reçu par la Société le 5 mars 2019.

Mars 2019

- Autorisation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) pour lancer une étude clinique de Phase 1 de l'inhibiteur de point de contrôle BI 765063 (OSE-172) dans les tumeurs solides avancées, utilisé en monothérapie ou en combinaison avec un anticorps monoclonal et antagoniste de PD-1 et de Boehringer Ingelheim, BI 754091. Le versement a été reçu par la Société le 22 mars 2019.
- Présentation d'une nouvelle plateforme d'inhibiteurs bispécifiques de points de contrôle (plateforme BiCKI®) visant le récepteur PD-1 et d'autres cibles innovantes au World Immunotherapy Congress 2019.
- Annonce d'une collaboration de recherche avec le Centre de Lutte contre le Cancer Léon Bérard pour identifier des nouvelles cibles en immuno-oncologie en utilisant des technologies d'intelligence artificielle.

Avril 2019 : Délivrance au Canada et accord de délivrance aux Etats-Unis d'un brevet protégeant FR104, immunothérapie antagoniste du CD28. Ces nouveaux brevets accordent à FR104 une protection de ses applications thérapeutiques dans les maladies auto-immunes, les maladies inflammatoires chroniques et la transplantation au Canada et aux Etats-Unis jusqu'en 2031.

1.4 Activités de recherche et de développement

La Société mène des projets de Recherche & Développement en immuno-oncologie (Tedopi®, BI 765063 (OSE-172), OSE-703), et dans les maladies auto-immunes (FR104, OSE-127), en propre ou en partenariat.

Pour l'exercice 2018, les frais de recherche et développement s'élèvent à 21 129 k euros et le crédit impôt recherche comptabilisé au titre de 2018 est de 4 487k euros

Tedopi®

- Sur le 1er trimestre 2018, la Société a obtenu les autorisations pour reprendre les recrutements aux Etats-Unis et en Europe avec un protocole révisé, chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) en échec à un traitement par checkpoint inhibiteur - ou inhibiteur de point de contrôle - PD-1/PD-L1A.
- L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et le Comité d'éthique ont donné leur autorisation le 20 novembre pour démarrer l'étude clinique de Phase 2 (TEDOPaM) qui vise à évaluer Tedopi en combinaison avec Opdivo® dans le cancer du pancréas. Elle sera menée avec le soutien de Bristol-Myers Squibb qui fournit Opdivo. La Société fournit Tedopi et apporte un soutien financier au sponsor de l'étude, le groupe collaboratif GERCOR. L'ouverture des sites cliniques est prévue sur le premier semestre 2019.

BI 765063 (OSE-172)

- En mars 2019, la Société a annoncé avoir reçu les autorisations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) pour l'étude clinique de Phase 1. L'année 2018 a permis de franchir les étapes de transposition industrielle, de fabrication de lots cliniques, et de toxicologie. Ce produit est développé en collaboration avec le groupe Boehringer Ingelheim faisant suite à l'accord de collaboration et de licence signé en avril 2018.

OSE-703

- En juin 2017, un accord de collaboration de recherche a été conclu avec le Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York pour évaluer le profil d'efficacité et les perspectives de développement de l'immunothérapie OSE-703, anticorps monoclonal cytotoxique visant la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-7, dans les tumeurs solides. Cette collaboration s'est poursuivie sur l'année 2018.

OSE-127

- Après les étapes de transposition industrielle, de fabrication de lots cliniques, et de toxicologie, l'entrée en phase clinique a été réalisée en décembre 2018. Ce produit est développé en collaboration avec Servier faisant suite à l'accord de collaboration et de licence signé en décembre 2016.

FR104

- La Société a repris les droits mondiaux de FR104, son antagoniste de CD18 first-in-class, auprès de Janssen Biotech Inc., avec effet au 31 décembre 2018. A l'issue de la fin du contrat de licence, OSE Immunotherapeutics a repris tous les droits de propriété intellectuelle de FR104 précédemment licenciés à Janssen Biotech. L'accord prévoit également que pour la suite du développement de FR104, OSE Immunotherapeutics aura un accès exclusif à l'ensemble de la propriété intellectuelle, des données, des dossiers et des matériels développés par Janssen sur le programme FR104.

La Société s'emploie à trouver de nouvelles cibles thérapeutiques et à développer de nouvelles plateformes technologiques, comme sa nouvelle plateforme d'inhibiteurs bispécifiques de points de contrôle (BiCKI®), présentée en session plénière au World Immunotherapy Congress à San Diego les 5 et 6 mars 2019.

1.5 Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée

Voir Section 4 du Document de référence 2018.

1.6 L'utilisation d'instruments financiers par la Société

La Société a fait usage d'instruments financiers au cours de l'exercice écoulé (voir Note 3 aux états financiers, Section 20.1.2 du Document de référence 2018).

1.7 Transactions entre parties liées

Voir Section 19.1.2 du Document de référence 2018.

2. COMPTES DE L'EXERCICE CLOS LE 31 DECEMBRE 2018

2.1 Présentation des comptes sociaux de la Société

Nous vous précisons que les règles de présentation et les méthodes d'évaluation retenues pour l'établissement des comptes sociaux de l'exercice clos sont conformes à la réglementation en vigueur.

Les conventions générales comptables ont été appliquées, dans le respect du principe de prudence, conformément aux hypothèses de base suivantes :

- continuité d'exploitation ;
- permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre ;
- indépendance des exercices.

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels tels que décrit dans l'avis du Conseil National de la Comptabilité (C. Com. R.123-180 et PCG art.531-1 §1).

Pour plus de précisions sur les règles et méthodes comptables, nous vous renvoyons à l'annexe aux comptes sociaux.

2.1.1 *Bilan*

Le total du bilan de la Société s'établit au 31 décembre 2018 à 118 029 k euros contre 118 453 k euros au titre de l'exercice précédent.

Les éléments inscrits à l'actif sont composés de titres de participation pour 50 246 k euros, d'immobilisations pour 43 637 k euros, de créances clients pour 2 256 k euros et d'autres créances pour 8 439 k euros, des disponibilités et valeurs mobilières de placement pour un montant net de 12 405 k euros et de charges constatées d'avance pour 1 039 k euros.

Hormis le capital social de 2 963 k euros, le passif est constitué des primes d'émission pour 115 377 k euros, d'un report à nouveau pour (18 888) k euros, de provisions pour risques et charges de 323 k euros, d'avances conditionnées pour un montant de 3 704 k euros, de dettes auprès d'établissements de crédit pour un montant pour 688 k euros, de dettes fournisseurs pour 6 553 k euros, de dettes fiscales et sociales pour 1 228 k euros et de produits constatés d'avance pour 574 k euros.

2.1.2 *Compte de résultat*

En 2018, la Société a réalisé un chiffre d'affaires de 9 601 k euros, principalement composé de l'upfront versé par Servier, et étalé en comptabilité au fur et à mesure de la constatation des dépenses ainsi que par la refacturation à Boehringer Ingelheim des frais de développement supportés par OSE pour BI 765063 (OSE-172).

En 2017, la Société avait réalisé un chiffre d'affaires de 6 825 k euros, principalement composé de l'upfront versé par Servier, et étalé en comptabilité au fur et à mesure de la constatation des dépenses.

En 2018, les autres produits d'exploitation s'élèvent à 15 256 k euros et correspondaient principalement à l'upfront reçu suite à la signature de l'accord avec Boehringer Ingelheim et aux subventions perçues sur l'exercice.

En 2017, les autres produits d'exploitation s'élevaient à 1 076 k euros et correspondaient aux subventions perçues sur l'exercice.

Les charges d'exploitation 2018 s'élèvent à 24 163 k euros contre 21 921 k euros en 2017.

Charges d'exploitation par nature – K Euros	2018	2017
Achats et charges externes	19 259	18 432
Impôts, taxes et versements assimilés	136	32
Charges de personnel	4 366	3 104
Dotations aux amortissements et provisions	241	170
Autres charges	160	183

Total	24 163	21 921
--------------	---------------	---------------

Le poste « charges externes » en 2018 se décompose de la manière suivante :

- 15 869 k euros de sous-traitance : réalisation de la phase 3 clinique de Tedopi, réalisation des lots GMP pour OSE-127 et BI 765063 (OSE-172) et leur validation, études de toxicologie précliniques pour OSE-127 et BI 765063 (OSE-172), consultants auprès d'experts cliniques internationaux de l'essai de Phase 3 pivot avec Tedopi®, pour OSE-127 et BI 765063 (OSE-172) ;
- 2 211 k euros d'honoraires : honoraires liés au statut de Société cotée en bourse et aux opérations juridiques, honoraires en propriété industrielle ;
- 1 179 k euros : coût des locaux, primes d'assurance, frais déplacement, consommables et autres.

Les charges de personnel en 2018 à 4 366 k euros contre 3 104 k euros en 2017.

L'effectif moyen est de 29 personnes en 2018 contre 25 en 2017.

Le bénéfice d'exploitation au titre de l'exercice 2018 est de 694 k euros.

Après un résultat financier de -76 k euros, un résultat exceptionnel de 397 k euros et un produit d'impôt de 4 486 k euros (CIR), le bénéfice net comptable au titre de l'exercice 2018 est de 5 501 k euros.

2.2 Présentation des comptes consolidés de la Société

Les comptes consolidés de la Société OSE Immunotherapeutics et sa filiale (le Groupe), sont présentés en euros et sont établis en conformité avec les normes comptables internationales IFRS (International Financial Reporting Standard) telles qu'adoptées par l'Union Européenne.

2.2.1 *Bilan consolidé*

Le total du bilan consolidé de la Société s'établit au 31 décembre 2018 à 76 903 k euros contre 77 353 k euros au titre de l'exercice précédent.

2.2.2 *Compte de résultat consolidé*

Le groupe a reconnu 24 456 k euros de chiffre d'affaires en 2018 contre 6 682 k euros de chiffre d'affaires réalisé en 2017.

Contrairement à la comptabilisation selon les normes françaises, l'upfront reçu dans le cadre du contrat signé avec boehringer ingelheim a été comptabilisé en chiffre d'affaires en IFRS.

Charges d'exploitation par fonction – K Euros	2018 (consolidé)	2017 (consolidé)
Frais de recherche et développement	15 057	14 641
Frais généraux	3 448	3 161
Charges liées aux paiements des actions	977	1 505
Total	19 482	19 307

Les frais de recherche et développement en 2018 sont principalement composés de :

- 15 771 k euros de sous-traitance et d'honoraires, avant imputation du crédit d'impôt recherche pour 4 487 k euros et des subventions reçues pour 244 k euros ;
- 2 851 k euros de charges de personnel affecté à la recherche et au développement ;
- 108 k euros : séminaires, prime d'assurance, coût de stockage, et autres.

Les frais généraux en 2018 sont principalement composés de :

- 1 380 k euros d'honoraires : honoraires comptables, juridiques, de conseil, de cotation boursière et de publicité ;
- 1 362 k euros de charges de personnel affecté à la direction des opérations, à la finance, à la communication et au secrétariat général ;
- 138 k euros de jetons de présence ;
- 515 k euros : coût des locaux, primes d'assurance, frais déplacement, et autres.

Le bénéfice opérationnel au titre de l'exercice 2018 est de 4 847 k euros.

Le bénéfice net au titre de l'exercice 2018 est de 5 490 k euros.

2.3 Situation d'endettement (comptes sociaux et comptes consolidés)

Comptes sociaux

Les autres créances s'élèvent à 8 441 k euros, dont 5 781 k euros de créances fiscales, 1 138 k euros d'avance en compte courant octroyée à sa filiale OPI, 1 087 k euros de produits à recevoir (subventions et divers), et de 430 k euros d'avoir à recevoir.

La trésorerie de la Société OSE Immunotherapeutics s'élève à 12 405 k euros au 31 décembre 2018, dont 4 461 k euros de disponibilités et 7 944 k euros de dépôt à termes et autres placements court terme.

Le montant total des dettes d'exploitation de la Société s'élève à 7 781 k euros (constituées de dettes fournisseurs à hauteur de 6 553 k euros et de dettes sociales et fiscales pour 1 228 k euros).

Le montant des dettes auprès d'établissements de crédit s'élève à 688 k euros (Emprunt P2RI) et le montant des avances remboursables s'élèvent à 3 704 k euros.

Comptes consolidés

Les autres créances s'élèvent à 3 834 k euros et correspondent à des créances fiscales, des produits à recevoir et des comptes de régularisation (charges constatées d'avance).

Les fonds disponibles du groupe s'élèvent à 9 573 k euros de trésorerie nette et 2 861 k euros d'actifs financiers courants au 31 décembre 2018.

Le montant total des dettes d'exploitation de la Société s'élève à 7 786 k euros (constituées de dettes fournisseurs à hauteur de 6 555 k euros et de dettes sociales et fiscales pour 1.231 k euros).

