



Société anonyme au capital de 10.367.715 euros  
Siège social 49, boulevard du général Martial Valin – 75015 Paris  
410 910 095 R.C.S. Paris

DOCUMENT DE REFERENCE 2015

CONTENANT

LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL ET LE RAPPORT DE GESTION



Le présent document a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 29 avril 2016 conformément à l'article 212-13 de son règlement général. 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.

Des exemplaires du présent document de référence sont disponibles sans frais au siège social d'Onxeo, 49, boulevard du général Martial Valin – 75015 Paris ainsi que sur le site internet d'Onxeo : <http://www.onxeo.com> et sur le site internet de l'Autorité des marchés financiers : <http://www.amf-france.org>.

## SOMMAIRE

<b>1.</b>	<b>L'ESSENTIEL SUR LE GROUPE .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1</b>	<b>PROFIL ET STRATEGIE .....</b>	<b>8</b>
<b>1.2</b>	<b>ORGANES DE DIRECTION ET DE CONTROLE .....</b>	<b>10</b>
1.2.1	Conseil d'Administration.....	10
1.2.2	Gouvernance interne .....	11
1.2.3	Commissaires aux comptes.....	11
<b>1.3</b>	<b>CHIFFRES CLES .....</b>	<b>12</b>
<b>2.</b>	<b>ACTIVITE DE LA SOCIETE EN 2015.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1</b>	<b>FAITS MARQUANTS EN 2015.....</b>	<b>13</b>
2.1.1	Périmètre du Groupe .....	13
2.1.2	Evolution de l'activité et faits significatifs au cours de l'exercice.....	13
<b>2.2</b>	<b>EVENEMENTS POSTERIEURS A L'ARRETE DES COMPTES .....</b>	<b>18</b>
<b>2.3</b>	<b>EVOLUTION PREVISIBLE ET PERSPECTIVES D'AVENIR .....</b>	<b>20</b>
<b>2.4</b>	<b>INFORMATIONS SOCIALES ET ENVIRONNEMENTALES .....</b>	<b>20</b>
2.4.1	Informations sociales .....	21
2.4.2	Informations environnementales .....	31
2.4.3	Informations sociétales.....	34
<b>3.</b>	<b>RESULTATS ET FINANCEMENT .....</b>	<b>37</b>
<b>3.1</b>	<b>RESULTATS .....</b>	<b>37</b>
3.1.1	Présentation des comptes sociaux et affectation du résultat d'Onxeo .....	37
3.1.2	Présentation des comptes consolidés de la Société.....	39
<b>3.2</b>	<b>TRESORERIE ET FINANCEMENT .....</b>	<b>40</b>
<b>4.</b>	<b>DE LA RECHERCHE AU DEVELOPPEMENT.....</b>	<b>44</b>
<b>4.1</b>	<b>LA RECHERCHE &amp; DEVELOPPEMENT .....</b>	<b>44</b>
4.1.1	Principes et organisation .....	44
4.1.2	Cadre réglementaire .....	44
4.1.3	Projets en Recherche & Développement.....	47
4.1.4	Propriété intellectuelle, brevets et licences .....	47
<b>4.2</b>	<b>PRODUITS ET MARCHES.....</b>	<b>51</b>
4.2.1	Les médicaments orphelins en oncologie.....	51
4.2.1.1	Beleodaq® (belinostat) et le marché du lymphome à cellules T périphérique en rechute ou réfractaire.....	51
4.2.1.2	Livataq® (Doxorubicine Transdrug™) et le marché du carcinome hépatocellulaire .....	55
4.2.1.3	Validive® (clonidine Lauriad®) et le marché de la mucite orale .....	59

4.2.1.4	AsiDNA et la technologie agoniste de la réparation de l'ADN (siDNA) .....	63
4.2.2	Les autres produits.....	65
4.2.2.1	Loramyc® / Oravig® et la candidose oropharyngée.....	65
4.2.2.2	Sitavig® (acyclovir Lauriad®) et le marché de l'herpès labial.....	67
<b>5.</b>	<b>GOVERNEMENT D'ENTREPRISE .....</b>	<b>69</b>
<b>5.1</b>	<b>LE CONSEIL D'ADMINISTRATION .....</b>	<b>69</b>
5.1.1	Composition et activités du Conseil.....	70
5.1.1.1	Composition et mission du Conseil d'administration.....	70
5.1.1.2	Organisation et compte rendu de l'activité du Conseil au cours de l'exercice 2015 .....	71
5.1.1.3	Evaluation du Conseil d'administration .....	76
5.1.2	Informations sur les administrateurs.....	77
5.1.2.1	Mandats sociaux.....	77
5.1.2.2	Conflits d'intérêts .....	86
5.1.2.3	Indépendance.....	86
5.1.2.4	Rémunération des administrateurs.....	87
5.1.2.5	Accords avec les principaux actionnaires, clients ou fournisseurs.....	88
5.1.2.6	Restrictions acceptées par les mandataires sociaux de la Société quant à la cession de leur participation .....	88
5.1.2.7	Informations sur les contrats de services liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à la Société ou à l'une de ses filiales.....	88
<b>5.2</b>	<b>LA DIRECTION GENERALE .....</b>	<b>89</b>
5.2.1	Limitations apportées par le Conseil aux pouvoirs du Directeur général et des Directeurs généraux délégués .....	89
5.2.2	Rémunération des membres de la direction générale .....	89
<b>5.3</b>	<b>INTERET DES DIRIGEANTS ET MANDATAIRES SOCIAUX DANS LE CAPITAL DE LA SOCIETE .....</b>	<b>97</b>
<b>5.4</b>	<b>OPERATIONS EFFECTUEES PAR LES DIRIGEANTS SUR LES TITRES DE LA SOCIETE .....</b>	<b>98</b>
<b>5.5</b>	<b>LE CONTROLE INTERNE .....</b>	<b>98</b>
5.5.1	Composantes du dispositif de gestion des risques.....	98
5.5.1.1	Définition et objectifs.....	98
5.5.1.2	Cadre organisationnel .....	98
5.5.1.3	Processus de gestion des risques : identification et analyse des principaux risques.....	99
5.5.1.4	Facteurs de risques.....	99
5.5.1.5	Assurance et couverture des risques .....	107
5.5.1.6	Pilotage du dispositif de gestion des risques .....	108
5.5.1.7	Articulation entre la gestion des risques et le contrôle interne .....	108
5.5.2	Principes généraux de contrôle interne.....	109

5.5.2.1	Le contrôle interne : définition et objectifs.....	109
5.5.2.2	Cadre de référence utilisé par le Groupe .....	109
5.5.2.3	Les composantes du contrôle interne .....	109
5.5.2.4	Procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.....	111
5.5.2.5	Acteurs de la gestion des risques et des procédures de contrôle interne .....	112
5.5.3	Principales évolutions .....	113
<b>5.6</b>	<b>RAPPORT DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LE RAPPORT DU PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION DE LA SOCIETE ONXEO .....</b>	<b>114</b>
<b>6.</b>	<b>ETATS FINANCIERS D'ONXEO .....</b>	<b>116</b>
<b>6.1</b>	<b>COMPTES CONSOLIDES.....</b>	<b>118</b>
<b>6.2</b>	<b>RAPPORTS DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES CONSOLIDES .....</b>	<b>152</b>
<b>6.3</b>	<b>COMPTES ANNUELS.....</b>	<b>154</b>
<b>6.4</b>	<b>RAPPORTS DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES COMPTES ANNUELS .....</b>	<b>187</b>
<b>6.5</b>	<b>AUTRES INFORMATIONS FINANCIERES.....</b>	<b>189</b>
<b>6.6</b>	<b>RAPPORT SPECIAL DES COMMISSAIRES AUX COMPTES SUR LES CONVENTIONS ET ENGAGEMENTS REGLEMENTES.....</b>	<b>190</b>
<b>6.7</b>	<b>RAPPORT DE L'ORGANISME TIERS INDEPENDANT SUR LES INFORMATIONS SOCIALES, ENVIRONNEMENTALES ET SOCIETALES CONSOLIDEES FIGURANT DANS LE RAPPORT DE GESTION .....</b>	<b>192</b>
<b>7.</b>	<b>INFORMATIONS ECONOMIQUES ET JURIDIQUES COMPLEMENTAIRES .....</b>	<b>196</b>
<b>7.1</b>	<b>LE CAPITAL ET LA BOURSE .....</b>	<b>196</b>
7.1.1	Onxeo et ses actionnaires.....	196
7.1.2	Le capital d'Onxeo.....	197
7.1.3	Evolution du titre et autres informations concernant le capital .....	197
<b>7.2</b>	<b>INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES SUR LE GROUPE.....</b>	<b>199</b>
7.2.1	Historique.....	199
7.2.2	Renseignements juridiques sur la Société .....	201
7.2.2.1	Renseignements généraux .....	201
7.2.2.2	Contrats importants .....	206
7.2.2.3	Informations complémentaires sur le capital .....	210
7.2.2.4	Information complémentaire sur le contrôle des comptes .....	223
<b>8.</b>	<b>PERSONNES RESPONSABLES .....</b>	<b>225</b>
<b>8.1</b>	<b>PERSONNE RESPONSABLE DU DOCUMENT DE REFERENCE .....</b>	<b>225</b>
<b>8.2</b>	<b>ATTESTATION DE LA PERSONNE RESPONSABLE .....</b>	<b>225</b>
<b>8.3</b>	<b>PERSONNE RESPONSABLE DE L'INFORMATION FINANCIERE .....</b>	<b>226</b>
<b>9.</b>	<b>TABLE DE CONCORDANCE AVEC LES INFORMATIONS REQUISES DANS LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL.....</b>	<b>227</b>
<b>10.</b>	<b>TABLE DE CONCORDANCE DU DOCUMENT DE REFERENCE .....</b>	<b>229</b>
<b>11.</b>	<b>TABLE DE CONCORDANCE AVEC LE DECRET « RSE ».....</b>	<b>233</b>

<b>12. GLOSSAIRE.....</b>	<b>236</b>
---------------------------	------------

**Le présent document de référence inclut le rapport financier annuel de l'exercice 2015 dont les éléments constitutifs sont indiqués à la page 116 du présent document de référence.**

## Note

Dans le présent document de référence, et sauf indication contraire :

- Le terme « **Document de Référence** » désigne le présent document de référence ;
- Les termes la « **Société** » ou « **Onxeo** » désignent la société Onxeo dont le siège social est situé 49, boulevard du Général Martial Valin, 75015 Paris, France, immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 410 910 095 ;
- Le terme le « **Groupe** » désigne le groupe de sociétés constitué par la Société et ses filiales.

Un glossaire définissant certains termes utilisés dans le Document de Référence figure au chapitre 12.

## Avertissement

### *Informations sur le marché et la concurrence*

Le Document de Référence contient, notamment au chapitre 2 « Activités de la Société en 2015 », des informations relatives aux marchés du Groupe et à sa position concurrentielle. Ces informations proviennent notamment d'études réalisées par des sources extérieures. Les informations publiquement disponibles, que la Société considère comme fiables, n'ont pas été vérifiées par un expert indépendant, et la Société ne peut garantir qu'un tiers utilisant des méthodes différentes pour réunir, analyser ou calculer des données sur ces marchés obtiendrait les mêmes résultats.

### *Informations prospectives*

Le Document de Référence contient des indications sur les perspectives et axes de développement du Groupe. Ces indications sont parfois identifiées par l'utilisation du futur, du conditionnel ou 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. Ces informations ne sont pas des données historiques et ne doivent pas être interprétées comme des garanties que les faits et données énoncés se produiront. Ces informations sont fondées sur des données, hypothèses et estimations considérées comme raisonnables par la Société. Elles sont susceptibles d'évoluer ou d'être modifiées en raison des incertitudes liées notamment à l'environnement économique, financier, concurrentiel et réglementaire. Ces informations sont mentionnées dans différents chapitres du Document de Référence et contiennent des données relatives aux intentions, estimations et objectifs du Groupe concernant, notamment, le marché dans lequel il évolue, sa stratégie, sa croissance, ses résultats, sa situation financière, sa trésorerie et ses prévisions. Les informations prospectives mentionnées dans le Document de Référence sont données uniquement à la date du Document de Référence. Le Groupe opère dans un environnement concurrentiel et en constante évolution. Il ne peut donc anticiper tous les risques, incertitudes ou autres facteurs susceptibles d'affecter son activité, leur impact potentiel sur son activité ou encore dans quelle mesure la matérialisation d'un risque ou d'une combinaison de risques pourrait avoir des résultats significativement différents de ceux mentionnés dans toute information prospective, étant rappelé qu'aucune de ces informations prospectives ne constitue une garantie de résultats réels.