Le montant des dettes auprès d'établissements de crédit s'élève à 697k euros (Emprunt P2RI) et le montant des avances remboursables s'élève à 3 763 k euros.

2.4 Dépenses visées par l'article 39-4 du Code Général des Impôts

Conformément à l'article 223 quater du code général des Impôts, nous vous rappelons que, pour l'exercice clos le 31 décembre 2018, il n'y a pas eu de dépenses et charges du type de celle visées au point 4 de l'article 39 du Code Général des impôts, sous le nom de « Dépenses somptuaires », ni d'amortissements excédentaires visés à ce même point 4.

2.5 Informations relatives aux délais de paiement des fournisseurs et clients

Nous vous informons que les comptes de la Société qui vous sont soumis font apparaître, au 31 décembre 2018, des dettes fournisseurs pour un montant de 6 553 k euros.

Conformément aux dispositions des articles L. 441-6-1 et D. 441-4 du code de commerce, nous vous communiquons ci-après les éléments suivants relatifs à la décomposition à la clôture des deux derniers exercices du solde de dettes à l'égard des fournisseurs par date d'échéance :

Tableau du solde des dettes fournisseurs au 31.12.2018 par dates d'échéance (en k€) :

Factures reçues non réglées à la date de clôture							
Échéances	de 1 à 30 jours	de 31 à 60 jours	de 61 à 90 jours	91 jours et +	Total	Factures non échues	Total #401
Nombre de factures	118	21	8	17	164	175	339
Montant TTC en K€	2 063	90	350	293	2 795	2 023	4 818
% du montant TTC des achats de l'exercice	9,7%	0,4%	1,6%	1,4%	13,1%	9,5%	22,6%

Factures émises non réglées à la date de clôture dont le terme est échu							
Échéances	de 1 à 30 jours	de 31 à 60 jours	de 61 à 90 jours	91 jours et +	Total	Factures non échues	Total #411
Nombre de factures	-	1	-	2	3	3	6
Montant TTC en K€	-	0	-	7	7	1 115	1 122
% du CA TTC de l'exercice	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,2%	5,3%

2.6 Tableau des résultats de la Société au cours des cinq dernières années

Conformément aux dispositions de l'article R. 225-102 du code de commerce, le tableau faisant apparaître les résultats de la Société au cours des cinq derniers exercices est joint en Annexe 1.

2.7 Proposition d'affectation du résultat de l'exercice

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2018 font apparaître un bénéfice d'un montant de 5 501 174 euros, que nous vous proposons d'affecter au compte « report à nouveau » qui au résultat de cette affectation, sera porté à un solde de à – 18 887 690,46 euros à -13 386 516 euros.

Afin de se conformer aux dispositions de l'article 243 bis du Code général des impôts, nous vous rappelons qu'il n'a pas été distribué de dividendes au titre des trois derniers exercices.

3. FILIALES ET PARTICIPATIONS – TITRES DE PLACEMENT

3.1. Activité des filiales

L'activité de notre filiale OPI est limitée à la gestion de la propriété industrielle de notre technologie OSE-2101.

L'activité de notre filiale OSE Immunotherapeutics Inc. reste limitée à l'heure actuelle. A moyen terme, elle servira de point d'appui dans le cadre de collaborations scientifiques ou pharmaceutiques internationales.

3.2 Prises de participation ou prises de contrôle

Néant.

3.3 Société contrôlée

Depuis le 25 mars 2014, la Société détient l'intégralité du capital et des droits de vote de la Société OPI et d'OSE Immunotherapeutics Inc., créée dans l'état du Delaware en 2017, et est dirigée par Alexis Peyroles en qualité de CEO.

4. PARTICIPATION DES SALAIRES AU CAPITAL

Conformément aux dispositions de l'article L.225-102 du Code de commerce, nous vous indiquons qu'il y a vingt-deux salariés actionnaires de la Société au dernier jour de l'exercice, soit le 31 décembre 2018, dont les principaux (en détention capitalistique) sont :

- Dominique Costantini, contrat de travail au 1er juillet 2014 en qualité de Directrice du développement, détenant 1.946.583 actions, soit 13,14% au 31 décembre 2018.
- Alexis Peyroles, Directeur général, contrat de travail au 1er juillet 2014 en qualité de Directeur des Opérations, détenant 164.576 actions (en direct) et 265.000 actions (par sa Société Aperana Consulting), soit 2,90% au 31 décembre 2018.
- Maryvonne Hiance, contrat de travail au 31 mai 2016 en qualité de Directrice des relations industrielles, Vice-présidente d'OSE Immunotherapeutics, détenant 211.666 actions (en direct) et 187.418 actions (par sa Société Hiance MD2A) soit 2,69% au 31 décembre 2018.
- Bernard Vanhove, Directeur général délégué, contrat de travail au 31 mai 2016 en qualité de Directeur en charge de la R&D et des collaborations scientifiques internationales, détenant 305.430 actions, soit 2,06% au 31 décembre 2018.
- Catherine Ruiz, contrat de travail depuis mars 2011 (sous Effimune) en qualité de chef de projet scientifique, détenant 52.730 actions, soit 0,36% au 31 décembre 2018.
- Nicolas Poirier, contrat de travail au 31 mai 2016 en qualité de Directeur scientifique, détenant 22.802 actions, soit 0,15% au 31 décembre 2018.
- Anne-Laure Autret-Cornet, contrat de travail au 31 mai 2016 en qualité de Directeur financier, détenant 13.377 actions, soit 0,09% au 31 décembre 2018.
- Caroline Mary, contrat de travail depuis août 2006 (sous Effimune) en qualité d'ingénieur, détenant 6.143 actions, soit 0,04% au 31 décembre 2018.

Le Conseil d'administration de la Société a décidé, le 14 juin 2017, de réserver une enveloppe d'un montant de 230.000 euros à attribuer en actions gratuites à l'ensemble des salariés permanents non mandataires sociaux. Agissant sur délégation du Conseil, le Directeur général a attribué, le 18 juillet 2017, 41.155 actions gratuites. Ces actions gratuites étant soumises à une

période d'acquisition d'un an, 40.151 actions ont été effectivement acquises par les salariés toujours présents dans la Société le 18 juillet 2018.

Le 05 décembre 2018, le conseil d'administration avait validé le principe de l'émission et de l'attribution de 150.000 actions gratuites au bénéfice des salariés non-mandataires sociaux de la Société, et avait délégué au directeur général tous pouvoirs afin de les émettre et les attribuer. Ainsi, le 12 mars 2019, le directeur général a décidé de l'émission et l'attribution de 149.200 actions gratuites affectées au bénéfice de salariés non-mandataires sociaux de la Société.

En revanche, la Société ne compte aucun salarié participant au capital dont les titres font l'objet d'une gestion collective au sens de l'article susvisé (c'est-à-dire dans le cadre d'épargne entreprise ou d'un fond commun de placement d'entreprise).

5. INDICATIONS SUR LES RISQUES FINANCIERS LIES AUX EFFETS DU CHANGEMENT CLIMATIQUE

Compte tenu de son activité, la Groupe n'est pas significativement exposé aux risques environnementaux et n'a pas identifié de risques financiers liés aux effets du changement climatique. Les risques associés au dérèglement climatique sont limités en raison de l'absence d'activité industrielle, de commercialisation, de recherche et développement.

6. MECANISME DE CONTROLE

L'article 18 des statuts attribue un droit de vote double 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.

A l'exception du droit de vote double attribué, il n'existe pas de titres comportant de prérogatives particulières.

Il n'existe pas non plus de mécanismes de contrôle prévu dans un système d'actionnariat du personnel ni d'accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions.

7. RENSEIGNEMENTS GENERAUX SUR LA SOCIETE ET SON CAPITAL

7.1 Identité de la Société

- (i) Dénomination

La dénomination sociale de la Société est OSE Immunotherapeutics.

- (ii) Siège social

Le siège social de la Société est le : 22 boulevard Benoni Goullin, 44200 Nantes.

(iii) Forme juridique

OSE Immunotherapeutics est une Société anonyme à Conseil d'administration et dont les actions sont admises aux négociations sur le compartiment C d'Euronext Paris sous le code ISIN FR0012127173 depuis le 30 mars 2015.

(iv) Capital

Le capital social d'OSE Immunotherapeutics s'élève actuellement à deux millions neuf-cent soixante-trois mille quatre cent deux euros et quarante centimes (2.963.402,40). Il est composé de quatorze millions huit cent dix-sept et douze (14.817.012) actions de vingt (20) centimes d'euro, toutes de même catégorie.

(v) Durée

La Société a été constituée pour une durée de 99 ans à compter de son immatriculation au Registre du Commerce et des Sociétés.

(vi) Immatriculation

La Société est immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nantes sous le numéro 479 457 715.

(vii) Code APE

Le code APE d'OSE Immunotherapeutics est le suivant : 7211Z.

(viii) Lieux où peuvent être consultés les documents juridiques

Au siège social d'OSE Immunotherapeutics, au greffe du tribunal de Commerce de Nantes et sur le site internet de la Société : <http://ose-immuno.com/>

(ix) Objet social

OSE Immunotherapeutics a pour objet social, 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.

(x) Exercice social

L'exercice social d'OSE Immunotherapeutics commence le 1^{er} janvier et se termine le 31 décembre de chaque année.

(xi) Assemblées générales

Voir Section 21.9.4 du Document de référence 2018.

(xii) Déclaration de franchissement de seuils de participation

Les statuts de la Société prévoient que les franchissements de seuils seront soumis aux diligences suivantes :

ARTICLE 16 – FRANCHISSEMENTS 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. »

(xiii) Identification des titres au porteur

ARTICLE 13 – 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. »

(xiv) Répartition statutaire des bénéfices

ARTICLE 39 - AFFECTATION ET REPARTITION DES RESULTATS

La différence entre les produits et les charges de l'exercice constitue le bénéfice ou la perte de l'exercice.

Sur le bénéfice diminué, le cas échéant, des pertes antérieures, il est fait un prélèvement d'un vingtième au moins affecté à la formation d'un fonds de réserve légale. Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le fonds de réserve a atteint une somme égale au dixième du capital social. Il reprend son cours lorsque, pour une cause quelconque, la réserve est descendue au-dessous de ce dixième.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et du prélèvement prévu ci-dessus et augmenté des reports bénéficiaires.

Ce bénéfice est à la disposition des actionnaires qui, sur proposition Conseil d'administration peuvent, en tout ou en partie, le reporter à nouveau, l'affecter à des fonds de réserve généraux ou spéciaux, ou le distribuer aux actionnaires à titre de dividende. Le dividende peut prendre la forme d'actions de la Société.

En outre, l'assemblée générale décide la distribution de sommes prélevées sur les réserves dont elle a la disposition ; en ce cas, la décision indique expressément les postes de réserves sur lesquels les prélèvements sont effectués. Toutefois, le dividende est prélevé par priorité sur le bénéfice distribuable de l'exercice.

Les pertes reportées par décision de l'assemblée générale sont inscrites à un compte spécial figurant au passif du bilan, pour être imputées sur les bénéfices des exercices ultérieurs jusqu'à extinction, ou apurées par prélèvement sur les réserves.

ARTICLE 40 – MISE EN PAIEMENT DES DIVIDENDES

Le paiement du dividende se fait annuellement à l'époque et aux lieux fixés par l'assemblée générale ou par le Conseil d'administration dans un délai maximal de neuf mois à compter de la clôture de l'exercice. La prolongation de ce délai peut être accordée par décision de justice.

La demande de paiement du dividende en actions doit intervenir dans un délai fixé par l'assemblée générale, sans qu'il puisse être supérieur à trois mois à compter de la date de celle-ci. Ce délai peut être suspendu, pour une durée ne pouvant excéder trois mois, par décision du Conseil d'administration, en cas d'augmentation de capital. »

7.2 Activité de la Société

OSE Immunotherapeutics est une Société de biotechnologie spécialisée dans l'activation et la régulation immunitaire avec des biothérapies agonistes et des antagonistes développés en immuno-oncologie et dans les maladies auto-immunes.

(i) Propriété intellectuelle

Voir Sections 11.1 et 11.2 du Document de référence 2018.

(ii) Contrats importants

Voir Section 22 du Document de référence 2018.

8. PROCEDURES DE CONTROLE INTERNE ET DE GESTION DES RISQUES RELATIVES A L'ELABORATION ET AU TRAITEMENT DE L'INFORMATION COMPTABLE ET FINANCIERE

La présente présentation des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place dans la Société 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 (33 personnes à la clôture 2018), 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.

OBJECTIFS DU CONTROLE INTERNE

La Société OSE Immunotherapeutics 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.

ORGANISATION DU CONTROLE 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 Immunotherapeutics, le contrôle interne se décline en trois lignes de maîtrise en interne et s'appuie sur les recommandations formulées par les auditeurs externes, comme présenté ci-dessous :

1ère ligne de maîtrise : le respect des procédures

Chaque salarié de l'entreprise, par le respect des procédures en place dans son domaine, participe à l'efficacité et au bon fonctionnement du dispositif de contrôle interne. L'existence et l'application des procédures, sous la supervision du directeur financier, constituent ainsi le premier niveau de contrôle.

2ème ligne de maîtrise : les services et outils support

Ce niveau de contrôle est assuré par des fonctions et des outils spécifiques de contrôle, de suivi et de pilotage, et sont des clés d'aide à la décision pour le conseil d'administration.

- **Un contrôle budgétaire** assuré par le directeur financier. Il permet un suivi trimestriel des engagements budgétaires par la Société et ses filiales OPI et OSE Immunotherapeutics Inc., 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 par un expert-comptable externalisé et contrôlées par le directeur financier de la Société OSE Immunotherapeutics. Ces déclarations sont par ailleurs régulièrement l'objet d'une revue par des conseils externes.
- **Le statut juridique d'OSE Pharma International (OPI)**, filiale de droit suisse, permet un contrôle pour OSE Immunotherapeutics sur la base des informations et de la gestion par son administrateur unique.

- **Le statut juridique d'OSE Immunotherapeutics, Inc.**, filiale de droit américain, permet un contrôle pour OSE Immunotherapeutics sur la base des informations et de la gestion par son CEO qui est également Directeur général de la Société mère française.
- **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 un service comptable externalisé et revu par le directeur financier, afin de garantir la cohérence des retraitements de consolidation, et leur conformité aux règles et procédures de la Société. Les reportings sont rapprochés des comptes consolidés établis et publiés semestriellement.

3ème ligne de maîtrise : les audits de conformité et d'optimisation

Compte tenu de la taille de la Société, celle-ci n'est pas dotée d'un service d'audit interne.

Mais suite à la création d'un comité d'audit lors du Conseil d'administration du 27 mars 2015, ce Comité a 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 du Document de Référence).

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.

MISE EN ŒUVRE DU CONTROLE INTERNE

Principales actions sur l'exercice 2018

La Société OSE Pharma et Effimune ont fusionné en 2016 pour créer la Société OSE Immunotherapeutics. Un certain nombre de procédures ont été mises en place sur l'année 2016, principalement liées à l'activité principale d'OSE Immunotherapeutics en tant que Société de recherche et développement mettant en place des études cliniques, et ont été reconduites en 2017 et 2018.

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 BPL, 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
- Gestion administrative et financière
- Gestion des ressources humaines
- Gestion des inventions et inventeurs
- « *Pre-Study Site Visit* »
- « *Site Initiation Visit* »
- « *Monitoring Visits* »
- « *Close Out Visit* »
- Gestion de l'information privilégiée
- Protection des données personnelles

Axes de travail 2019-2020

Les axes de travail pour l'exercice 2019-2020 concerneront notamment l'amélioration continue des principales procédures mises en place ainsi que la mise en oeuvre de procédures directement rattachées aux études cliniques.

PRINCIPALES EVOLUTIONS

Dans la continuité des efforts consentis par la Société au cours de l'exercice 2018, la Société va poursuivre son travail sur son contrôle interne pour atteindre ses objectifs en matière de gouvernance interne. En conséquence, la Société compte redoubler d'efforts dans la mise en place de sa politique d'amélioration des dispositifs de contrôle interne sur l'exercice 2019. Ainsi, la Société va s'attacher à faire vivre le système de gestion des risques et se focaliser sur le suivi des plans d'action identifiés en préparant une cartographie plus précise des risques rencontrés. La Société va également poursuivre l'actualisation de son dispositif de contrôle interne en prenant en compte l'évolution de son organisation interne et de son activité, ainsi que l'évolution en temps réel de son processus de gestion des risques.

9. Services autres que la certification des comptes fournis par les commissaires aux comptes

- Néant

10. POUVOIR POUR LES FORMALITES

Nous vous proposons de donner tous pouvoirs au porteur de copies ou d'extraits du présent procès-verbal pour remplir toutes formalités de droit.

Le Conseil d'administration
Président

Annexe B – Résultats de la Société au cours des cinq dernières années

Nature des indications	Exercice 2018	Exercice 2017	Exercice 2016	Exercice 2015	Exercice 2014
I. Capital en fin d'exercice					
Capital social	2 963 402,40€	2 897 764,20€	2 857 994 €	2 009 788 €	1 605 189 €
Nombre des actions ordinaires existantes	14 817 012	14 488 821	14 289 970	10 048 941	8 025 947
Nombre d'obligations convertibles en actions	0	0	0	0	0
Nombre des actions ordinaires existantes	14 817 012	14 488 821	14 289 970	10 048 941	8 025 947
II. Opérations et résultats de l'exercice					
Chiffre d'affaires hors taxe	9 600 963 €	6 824 627€	1 974 522 €	- €	- €
Résultat avant impôts, dotations aux amortissements et provisions	1 110 940 €	-13 965 647 €	- 2 701 210 €	-4 879 802 €	-2 775 733 €
Impôts sur les bénéfices (crédit d'impôt)	-4 485 807 €	-2 939 842 €	- 2 645 482 €	-661 219 €	-118 403 €
Résultat après impôts, dotations aux amortissements et provisions	5 501 174 €	-11 150 716 €	-159 876 €	-4 340 354 €	-2 659 631 €
Montant des bénéfices distribués	- €	- €	- €	- €	- €
III Résultat des opérations réduit à une seule action					
Résultat après impôts, mais avant dotations aux amortissements et provisions	0,07€	-0,76€	-0,19 €	-0,49 €	-0.35 €
Résultat après impôts dotations aux amortissements et provisions	0,38 €	-0,96 €	-0,01 €	-0,43 €	-0.33 €
Dividende versé à chaque action	- €	- €	- €	- €	- €
IV Personnel					

Nombre de salariés	29	25	22	4	2
Montant de la masse salariale	3 011 508 €	2 121 280 €	1 976 218 €	413 095 €	121 425 €
Montant des sommes versées au titre des avantages sociaux	1 354 951 €	982 557 €	1 030 954 €	157 694 €	49 805 €

Annexe C – Rapport sur le gouvernement d’entreprise

Dans le cadre de l’article L. 225-37 du Code de commerce, le rapport sur le gouvernement d’entreprise comprend pour l’exercice 2018, les informations concernant la composition du conseil et l’application du principe de représentation équilibrée des femmes et des hommes en son sein, les conditions de préparation et d’organisation des travaux du Conseil d’administration ainsi que les informations relatives aux mandataires sociaux. Ce rapport précise également que la Société se réfère volontairement à un code de gouvernement d’entreprise, indique les modalités particulières relatives à la participation des actionnaires à l’assemblée générale et présente les principes et les règles arrêtés par le Conseil d’administration pour déterminer les rémunérations et avantages de toute nature accordés aux mandataires sociaux. Enfin, il mentionne la publication des informations prévues par l’article L. 225-100-3 du Code de commerce.

Ce rapport a fait l’objet d’un examen par le Comité d’audit, réuni le 25 mars 2019 en présence des représentants des Commissaires aux comptes d’OSE Immunotherapeutics, puis a été approuvé par le Conseil d’administration, réuni le 28 mars 2019, en présence des représentants des Commissaires aux comptes d’OSE Immunotherapeutics.

Ce rapport est présenté dans le cadre de l’assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires d’OSE Immunotherapeutics appelée à se tenir le 26 juin 2019.

1. Organes de surveillance et de direction

Le Conseil d’administration a décidé, depuis l’introduction en bourse de la Société, que l’exercice de la fonction de Président du conseil d’administration soit dissocié de celui de la direction générale. La Présidence du Conseil d’administration est assumée par Dominique Costantini. La Direction générale de la Société est assumée par Alexis Peyroles.

1.1. Conseil d’administration

1.1.1. Composition du Conseil d’administration

Ces dispositions sont prévues à l’article 1 du Règlement intérieur du Conseil d’administration.

Nul ne peut être nommé administrateur si, ayant dépassé l’âge de soixante-dix (70) ans, sa nomination a pour effet de porter à plus d’un tiers des membres du Conseil d’administration, le nombre d’administrateur 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 a eu lieu.

Le Conseil s’est interrogé sur l’équilibre souhaitable de sa composition et de celle des comités qu’il constitue en son sein, notamment dans la représentation des femmes et des hommes, les nationalités et la diversité des compétences et sur les dispositions propres à garantir aux actionnaires et au marché que ses missions sont accomplies avec l’indépendance et l’objectivité nécessaires.

Les administrateurs de la Société viennent d'horizons différents et disposent d'expérience et de compétences variées reflétant ainsi les objectifs du Conseil d'administration. Le Conseil entend également se conformer à la loi n° 2011-103 du 27 janvier 2011, qui prévoit que le Conseil devra comporter 40% de femmes à l'issue de la première assemblée générale qui suivra le 1^{er} janvier 2017.

La composition du Conseil d'Administration a évolué au cours de l'exercice 2018, passant de douze à neuf membres dont les détails sont envisagés par le tableau suivant :

Prénom - Nom 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
Dominique Costantini	- Administrateur de Theranexus SAS - Administrateur de Sensorion	- Gérant de Chrysabio Eurl - Administrateur d'AB Sciences sa - Administrateur d'Abivax - Administrateur de Theradiag - Administrateur de Carthera SAS -
Maryvonne Hiance	- Présidente de France Biotech - Vice-Présidente du pôle Atlanpole Biotherapies - Administrateur de la société APAVE - Présidente du Conseil stratégique Olmix, Bréhan - Conseillère stratégique Goliver, Nantes	- Néant
Sophie Brouard	- Directrice de la Recherche 1^{ère} classe CNRS	- Directrice de la Fondation Centaure - Administratrice de la Société Française d'Immunologie (SFI)
Jean-Patrick Demonsang	- Président de Demonsang Consulting SAS - Président du CS de G1J Ile de France - Directeur Général de Genode Partners SAS	- Président de Parexi SAS
Brigitte Dreno	- Néant	- Vice-Doyen Recherche UFR Médecine Nantes
Walter Flamenbaum	- BioMotiv Advisory Board, The Harrington Project, Cleveland, Ohio (2013-) ; - Managing Partner, The Channel Group, New York, NY (2012-); - HMBL (formerly HeartMetabolics, Inc.), London, England, Director and Strategic Advisor (2010 -2018) - Washington and Jefferson College, Washington, Pennsylvania, Director (2010 - 2018) - Board of Directors, Hudson Hall, Hudson, NY 12534 - Strategic Advisor, Stuart Pharmaceuticals, Stuart Florida (2017)	- Norphan Pharmaceuticals, Stamford, Connecticut, Chairman of the Board - Partner Emeritus, Paul Capital Advisers, San Francisco, CA - Griffintown Capital Partner, Chairman, Morristown, NY - RenalSense, Israel, Strategic Advisor - Allergan Research Corporation, San Francisco, CA, Director - UMAN Pharmaceuticals, Candiac, Quebec, Canada, Director

Didier Hoch	- Member of the Board of University of the Underground Charity Foundation - Membre du CA de la Fondation pour l'Université Grenoble Alpes - Administrateur indépendant : Germitech - Membre du Conseil stratégique - comité consultatif : Myastérix/Curavac	- Administrateur indépendant de DBV Technologie, Gentcel, - Président de Biovision (Fondation pour l'Université de Lyon) - Président de Big Booster (Fondation pour l'Université de Lyon)
Alexis Peyroles	- Président d'Aperana Consulting - CEO d'OSE Immunotherapeutics Inc.	- N/A
Gérard Tobelem	- Néant	- Administrateur de la Fondation d'entreprise Louis-Dreyfus - Administrateur de SupBiotech (fin du mandat : juillet 2017) - Président de Théradiag SA

- Présentation de chaque membre du Conseil d'administration

Les 9 actuels membres du Conseil d'administration, dont la composition actuelle est détaillée au chapitre 14.1 du présent Document de référence, 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.

Dominique Costantini	286 boulevard Raspail –	
	75014	1.937.083 actions
(64 ans, Française)	Paris	
Président du Conseil d'Administration, Administrateur		
EXPERIENCE PROFESSIONNELLE / EXPERTISES		

Dominique Costantini a précédemment fondé BioAlliance en 1997 et en a été le directeur général jusqu'en 2011, cette Société d'innovation est focalisée en oncologie et dans les soins de support et elle a conçu et développé des technologies innovantes de délivrance (Euronext: Bio). Ses principales réalisations financières incluent des levées de fonds avec les principales firmes de capital-risques, une introduction en bourse sur Euronext fin 2005 et des placements privés en 2007 et 2011. Ces levées de fonds réussies ont été basées sur les étapes de développement international de produits. 3 produits ont été approuvés Loramyc® en Europe, aux USA et en Asie, Setofilm® a été approuvé en Europe, Sitavir® est approuvé en Europe et aux USA. Livatag® une nanotechnologie anticancéreuse développée pour le cancer primitif du foie est en phase 3 EU/ US. Elle a conclu des partenariats industriels (Europe -USA -Chine -Japon – Corée – Israël) avec plus de 130M€ de contrats signés et des royalties significatives. Dominique a plus de 20 ans d'expériences dans l'industrie pharmaceutique et de la biotechnologie avec des postes de management au sein de HMR (aujourd'hui Sanofi). Elle a dirigé les départements couvrant les différents métiers du médicament allant de la recherche, au développement préclinique et clinique, à

l'enregistrement et au remboursement et elle a dirigé les activités médico-marketing de mise sur le marché (domaines : Immunologie, Asthme, Infectiologie, Oncologie, Vaccins, Anti-inflammatoires)- Doctorat en médecine - Immunologie - Necker Paris V.