### *Facteurs de risques*

Les investisseurs sont invités à lire attentivement les facteurs de risques décrits à la section 5.5.1.4 « Facteurs de Risques » du 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 défavorable significatif sur les activités, la

situation financière, les résultats ou les perspectives du Groupe. En outre, d'autres risques, non encore identifiés ou considérés comme non significatifs par la Société, à la date du Document de Référence, pourraient également avoir un effet défavorable significatif.

## 1. L'ESSENTIEL SUR LE GROUPE

### 1.1 Profil et stratégie

Onxeo est une société de biotechnologie spécialisée dans le développement de médicaments innovants pour le traitement des maladies orphelines, notamment en oncologie, un des segments les plus dynamiques du domaine pharmaceutique pour lequel il existe un besoin thérapeutique fort.

Le Groupe a vocation à devenir un acteur international majeur dans le domaine des cancers rares. La stratégie de croissance du Groupe repose sur le développement de médicaments innovants, basé sur des mécanismes d'actions et des technologies de rupture, pour faire la différence dans le traitement des pathologies orphelines en oncologie et améliorer de manière importante les conditions de vie des patients atteints de cancers rares et sévères.

Le déploiement de cette stratégie inclue entre autres des opérations de croissance externe (M&A), qui permettent d'accélérer la croissance et d'élargir le portefeuille-produits du Groupe. Ce dernier a ainsi acquis en 2014 la société Topotarget, une société biopharmaceutique danoise basée à Copenhague, spécialisée dans le développement de produits en oncologie, et propriétaire de Beleodaq®, un inhibiteur pan-HDAC. Le Groupe a également réalisé en 2016 l'acquisition de la société DNA Therapeutics, et au travers elle, d'une nouvelle classe de médicaments issus d'une technologie révolutionnaire d'inhibition du mécanisme de réparation de l'ADN dans les cellules cancéreuses.

L'acquisition de ce nouveau produit « *first-in-class* » nommé AsiDNA, tout comme celle de Beleodaq® en 2014, permet au Groupe de renforcer son portefeuille de produits ; de se positionner sur un nouveau domaine à l'avant-garde du progrès scientifique et clinique en oncologie, celui de la réparation de l'ADN ; et d'augmenter sa reconnaissance scientifique et, in fine, son attractivité sur le marché international.

Pour mettre en œuvre sa stratégie, le Groupe s'appuie sur des actifs solides et des compétences distinctives qui forment le socle de sa croissance future :

- Des produits issus de technologies extrêmement prometteuses et diversifiées, avec une répartition équilibrée entre produits commercialisés générateurs de revenus, programmes cliniques avancés et activités précliniques. Utilisés en monothérapie ou en combinaison avec d'autres anticancéreux, ces programmes offrent des perspectives de développement clinique dans plusieurs indications ;
- Une équipe scientifique européenne hautement expérimentée, partagée entre Paris et Copenhague, qui a su mener à plusieurs reprises des programmes cliniques jusqu'à l'enregistrement, en Europe et aux Etats-Unis. Ces équipes sont emmenées par une équipe de direction et un Conseil d'administration de haut-niveau, au profil et à l'expérience internationale ;
- Une envergure internationale, avec des études cliniques menées en Europe et aux Etats-Unis, des partenaires commerciaux respectés dans le monde pharmaceutiques, des liens avec les leaders d'opinion académiques et scientifiques en Europe et aux Etats-Unis

Le Groupe a par ailleurs développé et enregistré avec succès trois médicaments en Europe et aux Etats-Unis, démontrant ainsi le savoir-faire de ses équipes.

Visant le domaine des médicaments orphelins en oncologie, le Groupe s'adresse à un marché particulièrement attractif, regroupant des pathologies pour lesquelles il existe des besoins importants sur le plan médical.



Le statut de « médicament orphelin » est lié au nombre de cas touchés par une pathologie, soit environ 200 000 cas pour les Etats-Unis<sup>1</sup> et 250 000 cas en Europe<sup>2</sup>.

Les marchés des médicaments orphelins et des médicaments en oncologie représentent aujourd'hui les segments les plus dynamiques du domaine pharmaceutique, en raison des besoins médicaux croissants. A ce jour, 7 000 maladies rares ou orphelines sont identifiées dont moins de 5 % seulement bénéficient d'un traitement : il est donc nécessaire de renforcer le développement de médicaments orphelins pour répondre aux besoins des malades en quête de solutions médicales<sup>3</sup>.

Le taux de croissance du marché de l'oncologie au niveau mondial s'est établi en 2014 à un peu plus de 12%, alors que le marché pharmaceutique global augmentait d'environ 9%<sup>4</sup>. Ce marché est estimé fin 2014 à 74 milliards de dollars et va continuer à progresser de manière dynamique. De son côté le marché des médicaments orphelins devrait croître de près de 12% par an, pour atteindre 178 milliards de dollars en 2020<sup>3</sup>. Il est estimé que parmi les 20 médicaments les plus vendus en 2020 pour le traitement des pathologies orphelines, 15 d'entre eux seront des médicaments orphelins en oncologie<sup>3</sup>. Cette tendance de marché est aussi le résultat des mesures attractives mises en place par les autorités de santé pour favoriser le développement de nouveaux médicaments dans ce domaine :

- un développement clinique optimisé en termes de temps et de coûts, permettant un enregistrement plus rapide,
- des mesures de prix et de remboursement plus favorables,
- et une protection supplémentaire avec une exclusivité commerciale après l'autorisation de mise sur le marché (« **AMM** ») de 7 ans aux Etats-Unis et de 10 ans en Europe.

Enfin, pour accompagner le développement puis la commercialisation de ses produits, le Groupe a choisi une stratégie sélective de partenariat, passant par des accords de co-développement pour ses produits en phase clinique ou de licence pour la commercialisation de ses produits enregistrés. A moyen ou long terme, le Groupe pourrait également commercialiser directement ses médicaments orphelins sur certains territoires afin de bénéficier de la totalité de la marge dégagée par ces produits à haute valeur ajoutée et dont le profil de rentabilité est favorable.

---

<sup>1</sup> Source :

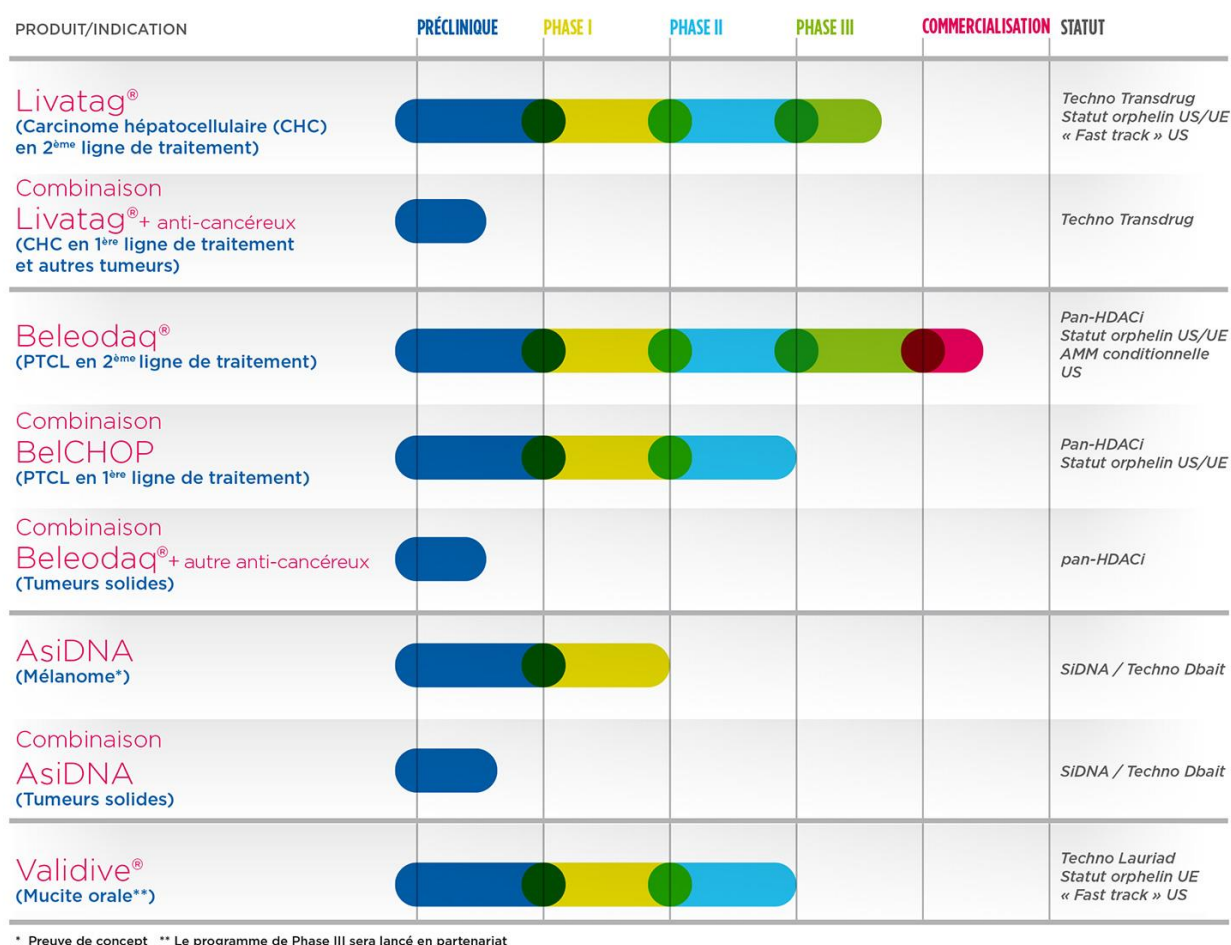
<http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/default.htm>

<sup>2</sup> Source : <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>

<sup>3</sup> Source: Evaluate Pharma, Orphan Drug Report 2015

<sup>4</sup> Source: IMS Health Midas, décembre 2014

Le portefeuille de produits orphelins en oncologie du Groupe est composé de 4 produits (Livatag<sup>®</sup>, Beleodaq<sup>®</sup>, AsiDNA et Validive<sup>®</sup>) allant du stade préclinique aux phases les plus avancées du développement clinique, comme détaillé dans le graphique ci-dessous :



Des informations détaillées sur chaque produit sont données au paragraphe 4.2.1 du Document de Référence.

## 1.2 Organes de direction et de contrôle

### 1.2.1 Conseil d'Administration

Joseph Zakrzewski  
*Président du Conseil d'Administration et administrateur indépendant*

Judith Greciet  
*Directeur général*

*Administrateurs indépendants :*

Russell Greig

Danièle Guyot-Caparros

Thomas Hofstaetter  
David H. Solomon  
Jean-Pierre Kinet  
Jean-Pierre Bizzari

*Administrateur représentant d'actionnaires :*  
Financière de la Montagne, représentée par Nicolas Trebouta

## **1.2.2 Gouvernance interne**

### **Comité Exécutif**

Le Comité Exécutif élabore la stratégie, les grandes orientations et les scénarii de croissance de la Société en lien avec le Conseil d'Administration. Il définit les allocations de ressources et de moyens permettant la mise en œuvre de ces décisions. Il revoit dans ce cadre de manière systématique les plans de développement des programmes de R&D ainsi que leur état d'avancement et procède aux arbitrages nécessaires sur la base des recommandations du comité opérationnel (voir ci-après). Il définit enfin la politique de la Société en matière de ressources humaines. Il se réunit une fois par semaine pour assurer un pilotage collectif et transversal de l'entreprise.

### **Comité Opérationnel**

Composé des Directions Opérationnelles R&D et du Coordinateur de Projets, ainsi que des membres ad hoc des équipes Projet, il décline la stratégie opérationnelle, revoit et valide systématiquement l'avancement des projets et anime les équipes. Il valide les décisions opérationnelles impactant les projets et fait part de ses recommandations au Comité Exécutif sur les décisions d'ordre stratégique. Un focus spécifique est accordé au respect des objectifs, de la qualité et des calendriers de développement. Le comité opérationnel se réunit une fois par semaine.

### **Comité des Risques**

Il met à jour la cartographie des risques et suit les plans d'action avec les départements impactés.

## **1.2.3 Commissaires aux comptes**

### **Grant Thornton**

Membre français de Grant Thornton International  
100, rue de Courcelles, 75017 Paris  
Représenté par Monsieur Jean-Pierre Colle, membre de la compagnie des commissaires aux comptes de Paris.

### **Ernst & Young Audit**

Tour Ernst & Young, Faubourg de l'Arche,  
1/2 place des saisons, 92400 Courbevoie  
Représenté par Madame Béatrice Delaunay, membre de la compagnie des commissaires aux comptes de Versailles.

### 1.3 Chiffres clés

Le tableau ci-dessous présente une sélection de données financières extraites des comptes consolidés de la Société établis selon les normes IFRS pour chacun des exercices clos au 31 décembre 2013, 31 décembre 2014 et au 31 décembre 2015.

Les chiffres clés présentés ci-dessous sont commentés au chapitre 3 et doivent être lues en relation avec le chapitre 6 du Document de Référence.

	31-déc-15	31-déc-14	31-déc-13
<i>en milliers d'euros</i>			
<b>Chiffre d'affaires</b>	<b>3 481</b>	<b>22 081</b>	<b>1 467</b>
<i>dont CA non récurrent lié aux accords de licence</i>	749	20 455	530
Charges d'exploitation	-25 657	-22 697	-16 888
<i>dont charges d'exploitation monétaires récurrentes (1)</i>	-23 670	-20 564	-16 389
<i>dont charges d'exploitation non monétaires (1)</i>	-1 987	-2 133	-499
Autres produits et charges opérationnels (non courants)	-189	-4938	-28
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>-22 365</b>	<b>-5 554</b>	<b>-15 450</b>
Résultat financier	602	5	126
Impôt	2 353	-2 150	0
<b>Résultat net</b>	<b>-19 409</b>	<b>-7 699</b>	<b>-15 324</b>
Résultat net par action	-0,48	-0,19	-0,74
<b>Bilan</b>			
<b>Trésorerie</b>	<b>33 793</b>	<b>57 227</b>	<b>11 329</b>
Autres actifs courants	7 904	5 720	5 103
Actifs non courants	87 539	89 052	1 300
Capitaux propres	102 798	121 971	7 888
Dettes	26 438	30 028	9 844
<b>Trésorerie</b>			
Capacité d'autofinancement	-20 075	-5 897	-15 148
Variation du besoin en fonds de roulement	-3 042	-1 826	1 056
Flux nets de trésorerie générés par l'activité	-23 116	-7 723	-14 092
Flux nets de trésorerie liés aux opérations d'investissement	-235	0	-43
Flux nets de trésorerie liés aux opérations de financement	53	53 643	10 912
Autres flux de trésorerie	-136	-22	49
<b>Variation de la trésorerie nette</b>	<b>-23 434</b>	<b>45 898</b>	<b>-3 174</b>
<i>(1) Les charges d'exploitation monétaires/non monétaires ne sont pas des mesures comptables définies par les IFRS</i>			

## 2. ACTIVITE DE LA SOCIETE EN 2015

Ce chapitre est extrait du Rapport de gestion arrêté par le Conseil d'administration du 26 février 2016 et a été complété des événements survenus après cette date.

### 2.1 Faits marquants en 2015

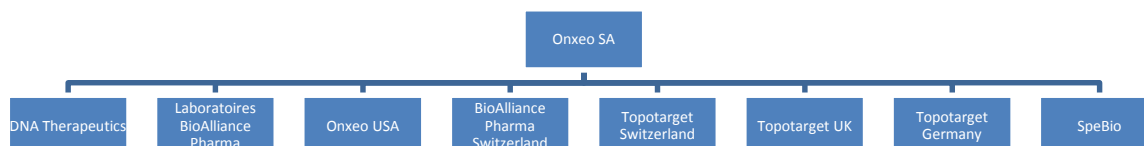
Onxeo est une société spécialisée dans le développement de médicaments visant des pathologies orphelines en oncologie. Pour mémoire, le Groupe est issu de la fusion en juin 2014 de BioAlliance Pharma, société française d'innovation basée à Paris, avec Topotarget, société biopharmaceutique danoise basée à Copenhague. Onxeo est cotée sur les marchés Euronext Paris et Nasdaq de Copenhague.

#### 2.1.1 Périmètre du Groupe

A la date du Document de Référence, le Groupe comprend la société Onxeo SA qui concentre l'essentiel de l'activité à Paris et dans son établissement secondaire à Copenhague, et ses filiales dont la plupart ont une activité limitée :

1. DNA Therapeutics, société par actions simplifiée, immatriculée en France et détenue à 100% ;
2. Laboratoires BioAlliance Pharma, société par actions simplifiée, immatriculée en France et détenue à 100% ;
3. Onxeo USA, Inc., société immatriculée aux Etats-Unis et détenue à 100% ;
4. BioAlliance Pharma Switzerland, société immatriculée en Suisse et détenue à 100% ;
5. Topotarget Switzerland, société immatriculée en Suisse et détenue à 100% ;
6. Topotarget UK, société immatriculée au Royaume-Uni et détenue à 100% ;
7. Topotarget Germany, société immatriculée en Allemagne et détenue à 100% ;
8. SpeBio, société immatriculée aux Pays-Bas et détenue à 50%.

L'organigramme du Groupe est présenté ci-dessous :



#### 2.1.2 Evolution de l'activité et faits significatifs au cours de l'exercice

Le Groupe a vocation à devenir un acteur international majeur dans le domaine des cancers orphelins ou cancers rares. La stratégie de croissance du Groupe repose sur le développement de médicaments innovants, basé sur des mécanismes d'actions et des technologies de rupture, pour faire la différence dans le traitement des pathologies orphelines en oncologie et améliorer considérablement les conditions de vie des patients atteints de cancers rares et sévères.

Dans ce cadre, les trois programmes phares du Groupe, Beleodaq®, Livatag® et Validive® ont avancé de manière significative grâce à ses équipes qui ont par ailleurs réalisé début 2016 l'acquisition de DNA Therapeutics :

- Publication des résultats de phase I positifs de Beleodaq® (belinostat) en association avec le protocole standard CHOP<sup>5</sup>, menée en collaboration avec par le partenaire américain Spectrum Pharmaceuticals.
- Progression de l'essai de phase III « ReLive » de Livatag® (doxorubicine Transdrug™) dans le cancer primitif du foie, en ligne avec le calendrier de développement clinique et dépôt d'une nouvelle demande de brevet reposant sur une composition spécifique des nanoparticules de Livatag®.
- Lancement d'un ambitieux programme de recherche pour évaluer l'intérêt de Beleodaq® et Livatag® dans de nouvelles combinaisons thérapeutiques, afin de positionner ces produits soit en première ligne de traitement dans leurs indications actuelles, soit dans différentes indications en oncologie permettant ainsi d'optimiser leur potentiel.
- Présentation des résultats finaux positifs de l'étude de Phase II Validive® dans le traitement de la mucite orale sévère dans le cadre de plusieurs congrès internationaux. La poursuite du développement clinique de Validive® sera menée dans le cadre d'un partenariat.

Les principales avancées opérationnelles et les changements organisationnels du Groupe au cours de l'exercice sont détaillés ci-après.

#### **A. Avancées du portefeuille de produits orphelins en oncologie**

##### **➤ Publication des résultats de phase I positifs de Beleodaq® (belinostat) en association avec le protocole de chimiothérapie CHOP (étude BelCHOP) dans le cadre du congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH).**

Beleodaq® a obtenu une AMM conditionnelle par la Food and Drug Administration (FDA) en juillet 2014, pour le traitement de 2ème ligne du lymphome à cellules-T périphérique (Peripheral T-Cell Lymphoma, PTCL), une forme rare de cancer du sang, en rechute ou réfractaire. Cette autorisation a été accordée sur la base des résultats de l'étude clinique pivot de Phase IIb (étude BELIEF, voir ci-après), sous réserve qu'une étude de Phase III vienne confirmer ces résultats. Le produit est commercialisé aux Etats-Unis par Spectrum Pharmaceuticals, Inc., également en charge du co-développement du produit.

Le Groupe et son partenaire Spectrum Pharmaceutical ont décidé de poursuivre le développement de belinostat en association avec le protocole de chimiothérapie « CHOP », l'actuel traitement de référence du PTCL. Dans ce cadre, une étude ouverte et randomisée de phase I (l'étude Bel-CHOP) a été menée sur 23 patients atteints de PTCL nouvellement diagnostiqués pour déterminer la dose optimale et le profil de tolérance de la combinaison thérapeutique. Les principaux résultats sont les suivants :

- Les deux traitements ont été administrés aux doses thérapeutiques autorisées, sans aucun effet indésirable nouveau ou imprévisible, ce qui a permis d'établir un bon profil de tolérance de la combinaison thérapeutique Bel-CHOP.
- Par ailleurs, un taux de réponse objective de 86% sur 21 patients évaluable a pu être observé, dont une grande majorité (67%) de réponses complètes et 19% de réponses partielles. Ces résultats sont à comparer avec un taux de réponses complètes d'environ 50% pour la combinaison CHOP.

Les résultats positifs de cette étude ont été présentés en session plénière par le Dr. Patrick Johnston, Professeur de médecine à la Mayo Clinic de Rochester (USA), lors du congrès annuel l'American Society of Hematology (ASH).

---

<sup>5</sup> Le protocole CHOP est une polychimiothérapie recommandée pour le traitement des lymphomes et qui se compose en général des médicaments suivants : cyclophosphamide, hydroxydaunomycine (doxorubicine), vincristine (Oncovin®) et prednisolone (stéroïde).

➤ **Publication de nombreux abstracts et articles sur belinostat lors de congrès internationaux et dans des revues scientifiques de renom.**

Les données de l'étude clinique pivot de phase II BELIEF (PXD101-CLN-19) montrant des résultats positifs de Beleodaq® en monothérapie, dont une réponse complète et durable dans le traitement en 2ème ligne du lymphome à cellules T périphérique (Peripheral T-Cell Lymphoma, PTCL), ont été publiés en juin 2015 dans le Journal of Clinical Oncology, l'une des revues spécialisées oncologie les plus reconnues<sup>6</sup>.

Par ailleurs, les résultats de plusieurs études menées sur belinostat dans différentes indications de cancers orphelins ont permis de générer des données précliniques et cliniques pertinentes et robustes sur le profil du produit, administré seul ou en association avec d'autres chimiothérapies. Ces études ont fait l'objet de présentations sous forme d'abstract ou de poster<sup>7</sup> lors des congrès annuels de l'ACR (American Association for Cancer Research) en avril 2015 à Philadelphie, et de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) fin mai 2015 à Chicago<sup>8</sup>.

➤ **Livatag® (doxorubicine Transdrug™) : progression de l'essai clinique de phase III dans le cancer primitif du foie (étude ReLive), avec des résultats préliminaires prévus mi-2017**

Le Groupe a poursuivi activement en 2015 le recrutement et l'extension géographique de l'essai international de phase III « ReLive ». Cet essai vise à démontrer l'efficacité de Livatag® sur la survie chez près de 400 patients atteints de carcinome hépatocellulaire après échec ou intolérance au sorafenib. Il est mené dans 13 pays : 8 pays européens (France, Allemagne, Espagne, Italie, Russie, Hongrie, Autriche, Belgique), les Etats-Unis, et depuis 2015, 4 pays de la région Moyen Orient - Afrique du Nord (Liban, Egypte, Royaume d'Arabie Saoudite et Turquie). L'ouverture de ces 4 nouveaux pays vise à optimiser le taux de recrutement des patients dans l'essai.

Fin 2015, 53 centres investigateurs étaient actifs et plus de 60% des patients étaient traités dans l'essai. Le Groupe prévoit d'ouvrir 10 à 15 centres supplémentaires en 2016. A la date du Document de Référence, le taux de recrutement est supérieur à 65%. Ce taux de recrutement est en ligne avec le calendrier de développement de l'étude ; les résultats préliminaires sont attendus mi-2017. La publication des résultats préliminaires de l'étude dépendent de l'atteinte d'un nombre précis de décès (285 décès). Pour tenir compte de cet élément aléatoire, la société a réévalué le délai nécessaire pour obtenir ces résultats préliminaires, annoncé à fin 2016-début 2017 dans le Document de Référence 2014.