DUREE DU MANDAT

27/04/2012

Mandat en cours

LISTE DES MANDATS ET AUTRES FONCTIONS EXERCEES DANS LES SOCIETES FRANÇAISES ET ETRANGERES

Mandats et fonctions au sein du groupe Ose Immunotherapeutics

Administrateur et Directeur Général

Mandats et fonctions en dehors du groupe Ose Immunotherapeutics

Administrateur de Theranexus SAS

Administrateur de Sensorion

Gérard Tobelem (71 ans, Français)	113, rue Monge – 75005 Paris	31.250 actions
--	---	-----------------------

Administrateur

EXPERIENCE PROFESSIONNELLE / EXPERTISES

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.

DUREE DU MANDAT

10/04/2014

Mandat en cours

LISTE DES MANDATS ET AUTRES FONCTIONS EXERCES DANS LES SOCIETES FRANÇAISES ET ETRANGERES

Mandats et fonctions au sein du groupe Ose Immunotherapeutics	Mandats et fonctions en dehors du groupe Ose Immunotherapeutics
---	---

Administrateur

Jean-Patrick Demonsang	149, rue Louis Rouquier	
(66 ans, Français)	– 92300	30 000 actions
	Levallois-Perret	

Administrateur

EXPERIENCE PROFESSIONNELLE / EXPERTISES

Il a rejoint le conseil d'administration d'OSE Pharma en 2014. Président et directeur Général de Seventure Partners jusqu'en 2013, Jean-Patrick Demonsang 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.

DUREE DU MANDAT

10/04/2014

Mandat en cours

LISTE DES MANDATS ET AUTRES FONCTIONS EXERCES DANS LES SOCIETES FRANÇAISES ET ETRANGERES

Mandats et fonctions au sein du groupe Ose Immunotherapeutics

Administrateur

Mandats et fonctions en dehors du groupe Ose Immunotherapeutics

Président de Demonsang Consulting SAS

Président du CS de G1J Ile de France

Directeur Général de Genode Partners SAS

Maryvonne Hiance
(70 ans, Française)

35, rue Edison,
44000 Nantes

396.084 actions

Administrateur et Vice-Président du Conseil

EXPERIENCE PROFESSIONNELLE / EXPERTISES

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.

DUREE DU MANDAT

31/05/2016

Mandat en cours

LISTE DES MANDATS ET AUTRES FONCTIONS EXERCEES DANS LES SOCIETES FRANÇAISES ET ETRANGERES

Mandats et fonctions au sein du groupe Ose Immunotherapeutics

Vice- présidente du Conseil d'administration

Mandats et fonctions en dehors du groupe Ose Immunotherapeutics

Administrateur de la Société APAVE

Présidente de France Biotech

Vice-Présidente du pôle Atlanpole Biotherapies

Présidente du Conseil stratégique Olmix, Bréhan

Conseillère stratégique Goliver, Nantes

Walter Flamenbaum

(76 ans, Américain)

77 Crayville Road

Crayville NY, 12521 (Etats- 26.000 actions
Unis)

Administrateur

EXPERIENCE PROFESSIONNELLE / EXPERTISES

Fondateur de Paul capital Partners, Walter est actuellement partenaire émérite de cette Société. Il a un large savoir médical et une expérience approfondie des investissements en santé. Il a acquis 30 ans d'expériences médicales dans le développement et dans l'évaluation de Sociétés pharmaceutiques ou de biotechnologie. Il a été ainsi impliqué dans le développement de médicaments, des dispositifs médicaux et dans des Sociétés de diagnostic. Il a également une expérience directe comme fondateur, administrateur et conseiller stratégique dans plusieurs Sociétés de services et dans des Sociétés de santé.

Interniste, néphrologue et pharmacologue, il est ancien professeur de médecine de la Faculté de médecine du Mont Sinai à New York et de l'école de Médecine de Tufts à Boston.

Médecin, diplômé de l'université de Columbia, il a obtenu sa licence à l'Université de Washington.

DUREE DU MANDAT

02/06/2014

Mandat en cours

LISTE DES MANDATS ET AUTRES FONCTIONS EXERCES DANS LES SOCIETES FRANÇAISES ET ETRANGERES

Mandats et fonctions au sein du groupe Ose
Immunotherapeutics

Administrateur

Mandats et fonctions en dehors du groupe Ose
Immunotherapeutics

BioMotiv Advisory Board, The Harrington Project, Cleveland, Ohio (2013-), RenalSense, Israel, Strategic Advisor (2013-), Managing Partner, The Channel Group, New York, NY (2012-), Partner Emeritus, Paul Capital Advisors, San Francisco, CA (2011-), , Board of Trustees, Washington & Jefferson College, Washington, Pennsylvania, Director (2010 -), Board of Directors, Hudson Opera House, Hudson, NY

Sophie Brouard
48 ans, Française

**Les Vaux, 44240, Sucé
sur Erdre**

202.904 actions

Administrateur

Expérience professionnelle / Expertises

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. Ses 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.

DUREE DU MANDAT

31/05/2016

Mandat en cours

LISTE DES MANDATS ET AUTRES FONCTIONS EXERCES DANS LES SOCIETES FRANÇAISES ET ETRANGERES

Mandats et fonctions au sein du groupe Ose Immunotherapeutics

Administrateur

Mandats et fonctions en dehors du groupe Ose Immunotherapeutics

Directrice de recherches 1^{ère} classe CNRS

Alexis Peyroles
45 ans, Français

158, rue Diderot, 94300
Vincennes

427.162 actions

Administrateur, Directeur général

Expérience professionnelle / Expertises

EDHEC et « Executive MBA » de « l'Imperial College » à Londres, Alexis a 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 puis d'OSE Immunotherapeutics depuis 2014.

Alexis s'est associé à OSE Pharma dès 2013 en tant que Directeur Financier et en charge du Business Développement. De mai 2016 (date de la fusion d'OSE Pharma avec Effimune) à avril 2018, Alexis a été Directeur Général délégué d'OSE Immunotherapeutics, en charge des Finances, du Business Développement et des Opérations. Depuis avril 2018, il occupe le poste de Directeur Général.

Durée du mandat

31/05/2016

Mandat en cours

Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les Sociétés françaises et étrangères

Mandats et fonctions au sein du groupe Ose Immunotherapeutics

Administrateur représentant les salariés actionnaires et directeur général délégué d'OSE Immunotherapeutics

Mandats et fonctions en dehors du groupe Ose Immunotherapeutics

*Président d'Aperana Consulting
CEO OSE Immunotherapeutics Inc.*

Didier Hoch 63 ans, Français	1508 route de Bellegarde, la Sauzée, 42210 Saint Cyr les Vignes	7.334 actions
Administrateur		
Expérience professionnelle / Expertises		

Médecin, il est Chairman du Forum Biovision et de l'accélérateur de startups « Big Booster ». Il est également administrateur de Sociétés cotées dont Genticel 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.

Durée du mandat

31/05/2016

Mandat en cours

Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les Sociétés françaises et étrangères

Mandats et fonctions au sein du groupe Ose
Immunotherapeutics

Administrateur

Mandats et fonctions en dehors du groupe Ose
Immunotherapeutics

Administrateur indépendant : DNV, Genticel
Membre du
Conseil stratégique – comité consultatif : Myastérix/Curavac
Président de Biovision (Fondation pour l'Université de Lyon)
Président de Big Booster (Fondation pour l'Université de
Lyon)

BRIGITTE DRENO
66 ans, Française

10 rue Voltaire 44000
Nantes 0 action

Administrateur

Expérience professionnelle / Expertises

Le Professeur Brigitte Dréno est Chef du service de Dermatologie au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, un service qui développe une importante expertise de recherche et des traitements innovants en cancérologie cutanée. Brigitte Dréno y dirige par ailleurs une Unité de Biothérapie et une Unité de Thérapie Génique et Cellulaire et dans ce cadre, suit de près toutes les innovations en immuno-oncologie. Elle est Vice-doyen de la Faculté de médecine. Elle soutient l'implantation originale de la R&D d'OSE Immunotherapeutics sur le campus de Nantes, en étroite collaboration avec le monde académique.

Durée du mandat

14/06/2017

Mandat en cours

Liste des mandats et autres fonctions exercés dans les Sociétés françaises et étrangères

Mandats et fonctions au sein du groupe Ose Immunotherapeutics	Mandats et fonctions en dehors du groupe Ose Immunotherapeutics
---	---

Administrateur

- *Chef du service de Dermatologie au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes*
- *Vice-doyen de la Faculté de médecine*

- Evolution de la composition du Conseil d'administration

Au cours de l'exercice 2018, Emile Loria, Guy Chatelain et Diane Jorkasky ont démissionné de leurs fonctions d'administrateur. Le mandat de David de Weese en qualité de censeur n'a pas été renouvelé et est donc arrivé à expiration le 13 juin 2018. Le mandat d'administrateur de Madame Dominique Costantini a été renouvelé par l'assemblée générale du 13 juin 2018 pour une durée de trois ans expirant à l'issue de l'Assemblée Générale Ordinaire qui sera appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

Le mandat d'Alexis Peyroles, en tant qu'administrateur représentant les salariés actionnaires, arrive à échéance à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos au 31 décembre 2018.

Directeur Général, Alexis Peyroles devra être remplacé par un autre administrateur représentant les salariés actionnaires à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos au 31 décembre 2018. Pour cette raison, il sera proposé à cette assemblée de renouveler son mandat en qualité d'administrateur et de nommer un nouvel administrateur représentant les salariés actionnaires.

- Indépendance

Ces dispositions sont prévues aux articles 1 et 11 du Règlement intérieur du Conseil d'administration.

Au 31 décembre 2018, la Société dispose de six administrateurs indépendants : Gérard Tobelem, Jean-Patrick Demonsang, Walter Flamenbaum, Didier Hoch, Sophie Brouard et Brigitte Dréno. Un administrateur indépendant répond aux critères du code AFEP-MEDEF de décembre 2008 repris par le Code de gouvernement d'entreprise Middledent 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 cinq 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, et ne pas l'avoir été au cours des deux années précédentes ;
- 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 six années précédentes.

La qualification d'administrateur indépendant est débattue par le Conseil d'Administration et revue chaque année par ce dernier avant la publication du rapport annuel. Sous réserve de justifier sa position, le conseil peut considérer qu'un de ses membres est indépendant alors qu'il ne remplit pas tous ces critères ; à l'inverse, il peut également considérer qu'un de ses membres remplissant tous ces critères n'est pas indépendant.

En cas de cessation des fonctions du représentant permanent d'un administrateur personne morale qualifié d'indépendant, cet administrateur sera considéré comme démissionnaire d'office.

Chacun des administrateurs indépendants répond aux critères susvisés.

- Représentation des femmes et des hommes :

A ce jour, la Société dispose de plus de 40% de femmes, conformément à la réglementation applicable depuis le 1^{er} janvier 2017 aux sociétés cotées.

1.1.2. Fonctionnement du Conseil d'administration

Ces dispositions sont prévues aux articles 2 et 3 du Règlement intérieur du Conseil d'Administration.

- Missions du Conseil d'administration

Conformément à l'article 22 des Statuts de la Société, 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.

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

Dans ce cadre, le Conseil d'Administration, approuve, préalablement à leur mise en œuvre, les opérations significatives de la Société, et notamment :

-en matière de contrôle :

- Arrêté des comptes sociaux et consolidés annuels et semestriels et élaboration du rapport de gestion du Groupe et du rapport financier semestriel ;
- Vérification de la pertinence et de la permanence des méthodes comptables adoptées pour l'établissement des comptes consolidés et sociaux de la Société ;
- Examen des moyens mis en œuvre par la Société, les commissaires aux comptes et l'audit interne pour s'assurer de la régularité et de la sincérité des comptes sociaux et consolidés ;
- Examen de la situation financière, de la situation de trésorerie et des engagements de la Société, arrêté des documents de gestion prévisionnelle et des rapports correspondants ;
- Examen et approbation du budget ;
- Suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques et arrêté du rapport correspondant;

- Autorisation des conventions réglementées, et notamment, des engagements pris au bénéfice du Président, du Directeur général ou des Directeurs généraux délégués, correspondant à des éléments de rémunérations, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de leurs fonctions ou postérieurement à celles-ci ;
- Autorisation préalable des décisions de la Direction générale visées au Chapitre II du présent règlement ci-dessous ;
 - En matière de nominations et de rémunérations :
 - Nomination et révocation de Commissaires aux comptes ;
 - Détermination des modalités d'exercice de la direction générale de la Société ;
 - Nomination et révocation du Directeur général et fixation de sa rémunération ;
 - Nomination et révocation des Directeurs généraux délégués sur proposition du Directeur général, fixation de leur rémunération, le cas échéant ;
 - Choix et révocation du Président du Conseil d'administration ;
 - Cooptation d'administrateurs en cas de démission ou de décès ;
 - Répartition des jetons de présence ;
 - Convocation aux assemblées générales, fixation de l'ordre du jour, préparation des rapports correspondants.