Un comité d'experts européens indépendants (Data Safety Monitoring Board, DSMB), présidé par le Professeur Michel Beaugrand, suit l'essai ReLive en continu. Ce type de comité est habituellement mis en place dans les essais cliniques pivots de phase III afin d'assurer la sécurité des patients et de recommander d'éventuelles modifications du protocole en cas de suspicion d'effets inattendus. Comme prévu au protocole, le DSMB s'est réuni à deux reprises en 2015, ainsi qu'en avril 2016 et comme à chaque fois depuis le démarrage effectif de l'essai, a émis des recommandations positives à l'unanimité pour la poursuite de l'étude sans modification, ce qui confirme la bonne tolérance de Livatag®.

➤ **Renforcement de la protection industrielle de Livatag®**

Livatag® est actuellement protégé par 2 familles de brevets robustes ; l'une protégeant la première génération de nanoparticules de doxorubicine jusqu'en 2019, et une seconde couvrant le schéma d'administration jusqu'en 2031/2032, selon les territoires.

---

<sup>6</sup> Source : O'Connor et al. J. Clin. Onc. 33, 23 (2015)

<sup>7</sup> Source : Abstracts n° 114 et n°5480- AACR, Avril 2015

<sup>8</sup> Source : Abstracts n° 10516, n°e13581 et e18564 - ASCO, mai 2015

En 2015, le Groupe a déposé une demande de brevet supplémentaire reposant sur une composition spécifique des nanoparticules de Livatag®. Cette demande a été déposée aux États-Unis et en Europe et sera étendue à d'autres régions, dont plusieurs pays d'Asie, durant la procédure d'examen. S'il est délivré, ce brevet étendra la propriété industrielle et l'exclusivité commerciale de Livatag® sur le plan international jusqu'en 2036.

➤ **Lancement d'un programme de recherche ambitieux pour évaluer l'efficacité de Beleodaq® (belinostat) et Livatag® dans de nouvelles combinaisons thérapeutiques.**

Le Groupe a initié fin 2015 un programme de recherche préclinique visant à combiner belinostat et Livatag® avec d'autres types d'agents anticancéreux comme les cytotoxiques classiques, les thérapies ciblées et les nouveaux produits d'immunothérapies tels que les inhibiteurs de points de contrôle (en anglais, checkpoint inhibitors), classe thérapeutique particulièrement prometteuse en oncologie.

L'objectif de ce nouveau programme de recherche est d'identifier les synergies les plus prometteuses en terme d'efficacité et de tolérance, et ainsi d'étendre le potentiel des produits clés du Groupe en les positionnant en première ligne de traitement dans les indications actuellement ciblées par Livatag® et belinostat, et de viser de nouvelles indications afin de maximiser le potentiel de chaque programme.

La combinaison de traitements correspond à un paradigme en oncologie, visant à renforcer l'efficacité de traitements existants ou développement, en combinant leurs modes d'actions pour créer un effet synergiques. Cette approche est soutenue par de nombreuses publications dans la littérature scientifique. Des résultats ont déjà été obtenus par les équipes de R&D du Groupe, encore confirmés par les résultats positifs de l'étude Bel-CHOP.

Pour accélérer ce programme de recherche, le Groupe a mis en place trois collaborations avec des centres d'excellence et organisations spécialisées dans la recherche en oncologie :

- la première avec le Département de Recherche de l'Hôpital de la Croix Rousse et le Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon dirigé par le Professeur Philippe Merle, M.D., Ph.D., investigateur principal de l'étude ReLive et expert international du cancer primitif du foie. Elle portera sur l'identification des synergies potentielles entre Livatag® et belinostat, et les traitements actuellement utilisés ou en développement dans le traitement du CHC.
- La deuxième avec l'organisme de recherche CRO (Contrat Research Organization) Synovo GmbH, basée en Allemagne et spécialisée en immuno-oncologie. L'objectif de cette collaboration est d'explorer le potentiel de belinostat et Livatag® en association avec de nouveaux agents d'immunothérapie.
- La troisième avec le Centre pour la recherche médicale appliquée (CIMA) de l'Université de Navarre en Espagne, une institution à la pointe de la recherche européenne dédiée à médecine translationnelle, notamment en oncologie et hépatologie. Cette nouvelle collaboration s'appuiera sur les premières résultats obtenus avec le Département de Recherche de l'Hôpital de la Croix Rousse et Synovo, en s'attachant à identifier le mécanisme de réponse immunitaire induit par l'activité anti-tumorale des combinaisons de Livatag® et Beleodaq® avec les inhibiteurs de points de contrôle (*check point inhibitors*) anti-PD-1 et anti-CTLA-4 dans le CHC.

Une première série de données précliniques issues de ce programme devrait être obtenue dès le premier semestre 2016. Un développement chez l'homme pourrait ensuite être initié dans les 12 à 24 mois pour les combinaisons les plus prometteuses.

➤ **Validive® (clonidine Lauriad®) : Résultats finaux positifs de l'essai clinique de phase II dans la prévention et le traitement de la mucite orale sévère présentés dans le cadre de trois congrès internationaux (ASCO, MASCC/ISOO, ASTRO)**



L'étude clinique internationale de Phase II, randomisée, menée en double aveugle contre placebo, a comparé l'efficacité et la tolérance du comprimé mucoadhésif Validive® aux doses de 50 µg et 100 µg, administré une fois par jour, à celles d'un placebo dans la prévention de la mucite sévère orale induite par la radiothérapie et/ou chimiothérapie chez 183 patients souffrant d'un cancer ORL.

Les résultats, positifs, ont montré qu'une mucite orale sévère (grade 3 ou 4) apparaissait chez un nombre de patients moins élevé dans le groupe traité par Validive® et que les patients du groupe Validive® ayant développé une mucite orale sévère ont reçu une dose plus élevée de radiothérapie, montrant que Validive® permet l'administration de doses supérieures avant l'apparition de la mucite orale sévère. Validive® a également montré un profil très favorable en termes de tolérance.

Le Groupe a présenté courant 2015 les résultats complets positifs de cet essai clinique lors des congrès annuels de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO)<sup>9</sup> et de l'International Society of Oral Oncology (ISOO) ainsi que lors du symposium international de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), dédié aux soins de support en oncologie. Les très bonnes données d'observance et de tolérance de l'essai clinique ont, pour leur part, été présentées lors du congrès annuel de l'American Society of Radiotherapy Oncology (ASTRO)<sup>10</sup>.

Le Comité consultatif de l'étude, constitué d'experts reconnus sur le plan international, a conclu que ces données justifiaient la poursuite du programme de développement de Validive®. Afin de valider en amont le plan de développement prévu, le Groupe a sollicité courant 2015 l'avis préalable des agences réglementaires américaine et européenne (la Food and Drug Administration aux Etats-Unis et l'European Medicines Agency en Europe). Ces organismes ont reconnu l'intérêt de Validive® ainsi que ses bénéfices pour les patients, mais ont toutefois considéré que les futures étapes de développement requéraient la conduite de deux Phases III pour obtenir un éventuel enregistrement aux Etats-Unis. Au vu des délais et des coûts de développement supplémentaires que représente ce programme, la Société a estimé qu'il est dans le meilleur intérêt de ses actionnaires de mener ces programmes de phase III avec le soutien d'un partenaire. Le Groupe continuera en parallèle de promouvoir la valeur et la visibilité scientifique de Validive® au travers notamment de la participation à des congrès médicaux.

## **B. Autres produits dédiés aux partenariats**

Au cours de l'année 2015, le Groupe a continué en parallèle de valoriser ses produits non stratégiques Sitavig® et Loramyc®/Oravig®, au travers de nouveaux accords de partenariat :

- Signature en juillet 2015 d'un accord de licence avec la société pharmaceutique Bruno Farmaceutici pour la commercialisation de Labiriad® (acyclovir Lauriad®) en Italie. Le lancement du produit a débuté fin mars 2016.
- Signature en mars 2015 d'un accord de licence avec Dara BioSciences, pour la commercialisation d'Oravig® aux Etats-Unis et pouvant être étendu au Canada. La commercialisation aux Etats-Unis a débuté au cours du 4ème trimestre 2015. En décembre 2015, Dara a été acquis par Midatech Pharma PLC. Innocutis Holding LLC, avec lequel le Groupe avait signé un accord de licence pour la commercialisation de Sitavig® aux Etats-Unis et au Canada a été racheté par Cipher Pharmaceuticals, société canadienne dont la stratégie est de devenir leader aux Etats Unis en dermatologie, grâce notamment à Sitavig.
- Poursuite des accords en Asie et en Amérique Latine pour Loramyc® et Sitavig®, les partenaires locaux étant en charge des développements et de l'enregistrement nécessaire pour commercialiser les produits.

---

<sup>9</sup> Source : Giralt, J. et al. J Clin Oncol 33:5s, 2015 (suppl; abstract n° 6058)

<sup>10</sup> Source : Presentation n°1139 – ASTRO 2015

## C. Gouvernance

### ***Evolutions au sein du Conseil d'administration.***

M. Joseph Zakrzewski a rejoint en octobre 2015 le conseil d'administration d'Onxeo comme invité permanent, en vue d'être nommé administrateur et Président non-exécutif du Conseil d'administration début 2016. M. Zakrzewski bénéficie de plus de 25 ans d'expérience dans le secteur santé/biotech au niveau mondial. Il a notamment exercé plusieurs postes de direction dans des sociétés de biotechnologies aux Etats-Unis, ainsi que dans le domaine du capital risque.

M. Patrick Langlois, Président non-exécutif d'Onxeo au cours de l'année 2015, a démissionné du Conseil d'administration pour raisons personnelles le 22 janvier 2016 et a été remplacé dans ses fonctions par M. Joseph Zakrzewski.

Par ailleurs, l'assemblée générale des actionnaires du 6 avril 2016 a approuvé la nomination des Docteurs Jean-Pierre Kinet, Professeur à la Faculté de médecine d'Harvard, et Jean-Pierre Bizzari, expert international dans le domaine de l'oncologie, en tant qu'administrateur d'Onxeo. Tous deux sont des personnalités de premier plan dans le domaine du développement des médicaments et bénéficient de plus de 30 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique et des biotechnologies aux Etats-Unis. Messieurs Kinet et Bizzari avaient déjà rejoint le Conseil d'administration d'Onxeo fin janvier 2016 en tant qu'invités permanents.

### ***Evolutions au sein de l'équipe de direction d'Onxeo***

Afin d'appuyer la mise en œuvre de son plan de croissance stratégique et d'accompagner l'accélération de son développement, Onxeo a par ailleurs procédé début 2015 au renforcement de son équipe de direction avec la nomination de personnes clés aux postes de Directeur de la Recherche et du Développement (R&D), de Directeur des Ressources Humaines et de Directeur des Partenariats.

## **2.2 Evènements postérieurs à l'arrêté des comptes**

### **➤ Acquisition de DNA Therapeutics et d'une nouvelle classe de médicaments siDNA**

Le Groupe a annoncé le 25 mars 2016 la réalisation définitive de l'acquisition de la société DNA Therapeutics et à travers elle d'une technologie innovante portant sur les mécanismes de réparation de l'ADN des cellules tumorales (siDNA), pour un montant initial de 1,7 million d'euros en actions ordinaires d'Onxeo. Une rémunération additionnelle sera versée sous forme de paiement d'étapes, à savoir 1 million d'euros en actions, ou en numéraire à la discrétion d'Onxeo, lorsque le produit entrera en Phase II dans une indication sélectionnée. Il est également prévu le versement de royalties sur ventes en cas de commercialisation du produit, pour une valeur pouvant atteindre 25 millions d'euros par indication.

Aucune information pro forma n'a été renseignée dans le cadre de ce Document de Référence suite à l'acquisition, du fait de l'impact non-significatif de la société DNA Therapeutics dans les comptes du groupe.

Dans le cadre de l'acquisition, plusieurs actionnaires historiques de DNA Therapeutics ont accepté d'investir 1 million d'euros en numéraire en actions nouvelles chez Onxeo, sous la forme d'un placement privé réalisé auprès d'un cercle restreint d'investisseurs, montrant ainsi leur soutien à l'opération et leur conviction qu'Onxeo saura poursuivre le développement d'AsiDNA. Ces deux opérations se sont traduites par l'émission, respectivement, de 553.819 actions nouvelles au prix de 3,01 euros, et de 364.958 actions nouvelles au prix de 2,74 euros.

Cette acquisition renforce le portefeuille de produits orphelins en oncologie du Groupe et le positionne sur un nouveau domaine à l'avant-garde du progrès scientifique et clinique en oncologie, celui de la réparation de l'ADN. En effet, la technologie siDNA (*signal interfering DNA*) développé par DNA Therapeutics est agoniste de la réparation de l'ADN dans les cellules tumorales. Elle agit en amont des multiples voies de réparation de l'ADN, au niveau de la détection et de la signalisation des dommages, et brise le cycle de réparation de l'ADN sans que les tissus sains ne soient endommagés.

Un premier produit « *first-in-class* » issue de cette nouvelle classe de médicaments, anciennement connu sous le nom de DT01 et aujourd'hui nommé AsiDNA, a déjà fait la preuve de son bon profil de tolérance et de son innocuité par voie intra-tumorale et sous-cutanée, en combinaison à la radiothérapie, dans le cadre d'une phase I/IIa chez des patients atteints de mélanomes métastatiques<sup>11</sup>. Le Groupe envisage désormais de poursuivre le développement de ce médicament first-in-class par voie systémique en monothérapie ou en combinaison avec d'autres traitements dans divers types de tumeurs solides. Ce développement sera lancé après la première optimisation des procédés de fabrication.

Le Groupe est convaincu de l'important potentiel thérapeutique de la technologie siDNA et de l'innovation qu'elle représente pour les patients atteints de cancers rares. Celle-ci peut s'appliquer à un large spectre d'indications, que le Groupe sera en mesure d'évaluer soit par lui-même, soit en partenariat. Enfin, AsiDNA a le potentiel de générer de nombreux catalyseurs de croissance à court et à long terme, créant ainsi de la valeur pour la Société et ses actionnaires.

#### ➤ **Création d'une filiale aux Etats-Unis : Onxeo US**

Le Groupe a renforcé depuis plusieurs années ses activités aux Etats-Unis afin de renforcer sa visibilité et celle de ses programmes auprès des communautés médicale, pharmaceutique et de biotechnologie outre-Atlantique, ainsi qu'auprès des investisseurs américains.

En 2015, le deployment de cette stratégie américaine s'est accéléré avec l'entrée de M. Joe Zakrzewski au Conseil d'administration, devenu depuis janvier 2016 Président du Conseil d'administration. Le Conseil d'administration peut également compter sur l'expérience de ses 2 nouveaux membres, Messieurs Jean-Pierre Bizzari et Jean-Pierre Kinet (cf. supra).

L'ouverture d'une filiale américaine à New York, annoncée en mars 2016, marque une nouvelle étape dans la mise en œuvre de cette stratégie. Philippe Maitre prendra la direction de cette filiale en tant qu'Executive Vice President & Chief of U.S. Operations, avec pour objectif d'accélérer la croissance de l'entreprise grâce notamment au développement de relations étroites avec les communautés scientifique et financière aux Etats-Unis. M. Maitre bénéficie de plus de 35 années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique, dont près de 15 ans au sein d'entreprises américaines cotées.

#### ➤ **Information financière du 1er trimestre 2016**

Le groupe a publié le 28 avril 2016 son chiffre d'affaires pour le 1<sup>er</sup> trimestre 2016, qui s'élève à 782K€ contre 918 K€ au premier trimestre 2015, ainsi qu'une position de trésorerie consolidée de 24,4 millions d'euros.

---

<sup>11</sup> NCT01469455

## 2.3 Evolution prévisible et perspectives d'avenir

Le Groupe prévoit de poursuivre en 2016 sa stratégie de création de valeur fondée sur le développement de ses innovations thérapeutiques pour des maladies sévères et rares, notamment en oncologie et prévoit les principaux catalyseurs de croissance suivants :

- Beleodaq® (Belinostat) : préparation de l'extension de l'indication à la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du PTCL avec le partenaire américain, Spectrum Pharmaceuticals ; résultats des études précliniques de belinostat en combinaison avec d'autres agents anti-cancéreux pour évaluer le potentiel du produit dans de nouvelles indications.
- Livatag® (Doxorubicine Transdrug™) : Poursuite de la phase III de l'étude ReLive ; résultats des études précliniques de Livatag® en combinaison avec d'autres agents anti-cancéreux pour évaluer le potentiel du produit dans de nouvelles indications.
- AsiDNA : optimisation du manufacturing et préparation des programmes de développement clinique en combinaison et en monothérapie (phase I)
- Validive® (Clonidine Lauriad®) : Recherche active d'un partenaire pour initier la phase III

Onxeo estime que, compte tenu de ses activités actuelles, elle n'a pas de commentaires particuliers à formuler sur des 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 2015, jusqu'à la date du Document de Référence.

### *Principaux investissements pour l'avenir, politique de financement à venir*

Les principaux investissements du Groupe concerneront les dépenses de recherche et de développement. Avec une trésorerie de 33.792 milliers d'euros au 31 décembre 2015, le Groupe dispose d'une visibilité suffisante pour mener ses projets au cours de l'année 2016 et reverra régulièrement l'opportunité de consolider ses ressources financières au travers de la signature de nouveaux accords de licence ou par appel au marché.

## 2.4 Informations sociales et environnementales

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-102-1, R. 225-104 et R. 225-105 du Code de commerce, le Document de Référence inclut les informations relatives à la prise en compte des conséquences sociales, environnementales et sociétales de l'activité de la Société (le « **rapport Responsabilité Sociale et Environnementale** »).

Les informations contenues dans le présent rapport Responsabilité Sociale et Environnementale (RSE) d'Onxeo ont été élaborées sur la base de contributions internes du département Ressources Humaines et du département Qualité. L'ensemble s'effectue sous la coordination de la Direction Générale. La liste des indicateurs a été définie en s'appuyant sur le décret RSE.

Les informations publiées reflètent le souci de transparence de la Société et sa volonté de décrire objectivement ses actions les plus pertinentes – celles déjà engagées dans le passé ainsi que les nouvelles réalisations – qui témoignent de son engagement en matière de RSE. Le processus de collecte des informations et indicateurs RSE sera revu et optimisé chaque année.

La Société a porté son attention sur les rubriques suivantes du Décret, jugées pertinentes et significatives au regard de son cœur de métier et de ses enjeux actuels et futurs :

- Informations sociales : emploi, organisation du travail, relations sociales, santé et sécurité, formation
- Informations sociétales : relations avec les parties prenantes

- Informations environnementales : pollution et gestion des déchets

Sont ainsi exclues les rubriques suivantes du Décret RSE du 24 avril 2012 pour absence de pertinence ou informations jugées non significatives au vu des montants et intérêts en jeu :

- Rejets de gaz à effet de serre, adaptation au changement climatique : l'activité du Groupe n'est pas soumise aux enjeux d'émissions de gaz à effet de serre et ses sites ne sont pas localisés dans des zones soumises à des contraintes climatiques fortes.
- Biodiversité : le Groupe n'est pas directement concernée sur les enjeux de protection de la biodiversité car les risques liés aux matières premières utilisées sont restreints. A titre d'exemple, conformément aux tests effectués, les deux produits enregistrés Loramyc® et Sitavig® n'ont pas été considérés comme représentant un risque pour l'environnement suite à leur utilisation chez les patients.
- Utilisation durable des ressources, consommation d'énergie, mesures prises pour améliorer l'efficacité énergétique et les recours aux énergies renouvelables, consommation d'eau et approvisionnement en eau en fonction des contraintes locales : la fabrication des produits étant sous-traitée, le Groupe ne dispose pas de site industriel ; les impacts sur ces thématiques sont donc associés à l'activité de deux laboratoires de R&D et de bureaux et sont en conséquence limités.
- Utilisation des sols : l'activité du Groupe n'est pas sujette à un impact spécifique à l'utilisation des sols.
- Impact visuel et sonore de l'activité en matière d'environnement : cet impact est limité, l'activité du Groupe n'engendrant pas de nuisance visuelle ni sonore. Les activités de R&D sont par ailleurs strictement encadrées de façon à n'avoir aucun rejet aqueux ou gazeux de produits dangereux (cf. § pollution et gestion des déchets).
- Impact territorial économique et social : En raison de la taille du Groupe et de son effectif restreint, l'impact en matière d'emploi et de développement régional ainsi que sur les populations riveraines et locales est non significatif.

**La période couverte** par les données collectées est l'année civile 2015. Afin de fournir des informations complémentaires sur l'évolution de l'activité du Groupe, les données de l'année 2014 sont également présentées.

**Le périmètre de consolidation** couvre la Société Onxeo et ses filiales au sens de l'article L.233-3 du code de commerce.

## **2.4.1 Informations sociales**

A l'exception de la section 2.4.1. A. (e) ci-dessous relative à l'établissement secondaire d'Onxeo situé au Danemark (cinq salariés au 31 décembre 2015), les présentes informations sociales portent uniquement sur l'établissement principal de la Société situé en France, les filiales de la Société n'employant aucun salarié et les salariés de DNA Therapeutics ne sont pas pris en compte dans les chiffres 2015, l'acquisition ayant été réalisée en 2016.

### **A. Emploi et rémunération**

#### **a) Politique de Ressources Humaines**

La politique de Ressources Humaines du Groupe veille à soutenir et à accompagner sa dynamique et sa stratégie.

Par ses actions, le département Ressources Humaines vise à créer les conditions nécessaires :

- A l'amélioration de la performance individuelle et collective ;
- Au développement de ses collaborateurs notamment en favorisant l'accès à la formation ;
- A la promotion d'une culture d'excellence managériale.

Le Groupe respecte toutes les exigences légales en matière d'information et de consultation des partenaires sociaux et maintient avec eux une concertation et un dialogue permanents.

La politique d'emploi du Groupe repose sur des critères objectifs et sur le mérite individuel. L'égalité professionnelle est ainsi accordée aux collaborateurs sans distinction de race, de couleur, de religion, de sexe, de handicap, de situation de famille, d'orientation sexuelle, d'âge et d'origine nationale ou ethnique.

### ***b) Effectif total au 31 décembre 2015 du Groupe***

Au 31 décembre 2015, l'effectif total en équivalent temps plein est de 47,4 salariés (44,4 CDI, 1 CDD et 2 apprenties). Il comprend 38,4 Cadres, 7 Non Cadres et 2 apprenties. Les filiales d'Onxeo n'emploient aucun salarié.