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.

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. 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. 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.

- Informations des administrateurs

A toute époque de l'année, le Conseil d'administration opère les vérifications et les contrôles qu'il juge opportuns. A cette fin, chaque administrateur doit recevoir toutes les informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Dans ce cadre, le Directeur général communiquera à chaque administrateur tous les documents et renseignements qu'il estimerait utiles à l'exercice de sa mission de contrôle.

Le Directeur général, le Président du Conseil d'administration, de même que le Président de chacun des Comités, fourniront aux administrateurs, avant chaque réunion du Conseil d'administration, les informations et les documents nécessaires au plein exercice de leur mission. En particulier, le Président de chaque Comité devra fournir aux administrateurs, les rapports, avis ou consultations, établis dans le cadre de sa mission.

Tout administrateur qui estime ne pas être en mesure de délibérer en toute connaissance de cause a le devoir d'en faire part au Conseil et d'exiger l'information indispensable. Hors les séances du Conseil d'Administration, les administrateurs reçoivent du Directeur Général les informations utiles à tout moment de la vie de la Société et du Groupe, si l'importance ou l'urgence de l'information l'exigent.

Ils sont destinataires des communiqués de presse diffusés par la Société et reçoivent également une revue des articles de presse et des recommandations d'analyse financière relatives à la Société.

- Convocations, réunions et délibérations

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige et au moins une fois chaque trimestre, sur convocation de son Président ou sur demande du Directeur général ou d'un tiers au moins des administrateurs s'il ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois. Les réunions se tiennent soit au siège social, soit en tout autre endroit précisé par l'auteur de la convocation.

Les convocations sont faites par tout moyen écrit notamment par courrier, voie électronique, ou télécopie, dans un délai de 3 jours ouvrés sauf en cas d'urgence.

Le Conseil d'administration a la faculté d'inviter des personnes extérieures à assister aux réunions du Conseil.

- Représentation

Tout administrateur peut donner mandat à un autre administrateur pour le représenter et voter en ses lieux et place lors d'une séance déterminée du Conseil.

Le Conseil est seul juge de la validité du mandat qui peut être donné par tout moyen écrit, notamment par simple lettre, par télécopie y compris par procuration électronique.

Chaque administrateur ne peut représenter qu'un seul autre administrateur.

Les dispositions des deux alinéas précédents sont applicables au représentant permanent d'un administrateur personne morale.

- Quorum et majorité

Les délibérations du Conseil d'administration ne sont valables que si la moitié au moins de ses membres sont présents.

Conformément aux statuts, les décisions sont prises à la majorité des administrateurs présents ou représentés. En cas de partage des voix, celle du Président de séance est prépondérante.

Il est tenu au siège social un registre de présence qui est signé par tous les administrateurs participant à chaque séance du Conseil. Cependant, les noms des administrateurs participant à distance au Conseil sont simplement reportés sur le registre de présence.

- Visioconférence et autres moyens de télécommunication

Le Conseil d'administration a la faculté de permettre à ses membres de participer aux délibérations (débat et votes) par visioconférence (laquelle implique une association de l'image et du son) ou par des moyens de télécommunication tels que la téléconférence permettant leur identification par la transmission de voix de chacun des participants et garantissant leur participation effective dans les conditions de la réglementation en vigueur.

La visioconférence et la téléconférence, ou les autres moyens de télécommunication, devront satisfaire des caractéristiques techniques garantissant une participation effective à la réunion du Conseil d'administration dont les délibérations sont retransmises à savoir la transmission de la voix et de l'image, ou au moins la voix de tous les participants de façon simultanée et continue.

Si ces conditions sont satisfaites, les administrateurs qui participent à la réunion par visioconférence ou téléconférence ou autres moyens de télécommunication sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité.

Un administrateur participant à la réunion par visioconférence, de téléconférence ou autres moyens de télécommunication peut représenter un autre administrateur sous réserve que le Président dispose, au jour de la réunion, d'une procuration de l'administrateur ainsi représenté.

Le recours aux moyens de visioconférence, de téléconférence ou autres moyens de télécommunication est interdit lorsque le Conseil d'administration sera appelé à délibérer sur l'arrêté et le contrôle des comptes annuels et des comptes consolidés/combinés, l'établissement du rapport de gestion et du rapport sur la gestion du groupe ainsi que sur la nomination ou la révocation du Président du Conseil d'Administration, du Directeur général et des Directeurs généraux délégués.

Le registre de présence aux séances du Conseil d'Administration doit mentionner, le cas échéant, la participation par visioconférence ou par des moyens de télécommunication des administrateurs concernés.

Le procès-verbal de la séance du Conseil d'Administration doit indiquer le nom des administrateurs participant à la réunion par visioconférence ou par des moyens de télécommunication.

Il doit également faire état de la survenance éventuelle d'un incident technique relatif à une visioconférence, téléconférence ou par des moyens de télécommunication lorsque cet incident a perturbé le déroulement de la séance, y compris l'interruption et le rétablissement de la participation à distance.

En cas de dysfonctionnement du système de visioconférence, téléconférence ou des moyens de télécommunication constaté par le président de séance, le Conseil d'Administration peut valablement délibérer et/ou se poursuivre avec les seuls membres présents physiquement, ou pour lesquels la transmission de la voix et/ ou l'image demeure simultanée et continue, dès lors que les conditions de quorum sont satisfaites.

Un administrateur participant à distance au Conseil, qui ne pourrait pas être réputé présent en raison d'un dysfonctionnement, peut alors donner, dans les conditions des articles 1316 à 1316-4 du Code civil (écrit, courriel, télécopie, etc.), un mandat de représentation à un administrateur présent physiquement, sous réserve de porter ce mandat à la connaissance du Président. Il peut également communiquer un mandat de représentation par anticipation stipulant qu'il ne deviendra effectif qu'en cas de dysfonctionnement ne lui permettant plus d'être réputé présent.

- Participation de tiers et des censeurs aux séances du Conseil d'Administration

Invitations

En fonction des questions inscrites à l'ordre du jour, le Président du Conseil d'Administration peut décider, notamment sur proposition d'un membre du Conseil d'Administration, de convier toute personne qu'il jugerait utile, collaborateur ou non de la Société, à présenter un dossier ou à éclairer les discussions préparatoires aux délibérations.

Commissaires aux comptes

Les Commissaires aux comptes sont convoqués à toutes les réunions du Conseil d'Administration au cours desquelles sont examinés ou arrêtés les comptes annuels ou intermédiaires, consolidés/combinés ou non.

Les Commissaires aux comptes sont convoqués en même temps que les membres du Conseil d'Administration, mais leur convocation leur est adressée par lettre recommandée avec demande d'avis de réception.

Censeurs

Les censeurs sont convoqués à toutes les réunions du Conseil d'Administration.

Ils prennent part aux délibérations avec voix consultative.

Ils ont notamment pour mission de veiller à la stricte application des statuts. Ils assurent notamment un rôle d'information, de conseil et de surveillance auprès du Conseil d'Administration.

- Obligation de confidentialité

En cas d'invitation à une séance du Conseil d'Administration ou aux travaux préparatoires d'une telle séance d'un tiers non membre du Conseil d'Administration, le Président du Conseil d'Administration lui rappelle ses obligations de confidentialité relatives aux informations recueillies lors de la réunion du Conseil d'Administration ou préalablement à celle-ci.

- Règlement intérieur du Conseil d'administration :

Le Règlement Intérieur en vigueur est le Règlement tel qu'il a été adopté par décision du Conseil d'Administration du 27 mars 2015, modifié le 14 juin 2017. La version complète du Règlement intérieur du Conseil d'Administration est consultable, sur demande écrite préalable, au siège de la Société.

- Présentation des principales dispositions

Le Règlement Intérieur de la Société contient l'ensemble des dispositions liées aux modalités de répartition de la gouvernance d'entreprise entre les différents organes de la Société. Ainsi, y sont détaillés l'ensemble des pouvoirs du conseil d'administration et de l'ensemble des comités du conseil ainsi que ceux du Président du Conseil d'Administration et du Directeur Général. Le Règlement contient également les règles relatives à la déontologie détaillant l'ensemble des principes que se doivent de respecter les administrateurs de la Société, notamment en matière de délit d'initié ou d'opérations de marché.

- Evaluation du Conseil d'administration :

A l'initiative du Président, les membres du Conseil d'administration ont été invités, lors de la séance du 28 mars 2019, à s'exprimer sur le fonctionnement du Conseil, du comité d'audit et du comité des nominations et des rémunérations, ainsi que sur la préparation de ses travaux pour l'exercice 2018.

Cette auto-évaluation par les membres du Conseil d'administration de la performance du Conseil a été réalisée sur la base des critères précis tels que les modalités de fonctionnement et la contribution effective de ses membres.

Les résultats de cette évaluation ont été discutés de manière globale et ouverte par les administrateurs, qui œuvrent de manière constante à améliorer la communication interne.

1.1.3. Travaux du Conseil d'administration en 2018

- Nombre de réunions

En 2018, le fonctionnement du Conseil était régi par les dispositions des statuts. Aux réunions obligatoires du Conseil (arrêté des comptes annuels et semestriels) s'ajoutent les séances dont la tenue est justifiée par la marche des affaires.

Au cours de l'année 2018, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni 5 fois :

- 3 janvier 2018 (évolution de la gouvernance, prise d'acte et nouvelles nominations : démission de Guy Chatelain et Emile Loria de leur mandat d'administrateur, nomination à titre provisoire de Gérard Tardy en tant que Président du conseil d'administration et administrateur) ;

- 28 mars 2018 (examen et arrêté des comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2017, examen et arrêté des comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2017, examen des conventions des articles L225-38 du Code de commerce, plan de succession, examen des mandats des administrateurs et des commissaires aux comptes, discussion sur l'opportunité des délégations, examen de la rémunération des dirigeants et fixation des jetons de présence, préparation du rapport de gestion du Conseil d'Administration et des autres rapports y afférents, fixation de l'ordre du jour de l'assemblée générale mixte) ;
- 13 juin 2018 (renouvellement des mandats d'administrateurs, projet d'émission de titres de capital à catégorie de personne, constatation de l'attribution d'actions gratuites 2017, attribution d'actions gratuites à l'ensemble des salariés non mandataires sociaux, émission de BSA 2018 et BSPCE 2018, détermination de la rémunération du directeur général) ;
- 6 septembre 2018 (examen et arrêté des comptes consolidés du premier semestre 2018) ;
- 5 décembre 2018 (émission d'actions gratuites suite à leur attribution, réorganisation interne du département « Recherche », validation des objectifs variables 2018 de la direction et fixation des objectifs 2019).

Le taux de présence moyen des membres au Conseil a été de 89,40 %.

- Principaux sujets traités

Le Conseil a pris, au cours de l'exercice 2018 un certain nombre de décisions relatives notamment à l'examen des états financiers, l'arrêté des comptes annuels. Il s'est prononcé sur l'émission d'instruments financiers (BSA, BSPCE) et a suivi l'avancée des travaux sur TEDOPI®, OSE-127 et BI 765063 (OSE-172), ainsi que les projets de Business Développement.

1.1.4. Limitations apportées aux pouvoirs du Directeur général par le Conseil d'administration

Ces dispositions sont prévues au Chapitre II du Règlement intérieur du Conseil d'administration.

La fonction de Directeur général est assumée par Monsieur Alexis Peyroles qui est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société dans la limite toutefois des dispositions de l'article 10 du Règlement intérieur du Conseil d'administration.

Ainsi, le Directeur général ne peut adopter certaines décisions ni conclure certains actes, engagements ou contrats s'ils n'ont pas fait l'objet d'une autorisation préalable du Conseil d'administration.

A titre de mesure interne non opposable aux tiers, le Directeur général ne peut en dehors des limites fixées par le budget annuel arrêté et approuvé par le Conseil d'Administration prendre les décisions suivantes sans l'accord préalable dudit Conseil:

- prendre les décisions relatives à l'acquisition ou cession sous toute forme, à titre onéreux comme à titre gratuit, location, crédit-bail, d'actif immobilier ou d'actif immobilisé incorporel ;
- tout projet de création de filiales ou d'acquisition de Sociétés (ou de fonds de commerce) y compris tout projet de prise de participation dans toute entité, tout projet de cession, liquidation ou dissolution de filiales, démarrage d'activité nouvelles, ou prise en location-gérance de tout ou partie d'un fonds de commerce ;
- contracter un emprunt supérieur à un montant de 400 000 € hors budget annuel à l'exception des découverts en banque selon l'autorisation de découvert autorisé par les banques ou des dépôts consentis par des associés ;
- conclure des contrats ou des investissements relatifs à l'activité de la Société correspondant à un produit où une charge supérieure à 400 000€ hors budget annuel par exercice ;
- constituer des sûretés, consentir des cautionnements, avals et garanties supérieurs à 500.000 € ;
- octroyer des emprunts ;
- conclure des conventions avec les actionnaires ;
- toute décision relative à l'initiation d'un contentieux, la conduite de la procédure et toute décision sur un éventuel règlement transactionnel du litige ;
- prononcer la dissolution anticipée d'une filiale dont la Société détient la totalité ou plus de la majorité des titres de capital et des droits de vote.
- tout projet d'octroi de licences, de cession ou d'acquisition de licences, d'un quelconque droit de propriété intellectuelle dont la Société est titulaire tels que par exemple, des brevets, du savoir-faire ou des marques non identifiés dans le budget annuel, à l'exception de ce qui concerne le cours normal des affaires eu égard à l'activité de la Société ;

De même, à titre de mesure interne non opposable aux tiers, le Directeur général ne peut sans l'accord préalable de l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires :

- Liquidier, dissoudre ou clôturer la Société, incluant toute cessation portant sur tout ou partie de l'activité de la Société ou tout événement considérer comme une liquidation (incluant ses modalités et conditions) ;
- Opérer tout changement substantiel dans la nature ou le caractère de l'activité de la Société ;
- Acquérir des actions ou des actifs significatifs d'une autre société ou de toute autre entité économique ou conclure toute transaction en dehors du champ ordinaire des affaires ;
- Toute décision relative à un projet de fusion, scission ou apport concernant la Société ;
- Toute décision relative à un projet d'émission de titres, d'augmentation ou de diminution de capital et toute décision relative à un projet de réorganisation du capital (rachat d'actions, réduction du nombre d'actions...), hors le cas des augmentations de capital résultant de l'exercice de bons de souscription d'actions ou de parts de créateur d'entreprise ;
- Toute décision relative à un projet de distribution de dividendes, d'acomptes sur dividendes ou de réserves de quelque nature que ce soit ;
- Toute décision relative à un projet d'émission ou d'attribution de tout bon de souscription de parts de créateurs d'entreprise, bon de souscription d'actions ou tout autre titre ; fixation des modalités d'exercice ou de souscription de ces titres.

1.1.5. Cumul du contrat de travail avec le mandat social des dirigeants

Madame Dominique Costantini, Président du Conseil d'Administration, bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1^{er} juillet 2014 en qualité de directrice du développement de 140.000 euros annuel brut (pour 104 heures de travail mensuel). Il est prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs. Son contrat de travail a été modifié en avril 2015 pour le porter à 133 heures de travail mensuel, soit une rémunération annuelle brute de 180.000 euros hors rémunération variable. 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. Madame Costantini a conclu un avenant à son contrat de travail le 1^{er} octobre 2016 pour le porter à 151,67 heures de travail mensuel, soit une rémunération annuelle brute de 205.314 euros annuel brut. Il est prévu une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs.

La Société maintient ce contrat en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes que Dominique Costantini exerce en matière de business développement et de relations avec les autorités de santé. Elle est sous l'autorité hiérarchique du directeur général Alexis Peyroles. Les caractéristiques de son contrat de travail sont la mise en place de stratégies visant à définir et à atteindre des preuves de concept et à en explorer les mécanismes d'action.

Madame Dominique Costantini ne perçoit aucune rémunération au titre de sa fonction de Président du Conseil d'administration.

Alexis Peyroles, Directeur Général, a signé un contrat de travail à durée indéterminée le 1^{er} juillet 2014, modifié par avenant en date du 1^{er} octobre 2016 à 150.000 euros + 3 mois de variable, en qualité de Directeur des Opérations, puis remodifié par avenant en juillet 2018 de 250.000 euros annuel brut (pour 151,67 heures de travail mensuel). Il est prévu une rémunération variable jusqu'à 50% de la rémunération brute annuelle en fonction de l'atteinte des objectifs, dont 50% sous forme d'actions gratuites.

La Société maintient ce contrat en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes qu'Alexis Peyroles exerce en matière de collaborations commerciales internationales et d'exécution d'accords de licence. Il est sous l'autorité du Conseil d'administration de qui il prend ses instructions et à qui il rend compte. Les caractéristiques de son contrat de travail sont liées à la direction des opérations et aux collaborations commerciales internationales.

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. La Société maintient ce contrat en raison de son ancienneté et des fonctions techniques distinctes que Maryvonne Hiance exerce en matière de stratégie et de relations avec les pouvoirs publics.

Bernard Vanhove, Directeur général délégué, a signé un contrat de travail à durée indéterminée le 31 mai 2016 en qualité de Directeur en charge de la R&D et des collaborations scientifiques internationales de 135.000 euros annuel brut (pour 151,67 heures de travail mensuel). Il est prévu une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs. Bernard Vanhove a quitté la Société en date du 31 décembre 2018.

1.1.6. Délégations de compétences et de pouvoirs accordées au conseil d'administration dans le domaine des augmentations de capital

Voir Section 21.5 du Document de référence 2018.

1.1.7. Comités du Conseil d'administration

1.1.7.1. Comité d'audit

- Composition :

Le Comité d'audit est composé de Monsieur Jean Patrick Demonsang (président du Comité) et Monsieur Didier Hoch, nommés pour une durée de deux ans à l'occasion du Conseil d'administration du 14 juin 2017.

Les membres indépendants sont Monsieur Jean Patrick Demonsang et Monsieur Didier Hoch. Monsieur Jean Patrick Demonsang présente également des compétences particulières en matière financière, comptable ou de contrôle légal des comptes.

- 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/combinés 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 les 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 2018 :

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 2018, à l'occasion de l'examen et arrêté des comptes sociaux et consolidés de l'exercice 2017 (23 mars 2018) et de l'examen et arrêté des comptes consolidés du premier semestre 2018 (6 septembre 2018).

1.1.7.2. Comité des rémunérations et des nominations

- Composition :

Le Comité des rémunérations et des nominations était composé de Monsieur Gérard Tobelem (président du Comité), de Madame Maryvonne Hiance et de Monsieur Guy Chatelain, nommés pour une durée de deux ans.

Le membre indépendant est Monsieur Gérard Tobelem.

Pour mémoire, Monsieur Guy Chatelain a démissionné de son mandat d'administrateur le 3 janvier 2018, entraînant la démission de son mandat de membre du Comité des rémunérations et des nominations.

- 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 2018 :

Le comité des nominations et des rémunérations a été créé par le Règlement intérieur adopté par le Conseil d'administration du 27 mars 2015, modifié le 14 juin 2017.

Il s'est réuni trois fois en 2018, le 28 mars, 8 juin et 5 décembre 2018.

1.1.8. Déclarations concernant le Conseil d'administration

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).

Il n'existe pas de lien familial entre les administrateurs.

1.1.9. Conflits d'intérêts

- Décrire les modalités de prévention et de gestion des conflits d'intérêts

Chaque administrateur s'efforce d'éviter tout conflit pouvant exister entre ses intérêts moraux et matériels et ceux de la Société. Il informe complètement et préalablement le Conseil d'administration de tout conflit d'intérêts réel ou potentiel entre lui (ou toute personne physique ou morale avec laquelle il est en relation d'affaires) et la Société ou l'une des sociétés

dans lesquelles la Société détient une participation ou l'une des sociétés avec lesquelles la Société envisage de conclure un accord de quelque nature que ce soit dans lequel il pourrait être impliqué directement ou indirectement.

Dans le cas d'un conflit d'intérêts survenant après le début de son mandat, l'administrateur concerné doit en informer dès qu'il en a connaissance le Conseil d'administration. Il devra s'abstenir de participer aux débats et à la prise de décision sur les questions concernées et, le cas échéant, démissionner.

Dans l'hypothèse où un membre du Conseil d'Administration aurait un doute quant à l'existence d'un conflit d'intérêts, même potentiel, il devra en informer immédiatement le Président du Conseil d'Administration qui devra décider, sous sa responsabilité, s'il y a lieu ou non d'en informer le Conseil d'Administration.

Dans l'hypothèse où le membre du Conseil d'Administration visé dans l'alinéa précédent serait le Président du Conseil d'Administration lui-même, celui-ci devrait en informer le Conseil d'Administration.

Une absence d'information équivaut à la reconnaissance qu'aucun conflit d'intérêts n'existe.

Le membre concerné du Conseil d'Administration doit, lorsqu'il ne s'agit pas d'une convention courante conclue à des conditions normales, s'abstenir de participer au vote des délibérations du Conseil d'Administration relatives à la conclusion de l'accord en question ainsi qu'à la discussion précédant ce vote.

En outre, le Président du Conseil d'Administration, les membres du Conseil d'Administration, le directeur général et, le cas échéant, le(s) directeur(s) général(aux) délégué(s) ne seront pas tenus de transmettre au(x) membre(s) du Conseil d'Administration dont ils ont des motifs sérieux de penser qu'il(s) est(sont) en situation de conflit d'intérêts au sens du présent article, des informations ou documents afférents à l'accord ou à l'opération à l'origine du conflit d'intérêts, et informeront le Conseil d'Administration de cette absence de transmission.

- Lister les conflits d'intérêts potentiels et indiquer l'avis du Conseil d'administration

A la connaissance de la Société, il n'existe aucun conflit d'intérêts 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.

Il est précisé que Monsieur Emile Loria a bénéficié, jusqu'au 3 janvier 2018, d'une convention de prestation de services portant sur le conseil dans les levées de fonds et accompagnement dans la stratégie de la Société pour un montant annuel de 120.000 euros.

- Conventions entre les membres du Conseil d'administration et les sociétés du groupe OSE Immunotherapeutics

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. Cette convention a pris fin lors de la démission d'Emilie Loria en date du 3 janvier 2018.

Comme indiqué dans le paragraphe 1.1.5, Madame Costantini bénéficie d'un contrat de travail à durée indéterminée depuis le 1er juillet 2014 en qualité de directrice du développement de 205 314 euros hors rémunération variable.

Monsieur Guy Chatelain, membre du Conseil d'administration, a perçu 9.846 francs suisses auprès d'OPI en rémunération de ses honoraires d'avocat sur l'exercice 2018 au titre d'une convention de prestation de services juridiques.

Comme indiqué dans le paragraphe 1.1.5, Alexis Peyroles, Directeur Général, a signé un contrat de travail à durée indéterminée en qualité de Directeur des Opérations de 250.000 euros annuel brut. Il est prévu une rémunération variable jusqu'à 50% de la rémunération brute annuelle en fonction de l'atteinte des objectifs, dont 50% sous forme d'actions gratuites.

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.

Bernard Vanhove, Directeur général délégué, a signé un avenant à un contrat de travail à durée indéterminée le 31 mai 2016 en qualité de Directeur en charge de la R&D et des collaborations scientifiques internationales de 135.000 euros annuel brut (pour 151,67 heures de travail mensuel). Il est prévu une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs. Bernard Vanhove a quitté la Société en date du 31 décembre 2018.

1.2. Application du Code de gouvernement d'entreprise des Sociétés cotées Middlednext

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).

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.

Le Code de référence contient des points de vigilance issus du référentiel pour une gouvernance raisonnable des entreprises françaises, qui rappellent les questions que le Conseil d'administration doit se poser pour favoriser le bon fonctionnement

de la gouvernance. Le Conseil d'administration de la Société a pris connaissance de ces points de vigilance lors de sa séance du 27 mars 2015.

Le Code de référence contient des recommandations qui concernent plus particulièrement les mandataires dirigeants et le Conseil d'administration. La Société est en conformité avec l'ensemble des recommandations du Code de référence.

1.3. Rémunération des dirigeants

1.3.1. Rémunération des dirigeants mandataires sociaux

1.3.1.1. Rémunération des dirigeants mandataires sociaux

- Politique de rémunération (partie fixe, partie variable et critères d'attribution ...) commune à tous les dirigeants mandataires sociaux

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 le code Middledent.