### ***Répartition de l'effectif par catégorie au 31 décembre 2015***

Le tableau ci-dessous détaille la répartition au sein du Groupe entre les hommes et les femmes par catégorie au 31 décembre 2015 :

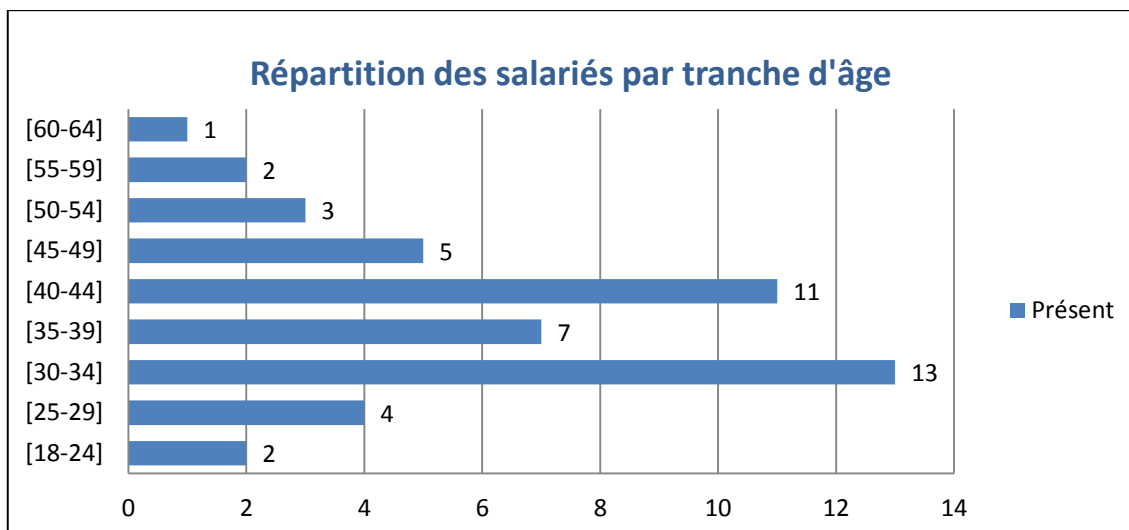
	Femmes	Hommes	Total
Cadres	25	13	38
Non Cadres	5	2	7
Apprentis	2	0	2
Dirigeant	1	0	1
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>15</b>	<b>48</b>

	Femmes	Hommes	Total
CDD	1	0	1
CDI	29	15	44
Dirigeant	1	0	1
Apprentis	2	0	2
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>15</b>	<b>48</b>

### ***Répartition de l'effectif par âge (hommes et femmes confondus) au 31 décembre 2015***

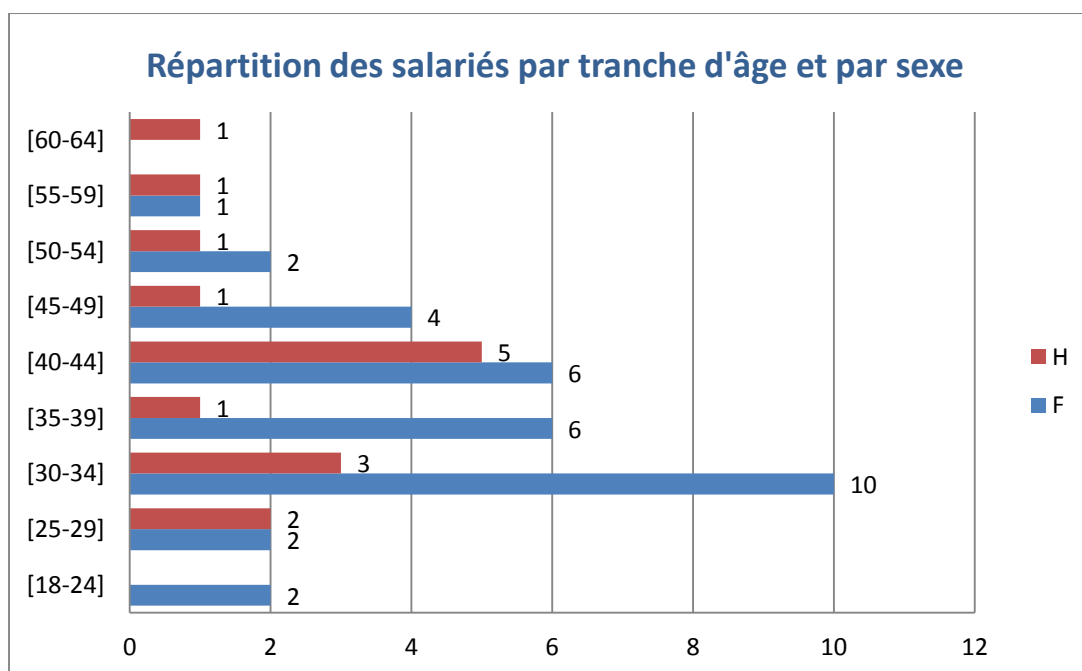
Au 31 décembre 2015, la moyenne d'âge est de 38 ans (33 ans pour les femmes, 40 ans pour les hommes).

Le tableau ci-dessous détaille la répartition au sein du Groupe par âge au 31 décembre 2015 :



### **Répartition de l'effectif par âge et par sexe au 31 décembre 2015**

Le tableau ci-dessous détaille la répartition au sein du Groupe entre les hommes et les femmes par tranche d'âge au 31 décembre 2015 :



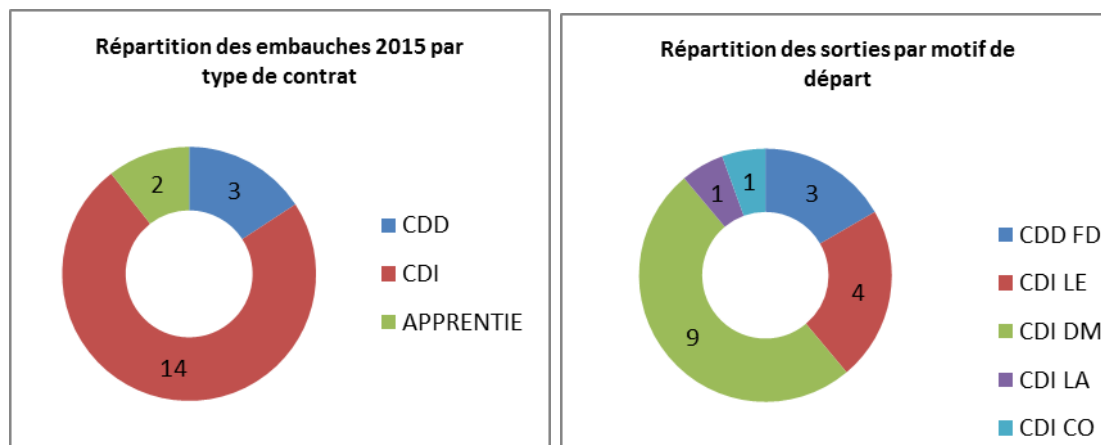
### **Répartition de l'effectif par zone géographique au 31 décembre 2015**

L'ensemble des salariés du Groupe sont situés en France.

### **c) Mouvement de Personnel au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015**

Au niveau de la Société :

- Embauches : 19 salariés dont 14 CDI, 3 CDD et 2 apprenties.
- Départs : 18 salariés dont 9 démissions, 4 licenciements économiques, 3 fins de CDD, 1 rupture conventionnelle et 1 licenciement.



#### d) La politique de rémunération au sein de la Société

La politique de rémunération d'Onxeo est fondée sur trois grands principes que sont :

- La reconnaissance de la performance ;
- La compétitivité externe ;
- L'expérience dans le poste et dans la fonction.

Tous les collaborateurs bénéficient d'une rémunération fixe et également d'une rémunération variable liée à la performance individuelle et à celle de la Société.

Le tableau ci-dessous permet d'apprécier l'augmentation moyenne par statut, des rémunérations de base des salariés du Groupe, employés à temps complet, en CDI et inscrits aux effectifs au 1 février 2015 et ayant plus d'un an d'ancienneté :

STATUT	Moyenne des augmentations individuelles 2015	Moyenne des augmentations individuelles 2014
Cadre	3.34%	1 %
Non Cadre	2.68%	1 %

Un benchmark des rémunérations a été réalisé en 2015 pour l'ensemble des salariés de l'entreprise. Ce benchmark a permis de constater que les salaires au sein d'Onxeo étaient globalement en ligne avec le marché. Des vérifications ponctuelles sont effectuées le cas échéant sur certaines rémunérations ou lors de l'embauche de nouveaux collaborateurs. L'objectif est de vérifier la pertinence des salaires proposés à l'intégration et leur cohérence avec le reste de l'équipe et inversement.

En 2015, l'augmentation de salaire chez les femmes a été légèrement plus élevée que chez les hommes.

L'ensemble des collaborateurs en contrat à durée indéterminée et justifiant d'une ancienneté de quatre mois bénéficient par ailleurs de plans d'attribution d'options de souscription votés en Assemblée Générale des actionnaires et mis en œuvre annuellement par le Conseil d'administration. Au cours de l'exercice 2015, le Conseil d'administration a procédé à une attribution de 248 500 options de souscriptions attribuées à 51 bénéficiaires salariés (incluant le Danemark), non mandataires sociaux de la Société. Ces attributions sont assorties d'un échéancier d'exercice sur 4 ans, les options étant exerçables à hauteur de 25% à l'issue de chaque année écoulée à compter de la date de leur attribution et au plus tard dans les 10 ans de leur attribution par le Conseil.



#### ***e) Etablissement Danois***

L'établissement permanent Danois basé à Copenhague compte au 31/12/2015 5 salariés dont 1 homme, tous étant en contrat permanent et à temps plein.

La moyenne d'âge est de 49 ans et l'ancienneté moyenne est de 9,2 années.

La politique salariale et d'attribution d'options de souscriptions est la même que celle du siège d'Onxeo en France. Trois salariés ont quitté l'établissement Danois au cours de l'année 2015 dans le cadre d'une démission.

#### **f) Actionnariat salarié**

Au 31 décembre 2015, la participation des salariés au capital, y compris au travers de la détention de stock-options, représentait 3,30% du capital social de la Société sur une base pleinement diluée.

### **B. Organisation du temps de travail et absentéisme :**

#### ***a) Organisation du temps de travail***

Aux termes de l'Accord d'Aménagement et de Réduction du Temps de Travail en date du 11 juillet 2007 (accord annulant et remplaçant l'accord du 28 février 2002 portant sur le même objet), le temps de travail dans la Société est annualisé, à hauteur de 218 jours par an pour tous les cadres et sur la base de 36 heures 45 minutes pour les non-cadres.

Deux salariés bénéficient d'un temps partiel à 80% (au 31/12/2015).

La Société recourt à de l'effectif intérimaire en période de surcroît d'activité ou pour des remplacements temporaires.

#### ***b) Absentéisme***

Les principaux motifs d'absence sur les années 2014 et 2015 ont été la maladie et la maternité.

En 2015, les arrêts maladie de moins d'un mois ont représenté 245 jours ouvrés, contre 193 en 2014, et les arrêts de plus d'un mois 138 jours calendaires contre 219 en 2014.

La maternité a représenté 656 jours calendaires en 2015 contre 449 en 2014.

Concernant les accidents, Onxeo ne compte aucun accident sur l'année 2015 contre 13 jours d'arrêt suite à un accident de trajet en 2014.

La Société n'a pas enregistré d'absence pour mi-temps thérapeutique ces deux dernières années.

### **C. Relations sociales**

#### ***a) Relations professionnelles et bilan des accords collectifs***

Le dialogue social est mené par la Direction avec les représentants du personnel. Des réunions mensuelles de Délégués du Personnel et du Comité d'Entreprise ont été organisées au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

#### ***b) Représentation du personnel***

La Délégation Unique du Personnel, renouvelée en 2012, comprend en 2015 : 2 membres titulaires du collège Cadre et 1 membre titulaire du collège Non Cadre. Le renouvellement de la Délégation Unique du Personnel est prévu en 2016 à échéance des mandats.

La Société veille à ce que les droits et libertés des représentants du personnel soient strictement respectés, et que ces derniers bénéficient des mêmes perspectives d'évolution et de formation que les autres salariés.

La Direction et les représentants du personnel conviennent ensemble et librement des dispositions communes garantissant le développement d'une politique sociale de progrès et de qualité à travers le maintien d'un dialogue social permanent et constructif dans les domaines concernant l'entreprise et ses salariés.

### ***c) Principaux accords***

Les principaux accords collectifs en vigueur au sein de l'Unité Economique et Sociale formée entre Onxeo et Laboratoires Onxeo sont les suivants :

- L'Accord d'Aménagement et de Réduction du Temps de Travail en date du 11 juillet 2007 (accord annulant et remplaçant l'accord du 28 février 2002) ;
- Une charte d'entreprise relative au régime des inventeurs salariés, conclue le 17 mars 2006 et mise à jour le 26 février 2013, afin d'encourager les innovations, cœur de métier de la Société ;
- L'accord collectif d'entreprise en date du 11 juillet 2007 sur le changement de la convention collective applicable à la Société, la Convention Collective des Industries Chimiques remplaçant celle de l'Industrie Pharmaceutique à compter du 1er octobre 2007 ;
- L'accord collectif d'entreprise en date du 11 juillet 2007 sur la prévoyance et les frais de santé.

Enfin, chaque année, la Société remet au Comité d'entreprise un rapport sur le bilan du travail à temps partiel dans l'entreprise, l'évolution de l'emploi, des qualifications, de la formation et des salaires, la situation comparée des conditions générales d'emploi et de formation des femmes et des hommes et les actions en faveur de l'emploi des travailleurs handicapés dans l'entreprise.

Conformément à l'article L.225-37-1 du code de commerce, ce rapport est présenté au conseil d'administration au cours du premier trimestre 2016.