Conformément à l'article 2 du Règlement intérieur du Conseil d'administration, afin de déterminer le niveau de rémunération de ses dirigeants ainsi que l'information communiquée à ce propos, le Conseil d'Administration se fondera sur les sept principes suivants :

- Exhaustivité : la détermination des rémunérations des mandataires dirigeants doit être exhaustive : partie fixe, partie variable (bonus), stock-options, actions gratuites, jetons de présence, conditions de retraite et avantages particuliers doivent être retenus dans l'appréciation globale de la rémunération.
- Équilibre entre les éléments de la rémunération : chaque élément de la rémunération doit être motivé et correspondre à l'intérêt général de l'entreprise.
- Benchmark : cette rémunération doit être appréciée, dans la mesure du possible, dans le contexte d'un métier et du marché de référence et proportionnée à la situation de la Société, tout en prêtant attention à son effet inflationniste.
- Cohérence : la rémunération du dirigeant mandataire social doit être déterminée en cohérence avec celle des autres dirigeants et des salariés de l'entreprise.
- Lisibilité des règles : les règles doivent être simples et transparentes ; les critères de performance utilisés pour établir la partie variable de la rémunération ou, le cas échéant, pour l'attribution d'options ou d'actions gratuites, doivent correspondre aux objectifs de l'entreprise, être exigeants, explicables et, autant que possible, pérennes.
- Mesure : la détermination de la rémunération et des attributions d'options ou d'actions gratuites doit réaliser un juste équilibre et tenir compte à la fois de l'intérêt général de l'entreprise, des pratiques du marché et des performances des dirigeants.
- Transparence : l'information annuelle des actionnaires sur les rémunérations perçues par les dirigeants est effectuée conformément à la réglementation applicable.

Par ailleurs, il a été mis en place :

- Un vote préalable en AG sur les principes et critères de détermination des rémunérations des mandataires sociaux,
- Un vote lors de l'AG de l'exercice suivant afin de statuer sur les rémunérations versées aux mandataires sociaux au titre de l'exercice précédent.

Au cours de l'exercice 2018, les seuls mandataires sociaux dirigeants étaient Emile Loria, Dominique Costantini, Maryvonne Hiance, Bernard Vanhove et Alexis Peyroles. Aucune rémunération n'a été versée aux mandataires sociaux dirigeants au cours de l'année 2018 au titre de leurs mandats sociaux.

- Politique de rémunération (partie fixe, partie variable et critères d'attribution ...) applicable au Président du Conseil d'administration

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 205.314 euros annuelle brute (pour 151,67 heures de travail mensuel). Il est par ailleurs prévu une rémunération variable jusqu'à 3 mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs.

Le Conseil d'administration réuni le 28 mars 2018, suivant la recommandation du Comité des nominations et rémunérations du même jour, a considéré qu'il n'était pas nécessaire de fixer des objectifs (et une rémunération correspondante) à Dominique Costantini pour le premier trimestre 2018 au titre de son contrat de Directrice du développement précoce. Au titre des trimestres suivants, les objectifs de Dominique Costantini ont été fixés comme suit : mise en place de stratégies visant à définir et à atteindre des preuves de concept ; exploration des mécanismes d'action. Ces objectifs ont été atteints sur l'exercice 2018. La rémunération variable a été payée en numéraire.

Au titre de l'exercice 2019, les objectifs de Dominique Costantini ont été fixés comme suit : continuer à développer le portefeuille Clinique, anticiper l'avenir avec de nouveaux projets de Recherche à amener vers la Clinique. La rémunération variable, de trois mois de salaires maximum, serait versée en numéraire.

- Politique de rémunération (partie fixe, partie variable et critères d'attribution ...) applicable au Directeur général

Alexis Peyroles, Directeur Général, a signé un contrat de travail à durée indéterminée le 1er juillet 2014, modifié par avenant effectif au 1^{er} juillet 2018 en qualité de Directeur des Opérations de 250.000 euros annuel brut. Il est prévu une rémunération variable jusqu'à 50% de la rémunération brute annuelle en fonction de l'atteinte des objectifs, dont 50% sous forme d'actions gratuites.

Le Conseil d'administration, suivant la recommandation du Comité des nominations et rémunérations du 8 juin 2018, a fixé les objectifs d'Alexis Peyroles au titre de l'exercice 2018 comme suit : être compétitif dans les néoépitopes/dans les myéloïdes/dans le domaine de l'IL7R/sélectionner le prochain produit pour la préclinique/explorer de nouveaux domaines

immuno pathologiques/structurer la Société. Ces objectifs ont été atteints sur l'exercice 2018. Ils ont donné lieu à paiement d'une rémunération variable de 50% de la rémunération fixe sur objectif, dont la moitié payée en actions (18.712 actions).

Au titre de l'exercice 2019, le Conseil d'administration du 5 décembre 2018, suivant la recommandation du Comité des nominations et rémunérations du même jour, a fixé les objectifs d'Alexis Peyroles comme suit : Continuer à développer le portefeuille Clinique, anticiper l'avenir avec de nouveaux projets de Recherche à amener vers la Clinique, assurer la croissance, préparer les scénarios alternatifs pour Tedopi.

La rémunération variable serait de 50% de la rémunération fixe sur objectif, dont la moitié payée en actions.

- Politique de rémunération (partie fixe, partie variable et critères d'attribution ...) applicable aux autres mandataires 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. Cette convention a fait l'objet d'une autorisation préalable en Conseil d'administration du 29 juillet 2014. Cette convention a pris fin lors de la démission d'Emile Loria en date du 3 janvier 2018. Aucun honoraire ni remboursement de frais n'a été réglé par la Société au titre de l'exercice 2018.

Bernard Vanhove, Directeur général délégué, a signé un contrat de travail à durée indéterminée le 31 mai 2016 en qualité de Directeur en charge de la R&D et des collaborations scientifiques internationales de 135.000 euros annuel brut (pour 151,67 heures de travail mensuel). Il est prévu une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs. Bernard Vanhove a quitté la Société le 31 décembre 2018.

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.

- Détail des rémunérations et avantages en nature de chaque dirigeant mandataire social

Néant

- Tableau de synthèse des rémunérations et avantages en nature des dirigeants mandataires sociaux

Néant

- Tableau de synthèse relatif aux contrats de travail, retraites spécifiques, indemnités de départ et clause de non-concurrence des dirigeants mandataires sociaux

La Société n'a pas provisionné de somme aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux et/ou dirigeants mandataires sociaux qui ne bénéficient pas ailleurs (ou n'ont pas bénéficié) de prime de départ ou d'arrivée au sein de la Société.

1.3.1.2. Rémunération des membres du Conseil d'administration

- Politique de répartition des jetons de présence

Le Conseil d'administration peut recevoir, à titre de jetons de présence, une rémunération fixe annuelle déterminée par l'assemblée générale, dont le montant est porté aux charges d'exploitation.

La répartition des jetons de présence entre les administrateurs est décidée par le Conseil d'administration, sur proposition du Comité des rémunérations et des nominations. Cette répartition peut tenir compte notamment de l'expérience spécifique d'un administrateur, de sa participation effective aux réunions du Conseil d'Administration ou de sa participation effective dans un Comité.

Les administrateurs peuvent en outre recevoir, en application de l'article L. 225-46 du Code de commerce, une rémunération exceptionnelle pour des missions ou mandats spécifiques confiés par le Conseil.

Par ailleurs, la Société donne, dans son rapport annuel et dans le rapport du Conseil d'Administration sur la gestion de la Société, une information sur les jetons de présence versés, conformément aux dispositions de l'article L. 225-102-1 alinéas 1 à 3 du Code de Commerce, ainsi qu'aux recommandations de l'AMF du 22 décembre 2008 relatives aux informations à donner dans le document de référence sur la rémunération des mandataires sociaux.

L'Assemblée générale du 14 juin 2017 a fixé le montant global des jetons de présence alloués au Conseil d'administration à la somme de deux cent mille euros (200.000 €) net pour les exercices ultérieurs, et ce jusqu'à nouvelle décision de l'assemblée générale ordinaire des actionnaires.

Lors de sa séance du 28 mars 2018, le Conseil d'administration a décidé d'attribuer des jetons de présence aux administrateurs comme suit :

- 2.000 € par réunion pour la participation physique (il est prévu une réunion par trimestre) ;
- 1.200 € par réunion pour la participation par visioconférence ou autres moyens de télécommunication selon les règles fixées dans le règlement intérieur.

Au titre de l'exercice 2018, OSE Immunotherapeutics a attribué aux membres de son Conseil d'administration un montant net de 90 000 € au titre des jetons de présence.

- Tableau de synthèse des jetons de présence des membres du Conseil d'administration

Nom Prénom Dénomination sociale	Nomination /Terme du mandat en cours d'exercice	Fonction au sein du Conseil et des Comités du Conseil	Taux de présence durant l'exercice 2018	Jetons de présence (au titre de l'exercice 2018)
Conseil d'administration				
E. LORIA	Démission le 3 janvier 2018	Président – Président du Conseil	0%	0 €
M. HIANCE	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2021, soit 6 ans	Vice- présidente du Conseil d'administration Comité des rémunérations et des nominations	100 %	13 000 €
D. COSTANTINI	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2020, soit 3 ans	Administrateur – Président du Conseil d'administration	100 %	0 €
S. BROUARD	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2021, soit 6 ans	Administrateur	100 %	10 000 €
D. HOCH	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2021, soit 6 ans	Administrateur	100 %	13 000 €
G. CHATELAIN	Démission le 3 janvier 2018	Administrateur	20 %	1 200 €
G. TOBELEM	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2019, soit 3 ans	Administrateur Comité des nominations et rémunérations (président)	100 %	15 000 €
B. DRENO	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2019, soit 3 ans	Administrateur	40%	3 200 €
D. JORKASKY	Démission le 1 ^{er} juillet 2018	Administrateur	20%	2 000 €
JP. DEMONSANG	AG statuant sur les comptes 31 décembre 2019, soit 3 ans	Administrateur Comité d'audit (président)	100%	15 000 €

D. DE WEESE	mandat non renouvelé	Censeur	0 %	0 €
A. PEYROLES	AG statuant sur les comptes 31 décembre 2018, soit 3 ans	Directeur Général d'OSE Immunotherapeutics Administrateur représentant les salariés actionnaires	100 %	10 000 €
W. FLAMENBAUM	AG statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2019, soit 3 ans	Administrateur	100 %	7 600 €

1.3.2. Retraites et autres avantages

1.3.2.1. Eléments de rémunération, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la prise, de la cessation ou du changement de fonctions de mandataire social

La Société n'a pas provisionné de somme aux fins de versement de pensions, retraites et autres avantages au profit des mandataires sociaux et/ou dirigeants mandataires sociaux qui ne bénéficient pas ailleurs (ou n'ont bénéficié) de prime de départ ou d'arrivée au sein de la Société.

1.3.2.2. Autres avantages

Au 31/12/2018, la Société a comptabilisé des provisions pour indemnités de fin de carrière ainsi que des provisions pour primes au profit des mandataires sociaux et/ou dirigeants mandataires sociaux qui ne bénéficient pas ailleurs (ou n'ont pas bénéficié) de prime de départ ou d'arrivée au sein de la Société.

1.3.3. Projets de résolution relatifs aux principes et critères de détermination, répartition et d'attribution des éléments de rémunération des dirigeants mandataires sociaux pour les besoins du vote ex ante - Proposition de la résolution à l'Assemblée Générale Mixte annuelle du 26 juin 2019 relative à la politique de rémunération

Il sera proposé à l'Assemblée Générale Mixte annuelle du 26 juin 2019, l'approbation des principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables aux dirigeants mandataires sociaux.

« L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'administration sur la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux établi en application de l'article L.225-37-2 du Code de commerce et joint au Rapport financier annuel 2018 de la Société, approuve les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments

fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables, en raison de leur mandat, aux dirigeants mandataires sociaux, tels que présentés dans ce rapport. »

2. Informations relatives aux mandataires sociaux

2.1. Conventions visées aux articles L. 225-38 et suivants du code de commerce

Voir Section 16.1.3 du Document de référence 2018.

2.2. Administration et liste des mandats et fonctions exercées par chaque mandataire social

Voir Sections 14 (Organes d'administration, de direction et surveillance et direction générale) et 15 (Rémunération et avantages) du Document de référence 2018.

3. Eléments susceptibles d'avoir une influence en cas d'offre publique

En application de l'article L. 225-100-3 du Code de commerce, les éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique sont les suivants :

La structure du capital de la Société	Cf Note aux états financiers Numéro 4 : Capital, Section 20.1.2 du Document de référence 2018
Les restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions ou les clauses des conventions portées à la connaissance de la Société en application de l'article L. 233-11 du Code de commerce	Cf (iv) Déclaration de franchissement de seuil de participation (article 16 des statuts)
Les participations directes ou indirectes dans le capital de la Société dont elle a connaissance en vertu des articles L. 233-7 et L. 233-12 du Code de commerce.	Néant
La liste des détenteurs de tout titre comportant des droits de contrôle spéciaux et la description de ceux-ci.	Néant
Les mécanismes de contrôle prévus dans un éventuel système d'actionnariat du personnel, quand les droits de contrôle ne sont pas exercés par ce dernier	Néant
Les accords entre actionnaires dont la Société a connaissance et qui peuvent entraîner des restrictions au transfert d'actions et à l'exercice des droits de vote.	Néant
Les règles applicables à la nomination et au remplacement des membres du Conseil	Cf Rapport sur le gouvernement d'entreprise et les dispositions légales et statutaires

d'administration ainsi qu'à la modification des statuts de la Société.	
Les pouvoirs du Conseil d'administration, en particulier l'émission ou le rachat d'actions.	Cf Annexe D - Rapport sur le gouvernement d'entreprise, section 1.1.2 (Fonctionnement du Conseil d'administration) et 1.1.4 (Limitations apportées aux pouvoirs du Directeur général par le Conseil d'administration)
Les accords conclus par la Société qui sont modifiés ou prennent fin en cas de changement de contrôle de la Société, sauf si cette divulgation, hors les cas d'obligation légale de divulgation, porte gravement atteinte à ses intérêts.	Cf Note n°4 aux états financiers consolidés : Capital (Section 20.1.2 du Document de référence 2018)
Les accords prévoyant des indemnités pour les membres du Conseil d'administration ou les salariés, s'ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle ou sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d'une offre publique.	Néant

4. Projets de résolutions relatifs aux principes et critères de détermination, répartition et d'attribution des éléments de rémunération des dirigeants mandataires sociaux pour les besoins du vote ex ante

En application des dispositions de l'article L.225-37-2 du Code de commerce, la présente section expose les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature des dirigeants mandataires sociaux : du Président du Conseil d'administration, du Directeur général et des Directeurs généraux délégués d'OSE Immunotherapeutics pour l'exercice 2018.

Sur la base d'un rapport émis par le Conseil d'administration, il sera proposé à l'Assemblée Générale Mixte du 26 juin 2019 de voter la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux au titre de l'exercice suivant.

Si l'Assemblée Générale Mixte du 26 juin 2019 n'approuve pas la résolution adoptant la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux, la rémunération sera déterminée conformément à la rémunération attribuée au titre de l'exercice précédent ou en l'absence de rémunération attribuée au titre de l'exercice précédent, conformément aux pratiques existantes au sein de la Société.

Conformément à l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, le versement des éléments de rémunération variables et exceptionnels sera conditionné à l'approbation de l'Assemblée des éléments de rémunération des personnes concernées dans les conditions prévues à l'article L. 225-100 du Code de commerce.

4.1. Principes applicables à l'ensemble des dirigeants mandataires sociaux

Les travaux du Comité des nominations et des rémunérations sont structurés autour de séances de réflexion réparties dans l'année, et de travaux préparatoires intermédiaires menés par le Président du Comité. Les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments composant la rémunération totale et les avantages de toute nature des dirigeants mandataires sociaux d'OSE Immunotherapeutics pour l'exercice 2018 ont ainsi été examinés par le Comité des nominations et des rémunérations avant d'être proposés au Conseil d'administration et arrêtés par lui.

Le Conseil présentera à l'assemblée générale ordinaire annuelle, pour approbation, les éléments composant la rémunération due ou attribuée au titre de l'exercice clos à chacun des dirigeants mandataires sociaux. Cette présentation est suivie d'un vote impératif des actionnaires. Lorsque l'assemblée générale ordinaire émet un avis négatif, le Conseil, sur avis du Comité des nominations et des rémunérations, statue sur les modifications à apporter à la rémunération due ou attribuée au titre de l'exercice clos ou à la politique de rémunération future. Il publie immédiatement sur le site internet de la Société un communiqué mentionnant les suites qu'il entend donner au vote de l'assemblée générale ordinaire et en fait rapport lors de l'assemblée suivante.

Le Comité des nominations et des rémunérations propose au Conseil d'administration les rémunérations des dirigeants mandataires sociaux exécutifs en veillant à la cohérence des règles de détermination de ces rémunérations avec les perspectives à moyen terme et les résultats de la Société.

Le Comité s'appuie notamment, pour établir la structure de cette rémunération, sur les pratiques du marché pour des Sociétés comparables. Ces études sont réalisées à partir d'un panel d'entreprises françaises présentant des caractéristiques communes, sélectionnées selon les critères suivants : capitalisation boursière, activité industrielle, chiffre d'affaires, effectif total.

Il veille à ce qu'aucun des éléments composant la rémunération ne soit disproportionné et analyse la rémunération dans sa globalité en prenant en compte l'ensemble de ses composants.

4.2. Description des principes et critères de rémunération du Président du Conseil d'administration

a) Absence de rémunération fixe et variable

Selon les statuts de la Société, la rémunération du Président du Conseil d'administration d'OSE Immunotherapeutics est fixée par le Conseil pour la durée de son mandat de 3 ans. Toutefois, le Président du Conseil d'administration ne dispose d'aucune rémunération fixe au titre de son mandat social, ni d'une rémunération variable.

Le Président du Conseil d'administration, Madame Dominique Costantini, dispose toutefois d'un contrat de travail signé en tant que Directeur du développement en 2014. Son contrat a été modifié en octobre 2016 pour être porté à temps plein (151,67 heures de travail mensuel), pour une rémunération annuelle brute de 205.314 euros (hors rémunération variable).

b) Absence de rémunération exceptionnelle

Outre sa rémunération au titre de son contrat de travail (cf a) ci-dessus), le Président du Conseil d'administration ne dispose pas d'indemnité de départ ou de non-concurrence.

c) Les avantages

Le Président du Conseil ne perçoit pas de jetons de présence et ne bénéficie d'aucun autre avantage.

4.3. Description des principes et critères de rémunération du Directeur général

Selon les statuts de la Société, la rémunération du Directeur général d'OSE Immunotherapeutics est fixée par le Conseil.

a) Absence de rémunération fixe et variable

Le Directeur général ne dispose d'aucune rémunération au titre de son mandat social.

Alexis Peyroles a signé initialement avec la Société un contrat de travail à durée indéterminée le 1er juillet 2014, modifié par avenant en date du 1er octobre 2016, puis modifié par avenant le 1er juillet 2018 en qualité de Directeur des Opérations pour un salaire annuel de 250.000 euros annuel brut (pour 151,67 heures de travail mensuel). Il est prévu une rémunération variable jusqu'à 50% de la rémunération brute annuelle en fonction de l'atteinte des objectifs, dont 50% sous forme d'actions gratuites.

b) Absence de rémunération exceptionnelle

Outre sa rémunération au titre de son contrat de travail (cf a) ci-dessus), le Directeur général ne dispose pas d'indemnité de départ ni d'indemnité de non-concurrence.

c) Attribution de titres donnant accès au capital

En 2018, Alexis Peyroles s'est vu définitivement attribué 50.000 actions gratuites à l'issue de la période d'acquisition. Le Conseil d'administration lui a par ailleurs attribué 168.712 actions en 2018. Au titre des années antérieures, il a bénéficié d'autres attributions telles que décrites dans le rapport financier annuel inclus au Document de référence 2018.

En application de l'article L.225-197-1 II du Code de commerce, conformément aux usages de la Société en matière d'attribution d'actions gratuites aux dirigeants, Alexis Peyroles s'est engagé à conserver au nominatif 5 % des actions gratuites attribuées jusqu'à la cessation de son mandat social au sein de la Société.

d) Attribution de jetons de présence

Il est rappelé qu'au titre de son mandat d'administrateur, Alexis Peyroles a perçu 10 000 euros au titre des jetons de présence pour l'année 2018.

e) Absence d'autres avantages

Alexis Peyroles ne bénéficie d'aucun autre avantage.

4.4. Description des principes et critères de rémunérations du Directeur général délégué

La rémunération du Directeur général délégué d'OSE Immunotherapeutics est fixée par le Conseil d'administration.

a) Absence de rémunération fixe et variable

Monsieur Bernard Vanhove ne dispose d'aucune rémunération au titre de son mandat social.

Bernard Vanhove a signé suite à la fusion un avenant à son contrat de travail à durée indéterminée le 31 mai 2016 en qualité de Directeur en charge de la R&D et des collaborations scientifiques internationales de 135.000 euros annuel brut (pour 151,67 heures de travail mensuel). Il est prévu une rémunération variable jusqu'à trois mois de salaires en fonction de l'atteinte des objectifs. Bernard Vanhove a quitté la Société le 31 décembre 2018, entraînant le paiement de 156.272 €.

b) Absence de rémunération exceptionnelle

Outre sa rémunération au titre de son contrat de travail (cf a) ci-dessus), Bernard Vanhove ne dispose ni d'indemnité de départ ni d'indemnité de non concurrence.

c) Attribution de titre donnant accès au capital

En 2018, Bernard Vanhove s'est vu définitivement attribué 52.292 actions gratuites à l'issue de la période d'acquisition

d) Absence d'autres avantages

Bernard Vanhove ne perçoit pas de jetons de présence et ne bénéficie d'aucun autre avantage.

4.5. Proposition de la résolution à l'Assemblée Générale Mixte annuelle du 26 juin 2019 relative à la politique de rémunération

Il sera proposé à l'Assemblée Générale Mixte annuelle du 26 juin 2019, l'approbation des principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables aux dirigeants mandataires sociaux.

« L'Assemblée Générale, statuant aux conditions de quorum et de majorité requises pour les assemblées générales ordinaires, après avoir pris connaissance du rapport du Conseil d'administration sur la politique de rémunération des dirigeants mandataires sociaux établi en application de l'article L.225-37-2 du Code de commerce et joint au Rapport financier annuel 2018 de la Société, approuve les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables, en raison de leur mandat, aux dirigeants mandataires sociaux, tels que présentés dans ce rapport. »

4.6. Synthèse des rémunérations accordées aux dirigeants

Les différentes rémunérations octroyées aux mandataires sociaux sont détaillées au sein de la section 15.1 « Rémunération brute globale des membres du Conseil d'Administration et de la Direction Générale », sous forme de tableaux synthétiques.

Le Conseil d'administration

Annexe D – Table de concordance avec les informations requises dans le Rapport financier annuel

La table de concordance ci-après permet d'identifier, dans le présent document de référence, les informations qui constituent le Rapport financier annuel en application des articles L. 451-1-2 du Code monétaire et financier et 222-3 du Règlement général de l'AMF.

Informations requises par le rapport financier annuel	Paragraphe dans le présent document
Déclaration des personnes qui assument la responsabilité du rapport financier annuel	1.2
Comptes sociaux annuels	20.2
Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes sociaux annuels	20.2
Comptes consolidés	20.1
Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	20.1
Rapport de gestion	Annexe A
Rapport sur le gouvernement d'entreprise	Annexe D
Honoraires des commissaires aux comptes	2.1
Résultats de la Société au cours des cinq dernières années	Annexe B

Informations requises par le rapport de gestion annuel	Paragraphe dans le présent document
Exposé de la situation de la Société durant l'exercice écoulé (article L. 232-1 II)	Annexe A, 1.2
Événements importants survenus entre la date de clôture de l'exercice et la date d'établissement du rapport de gestion (article L. 232-1 II)	Annexe A, 1.3
Évolution prévisible de la situation de la Société (article L. 232-1 II)	Annexe A, 1.3
Mention des succursales existantes (article L. 232-1 II)	7.2
Activités en matière de recherche et de développement (article L. 232-1 II)	11
Analyse objective et exhaustive de l'évolution des affaires	Annexe A
Indicateurs clés de performance de nature financière et le cas échéant non financière	9
Description des principaux risques et incertitudes	4
Indication sur l'utilisation des instruments financiers (article L. 225-100-1 1° à 3° et 6°)	20 (3.9, note 13)
Principales caractéristiques des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière (article L.225-100-1 5°)	Annexe A, 8
Ajustements en cas d'émission de valeurs mobilières donnant accès au capital (article L. 228-99)	N/A
Mention des obligations de conservation d'actions imposées aux dirigeants mandataires sociaux jusqu'à la cessation de leurs fonctions par le Conseil d'administration lors de la décision d'attribution gratuite d'actions (article L. 225-197-1 II al. 4)	Annexe C, 4.3
Charges fiscalement non déductibles et charges réintégrées suite à un redressement fiscal (articles 223 quater et 223 quinquies du code général des impôts)	N/A
Identité des détenteurs direct ou indirect de plus du vingtième, dixième, trois vingtième, cinquième, quart, tiers, moitié, deux-tiers, dix-huit vingtième, dix-neuf-vingtième du capital ou des droits de vote (article L. 233-13)	18.1.1
Opérations de rachat d'actions (article L. 225-211 al.2)	N/A

Opérations sur titres réalisées par les dirigeants (article 223-26 du Règlement général de l'Autorité des marchés financiers)	14.2.2
Participation des salariés au capital de la Société (article L. 225-102)	17.2
Délais de paiement clients et fournisseurs (article L. 441-6-1 al. 1)	Annexe A