## **D. Santé et sécurité**

### ***a) Conditions de Santé Sécurité au Travail (SST)***

Les activités du Groupe regroupent des activités de bureaux et de recherche et développement de produits pharmaceutiques. Ces activités induisent des risques généraux applicables à toute société (incendie, électrique, risques liés aux déplacements...) et des risques spécifiques liés aux activités de R&D. L'ensemble de ces risques sont évalués, gérés et maîtrisés par le système de SST mis en place par Onxeo et présenté ci-dessous.

### ***b) Service Hygiène et Sécurité : présentation et missions***

Pour garantir la santé et la sécurité de ses collaborateurs, Onxeo s'est dotée d'un service Hygiène et Sécurité (H&S) qui assure la prévention des risques professionnels et la mise en place des actions H&S. Il est chargé d'assurer la prévention et la gestion des risques inhérents aux activités de l'entreprise.

### **c) Politique H&S**

La politique de la Société en termes d'Hygiène et Sécurité repose sur les principes suivants :

- le personnel de la Société opère en toute sécurité et de manière responsable ;
- la Société se conforme strictement aux législations H&S ;
- l'H&S fait partie intégrante de tous les projets, processus, activités de planifications et prises de décisions ;
- tous les incidents et questions H&S sont reportés et évalués afin qu'ils s'accompagnent d'actions correctives et/ou préventives ;
- la Société encourage une politique d'amélioration continue des performances en matière d'H&S.

En portant quotidiennement une attention au travail, à la santé et à la sécurité des collaborateurs et à l'environnement, et en s'attachant à la bonne diffusion des pratiques a mise en place d'actions préventives, la politique H&S fait partie intégrante du développement durable et d'une politique de Responsabilité Sociétale d'Entreprise.

Les principales actions menées en 2015 dans le domaine de la SST ont concerné :

- La mise à jour annuelle du Document Unique d'évaluation des risques professionnels d'Onxeo ;
- Les vérifications et contrôles réglementaires des installations électriques et des extincteurs conformément aux normes et réglementations en vigueur. Ces vérifications ont donné lieu à la délivrance des certifications Q18 et Q4 ;
- Les actions de formation : La formation du personnel est une action importante en termes de prévention des risques et vise à répondre à l'obligation générale de Sécurité. L'intégration des nouveaux arrivants comprend systématiquement une formation H&S.  
Pour le personnel travaillant dans les laboratoires, cette formation H&S est complétée avec une partie concernant l'H&S général au laboratoire, la prévention des risques chimiques et notamment Cancérogènes Mutagènes Reprotoxiques, biologiques et liés aux équipements.
- Parallèlement à la formation des nouveaux arrivants, des sessions de formation H&S sont réalisées par le Service H&S. Le but de ces sessions de formation est de rappeler les dangers et risques au laboratoire, de former aux pratiques et manipulations en sécurité au laboratoire, ainsi qu'à s'assurer de la bonne anticipation ou réaction des collaborateurs en cas de détection de situation délicate ou de risque potentiel survenance d'un incident. Pour mémoire, le Service H&S a mené entre juin et décembre 2014 trois sessions de formation dédiées à la prévention des risques au laboratoire à destination de 100% du personnel y intervenant. La mise à jour des fiches de sécurité ;
- La désignation et la formation des nouveaux chargés d'évacuation au maniement des extincteurs. ;
- La création de groupes de travail et la consultation du CHSCT sur le projet de réaménagement des bureaux par département en vue d'une optimisation des espaces de travail, dans une optique de rapprochement et de facilitation de la communication, ainsi que pour accompagner la création d'une War Room pour accompagner le travail collaboratif sur les projets ;
- L'initiation d'une démarche d'audit H&S sur l'année 2015, portant sur trois niveaux : l'organisation, la documentation et les laboratoires et impliquant les équipes ;
- L'évaluation du lancement d'études précliniques sur le Belinostat, principe actif du Beleodaq® et sur les essais de pré formulation à petite échelle

Une veille juridique et réglementaire dans le domaine de la santé et sécurité au travail est en place chez Onxeo. Celle-ci permet de se tenir à jour des évolutions de la réglementation applicables à la Société.

La prévention et la protection en matière de santé et sécurité étant un souci constant d'Onxeo, des investissements sont réalisés en ce sens, concernant notamment l'achat et l'entretien des équipements de protection collective et individuelle ainsi que les frais liés aux contrôles et vérifications réglementaires. Le montant des investissements en H&S s'est élevé à 19 770 euros en 2015.

#### ***d) Programme H&S 2016***

Le programme H&S est défini afin de répondre aux obligations réglementaires et s'inscrit dans une logique d'amélioration continue.

Les principales actions définies sur 2016 concernent :

- Formation des membres du CHSCT ;
- Mise à jour des Documents Uniques des deux établissements le site de Chevrons et le laboratoire à Chatenay-Malabry ;
- Réalisation d'audits internes H&S ;
- Actions de formations H&S ;
- Réalisation des exercices incendie ;
- Vérifications et contrôles réglementaires (électrique et extincteurs) ;
- Actions continues (gestion des produits, évaluations des risques pour les nouvelles activités, mise à jour des documents relatifs à l'H&S, veille réglementaire) ;
- Actions de suivi H&S avec notamment la veille réglementaire H&S ;
- Achat et entretien des EPI ;
- Entretien des EPEC ;
- Gestion des déchets.

Le rapport annuel sur l'hygiène, la sécurité, et les conditions de travail 2015 et le programme annuel H&S 2016 sont présentés aux membres du CHSCT conformément à l'Article L4612 du code du travail. Ces derniers seront présentés aux membres du CHSCT lors de la réunion ordinaire de mars 2016.

#### ***e) Bilan des accords signés avec les représentants du personnel en matière de SST***

La version mise à jour du Règlement intérieur d'Onxeo a été présentée le 18 décembre 2013 par la Direction générale au CHSCT pour avis concernant l'hygiène, la sécurité et les conditions de travail dans l'entreprise. Les membres du CHSCT ont émis un avis favorable sur cette consultation préalable à la mise en place du règlement intérieur en 2014 après avis du Comité d'Entreprise et formalités de dépôt et publicité.

Aucun nouveau texte n'a été signé en 2015 en matière de Sécurité et Santé au Travail.

#### ***f) Accidents de travail et maladies professionnelles***

En 2014, le taux de fréquence TFO (accident du travail) est de 0 et le TF1 (accidents du travail et de trajet) est de 24.1 et le taux de gravité est de TGO (accident du travail) est de 0 et le TG1 (accidents du travail et de trajet) est de 0,16 en raison d'un accident de trajet ayant donné lieu à un arrêt de travail de dix jours calendaires et un autre de trois jours ouvrés.

En 2015, le taux de fréquence TFO (accident du travail), le TF1 (accidents du travail et de trajet) et le taux de gravité (TGO) et le TG1 (accidents du travail et de trajet) sont de 0. En effet, Onxeo ne déplore aucun accident de travail ni de trajet sur l'année 2015.

Est considéré comme accident du travail, quelle qu'en soit la cause, l'accident survenu par le fait ou à l'occasion du travail à toute personne salariée ou travaillant, à quelque titre ou en quelque lieu que ce soit, pour un ou plusieurs employeurs ou chefs d'entreprise. Est également considéré comme accident du travail, l'accident de trajet est celui qui survient lors du parcours normal aller-retour effectué par le salarié entre :

- le lieu de travail et sa résidence principale - ou sa résidence secondaire si elle présente un caractère de stabilité (maison de week-end par exemple), ou encore un lieu de séjour où l'intéressé se rend de façon habituelle pour des motifs d'ordre familial ;
- le lieu de travail et celui où il prend habituellement ses repas (restaurant, cantine...).

Onxeo ne recense aucune maladie professionnelle depuis 2014. Une maladie professionnelle résulte de l'exposition à un risque d'une personne à son poste de travail.

## **E. Formation**

### ***a) Développement et formation***

La Société a la volonté constante de proposer à ses employés des opportunités de formation et de développement de qualité, adaptées aux besoins de la Société et aux spécificités de chaque métier. Celles-ci se déclinent en deux volets : programmes de formation visant à promouvoir le développement des compétences managériales, formations techniques liées au savoir-faire des différents métiers.

### ***b) Investissement en formation et développement***

Afin d'améliorer la performance individuelle et collective, le plan de formation de la Société fixe les investissements nécessaires pour répondre aux besoins stratégiques de la Société à court et moyen terme.

En 2015, l'accent a été mis particulièrement sur les trois axes suivants :

- La mise à jour et l'acquisition des savoir-faire techniques nécessaires pour la conduite des projets de l'entreprise ;
- Le perfectionnement des techniques et pratiques de management ;

L'amélioration du niveau d'anglais des collaborateurs évoluant dans un environnement international (65 % des effectifs Onxeo ont été concernés).

En 2015, la Société a ainsi engagé un total de 70.023 euros à la formation professionnelle continue, dont 38.702 euros pour les formations externes réalisées au 31 décembre 2015, soit près de 1.53 % de sa masse salariale, en complément des cotisations dues au titre de CIF et des périodes de professionnalisations. Ceci représente un investissement en formation de 1075.05 euros par collaborateur formé (en ETP). Un important effort d'optimisation budgétaire a été conduit en 2015, et ce sans diminution du volume global de formation par rapport aux années antérieures.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, 1276 heures ont été engagées pour la formation externe (36 salariés formés) pour un total de 755.50 heures réalisées, contre 1273 heures en 2014.

En 2015, l'accent a été mis sur les formations d'anglais en vue du renforcement des compétences en lien avec les exigences du poste, le travail transversal en contexte multiculturel suite à la fusion et l'internationalisation du Groupe. 64,5 % des effectifs Onxeo ont été concernés.

Le programme annuel de formation de la Société comporte également des formations en interne, plus particulièrement dans les domaines de la pharmacovigilance, de l'assurance qualité, de l'hygiène et de la sécurité ou encore dans le cadre du laboratoire (habilitations, managements, ...)

La Formation des nouveaux arrivants est systématique et adaptée à leur métier dans ces domaines.

## **F. Egalité de traitement**

### ***a) Les mesures prises en faveur de l'égalité entre les femmes et les hommes***

Onxeo est une société très féminisée – 69 % de femmes pour 31 % d’hommes au 31 décembre 2015 - et représentative de son secteur.

Pour information, les femmes représentent 58% des effectifs au sein de l’industrie pharmaceutique (source LEEM). La répartition hommes/ femmes y est stable depuis plus de 20 ans.

Selon les statistiques de Pôle Emploi, la répartition hommes/ femmes est très différente dans d’autres secteurs industriels et la tendance y est inversée : on y trouve 29% de femmes pour 71% d’hommes.

Une forte majorité de femmes Cadres à des postes clés

- 76 % des femmes au sein d’Onxeo ont un statut Cadre ;
- Plusieurs postes clés chez Onxeo sont occupés par des femmes :
  - o Directeur général
  - o Directeur Corporate Development
  - o Directeur des Ressources Humaines
  - o Directeur Préclinique et pharmaceutique
  - o Directeur du Développement Clinique
  - o Responsable Comptable et Gestion
  - o Responsable senior Assurance Qualité
- Embauches 2014/2015 :  
En 2014, 2 cadres ont été embauchés, dont 1 femme (Juriste Droit des Affaires junior) en CDD.  
En 2015, 14 Cadres ont été embauchés : 3 hommes en CDI, 11 femmes en CDI et 2 femmes en CDD
- Evolutions et/ou changements de poste :  
Onxeo est une structure qui permet la promotion et l’évolution interne de ses collaborateurs. Depuis 2012, les salariées suivantes ont bénéficié de ces mesures, par exemple :
  - o Juriste Droit des Affaires : passage de CDD à CDI
  - o Coordinateur R&D : Passage de CDD à CDI
  - o Responsable Marketing Stratégique en Responsable Market Access

La Société veille à recevoir parmi ses candidats un nombre égal de femmes et d’hommes au cours de l’année 2015, ce qui a permis de rencontrer aussi bien des hommes que des femmes pour la très large majorité des postes. Toutefois, le choix du candidat final ne répondant qu’aux seuls critères des compétences professionnelles et humaines, les intégrations effectives ne se sont pas faites à parité en 2015.

### ***b) Insertion des personnes handicapées***

En 2015 la Société n’a pas eu dans ses effectifs de personnes handicapées. Néanmoins, la politique d’emploi de la Société repose sur des critères objectifs et sur le mérite individuel. L’égalité professionnelle est ainsi accordée aux collaborateurs sans distinction de handicap.

Une réflexion a été conduite fin 2013 pour définir un plan d’action handicap et référencer des ateliers protégés ou centres d’adaptation par le travail ciblés pour la fourniture de services ou équipements précis. Ce plan d’action est décliné en 2014 avec le recrutement d’une collaboratrice en situation de handicap en CDD et la mise en place d’actions spécifiques en liens avec des ESAT (Etablissement et Services d’Aide à la Personne) telles que : la mise sous pli, l’achat de fournitures (papier) ou la commande de plateaux repas. En 2015, Onxeo a reconduit ses actions spécifiques en faveur de l’emploi de personnes en situation de handicap en renouvelant ses contrats d’achat de fournitures (papier) et ses commandes de plateaux repas et buffets. Le recours à une société adaptée spécialisée dans le recyclage de matériels et l’archivage a complété ces actions.

### ***c) Diversité et non discrimination***

La Société veille à préserver l'égalité de traitement entre ses collaborateurs et à respecter la diversité. Elle veille ainsi à refuser toute discrimination, quelle qu'en soit la nature (âge, origine, sexe, etc) à l'embauche ou au cours du contrat en entreprise. L'évolution des collaborateurs dans l'entreprise est liée au mérite et aux opportunités que peut offrir l'entreprise en fonction des avancées de ses projets.

#### **G. Conventions fondamentales de l'OIT**

La Société veille à respecter la réglementation en vigueur et n'a pas connaissance d'alerte spécifique sur ce sujet.

### **2.4.2 Informations environnementales**

La fabrication des produits étant sous-traitée, le Groupe ne dispose pas de site industriel. L'activité s'organise au sein de deux laboratoires de R&D et de bureaux et en conséquence son impact sur l'environnement est limité.

La Société et le Groupe ont une attitude responsable et citoyenne qui vise à limiter les impacts potentiellement négatifs de l'activité sur l'environnement et respectent les grands principes destinés à garantir la protection de la santé et de l'environnement.

#### **A. Politique générale**

Les activités de R&D sont strictement encadrées de façon à n'avoir aucun rejet aqueux ou gazeux de produits dangereux (cf. § 2.2. pollution et gestion des déchets).

Les référents en interne chez Onxeo sont le département Hygiène et Sécurité ainsi que le Responsable du Laboratoire. La veille réglementaire est assurée conjointement par les deux départements.

Des formations périodiques, habilitations ainsi que les notices aux postes de travail permettent de maintenir le niveau de sécurité sur les activités conduites au laboratoire.

Les dépenses associées concernant le traitement d'air, l'agrément des prestataires gérant les déchets, la gestion des bordereaux de suivi des déchets est assuré par le Responsable du Laboratoire.

La Société n'est pas soumise à la réglementation applicable aux Installations Classées pour la Protection de l'Environnement.

La Société n'a pas à ce jour initié de démarche de certification spécifique.

#### ***a) Formation & information en matière de protection de l'environnement :***

La formation de chaque nouvel arrivant intègre une sensibilisation à l'environnement. Cette sensibilisation porte sur la gestion des déchets papiers et les économies d'énergie.

Des actions de communication sont également réalisées sur le thème du développement durable et de la consommation énergétique.

#### ***b) Moyens consacrés à la prévention des risques environnementaux et des pollutions***

Les moyens consacrés en 2015 à la prévention des risques environnementaux et des pollutions concernent les activités de R&D avec les frais liés à :

- la centrale de traitement d'air : 21.877 euros, couvrant les activités de maintenances préventive et curative, d'accompagnement pour l'amélioration du système de traitement d'air et de qualification de la centrale et du système de traitement d'air
- la gestion des déchets par des prestataires ad hoc : 5.337 euros

***c) Montant des provisions et garanties pour risques en matière d'environnement.***

Le montant des provisions et garanties pour risques en matière d'environnement est nul.



## **B. Pollution et gestion des déchets**

### ***a) Mesures de prévention et de réduction des rejets dans l'air, l'eau et le sol***

#### **Rejets gazeux**

Les installations du Groupe répondent aux recommandations publiées par l'INRS en vue de maîtriser les rejets gazeux.

Le laboratoire de R&D est équipé d'une centrale de traitement d'air. L'air du laboratoire n'est rejeté qu'après avoir été traité par des filtres adaptés notamment HEPA.

Les contaminations générées aux postes de travail sont confinées et l'air rejeté au niveau de ces postes est filtré au niveau correspondant aux recommandations et lignes directrices.

Les règles de contrôle technique et de maintenance permettent de s'assurer de la fiabilité des moyens mis en œuvre.

Les formations spécifiques aux différents postes de travail et les procédures mises en place sont également suffisantes pour s'assurer des bonnes conditions opératoires et éviter les rejets dans l'environnement.

#### **Rejets aqueux**

Aucun effluent aqueux de produit dangereux n'est rejeté dans l'environnement par le Groupe : tous les produits dangereux liquides (déchets et produits non utilisés) sont gérés et traités par des prestataires agréés.

### ***b) Mesures de prévention de recyclage et d'élimination des déchets***

Les données consolidées des tonnages de déchets produits ne sont pas consolidés en raison de leur caractère non significatif pour l'activité du Groupe. Néanmoins, ce dernier a mis en place des actions relatives à une meilleure gestion des déchets.

#### **Recyclage des déchets papiers et des emballages.**

L'essentiel des déchets papiers et des emballages sont triés et recyclés.

#### **Élimination des déchets (pollution spécifique).**

Les déchets générés au laboratoire sont de deux types : des déchets banals et les déchets dangereux.

Les déchets banals ne nécessitent pas de traitement spécifique. Les déchets dangereux quant à eux sont triés en fonction des risques qu'ils présentent, entreposés de façon sécurisée au laboratoire avant leur prise en charge par des prestataires spécialisés dans le traitement des déchets chimiques et biologiques.

Tout nouvel arrivant bénéficie dans l'entreprise d'un accueil Hygiène & Sécurité. Au laboratoire, cet accueil est complété d'une formation additionnelle incluant l'ensemble des consignes et règles spécifiques au laboratoire dont la gestion des déchets. Des formations spécifiques ou habilitations sont ensuite réalisées.

### **2.4.3 Informations sociétales**

#### **A. Relations avec les parties prenantes**

##### ***a) La relation avec les actionnaires et investisseurs***

L'ensemble des actionnaires a accès à une information complète, transparente et claire, adaptée aux besoins de chacun et utile à une appréciation objective de la stratégie de croissance et des résultats d'Onxeo. Cette politique de communication financière vise à assurer à l'ensemble des actionnaires une information en conformité avec les usages de place.

Une très large variété de documents publics dont ceux diffusés au titre de l'information réglementée couvre l'activité, la stratégie et l'information financière de l'entreprise et sont accessibles sur le site Internet de la Société [www.onxeo.com](http://www.onxeo.com) sous la rubrique Investisseurs, en français et en anglais, et sur demande auprès de la Direction générale d'Onxeo. Une adresse e-mail ([contact@onxeo.com](mailto:contact@onxeo.com)) permet à ceux qui le désirent de recevoir directement ces documents (rapport annuel, brochure institutionnelle, communiqués de presse).

Onxeo diffuse au titre de l'information réglementée les informations périodiques et annuelles requises d'une société cotée. L'information financière est complétée par les communiqués de presse à destination de la communauté financière et plus largement du public qui concernent des sujets d'importance significative pour la compréhension de l'activité et de la stratégie de l'entreprise. La Société organise des réunions périodiques destinées aux gérants de fonds et aux analystes financiers permettant d'expliquer les enjeux du Groupe, ses produits, ses projets et ses résultats.

Le Groupe a également assuré en 2015 plus de cent cinquante rendez-vous individuels avec des investisseurs institutionnels, principalement en France et aux Etats-Unis.

##### ***b) Actions de mécénat***

Le Groupe ne réalise pas à ce jour d'actions de mécénat.

#### **B. Le recours à la sous-traitance**

Le Groupe concentre son activité et ses ressources humaines sur son savoir-faire en matière de développement et d'enregistrement de médicaments innovants. A ce titre, elle organise un recours à la sous-traitance pour la réalisation des essais cliniques et la fabrication industrielle mais également pour le gardiennage, l'entretien des locaux et la maintenance informatique.

En effet, le développement des produits du Groupe requiert des essais de plus en plus larges et donc de plus en plus coûteux, au fur et à mesure de leur avancement. En conséquence, un produit évoluant dans les différentes étapes de son développement clinique et se rapprochant de sa commercialisation, nécessitera des moyens de plus en plus importants. Les essais cliniques conduits jusqu'à ce jour, notamment en Europe et aux Etats-Unis, ont ainsi été réalisés en utilisant dans une large mesure de la sous-traitance. La phase de développement industriel permet de reproduire à grande échelle, en prévision de la commercialisation du produit, les processus de production mis au point au cours des essais précliniques et cliniques. Cette phase n'est en général engagée que quand les produits ont fait la preuve de leur efficacité. Le Groupe s'appuie sur des sous-traitants qualifiés pour effectuer ces changements d'échelle.

Le processus de sélection et d'audit des fournisseurs est réalisé dans le respect de la réglementation pharmaceutique, des Bonnes Pratiques de Fabrication, des Bonnes Pratiques Cliniques et des Bonnes Pratiques de Laboratoires.

Les audits des sous-traitants du Groupe ont lieu lors de la signature du contrat et sont également contractuellement prévues aux étapes clés de la fabrication et de la livraison des produits sous-traités.

Le Groupe privilégie dans ses critères de choix des sous-traitants l'adéquation avec les besoins de l'entreprise, la qualité et le coût associé, les critères sociaux et environnementaux ne font pas à ce jour l'objet d'un critère déterminant.

### **C. Loyauté des pratiques**

Le risque de corruption est estimé faible ou nul, vis-à-vis du Groupe ou à l'initiative de ses collaborateurs. Le Groupe n'est pas concerné par des attributions de marchés publics ni par des offres de marché. C'est pour cette raison que les éléments déontologiques suivants ont été développés.

#### ***a) Adoption d'un code de déontologie***

Les actions d'Onxeo sont admises aux négociations sur le marché réglementé Euronext Paris. De ce fait, les interventions sur les titres d'Onxeo, qu'il s'agisse notamment d'opérations d'achat, de cession, notamment d'actions attribuées gratuitement, de levées de stock options, sont réglementées.

Onxeo a mis en place un code de déontologie en conformité avec la recommandation de l'AMF n°2010-07 du 3 novembre 2010 et le guide Middlenext « gestion de l'information privilégiée et prévention des manquements d'initiés » de décembre 2011 (le « **Code MiddleNext** ») reprenant et explicitant les règles applicables en matière d'information privilégiée, les devoirs de la personne initiée et les outils de prévention mis en place par la Société.

Ce code s'applique :

- à toutes les personnes salariées figurant sur les listes d'initiés internes et externes, c'est-à-dire, en raison de la taille du Groupe et des circuits d'information, à l'ensemble du personnel du Groupe et des prestataires et conseils intervenant pour le compte du Groupe ;
- aux administrateurs, au président du conseil d'administration, au directeur général et au(x) directeurs généraux délégués.

#### ***b) Gestion des conflits d'intérêt***

Ainsi que le prévoit le règlement intérieur du conseil d'administration, chaque administrateur s'efforce d'éviter tout conflit pouvant exister entre ses intérêts moraux et matériels et ceux du Groupe. Il informe complètement et préalablement le conseil d'administration de tout conflit d'intérêts réel ou potentiel dans lequel il pourrait être impliqué directement ou indirectement.

Dans le cas d'un conflit d'intérêts même potentiel survenant après le début de son mandat, l'administrateur concerné doit en informer le conseil d'administration dès qu'il en a connaissance, s'abstenir de participer aux débats et à la prise de décision sur les questions concernées et, le cas échéant, démissionner.

Une absence d'information par l'administrateur concerné équivaut à la reconnaissance qu'aucun conflit d'intérêt n'existe.

#### ***c) Mesures prises en faveur de la santé, la sécurité des consommateurs***

Les mesures prises en faveur de la santé, la sécurité des consommateurs passent par le respect par le Groupe des bonnes pratiques de fabrication et des bonnes pratiques de laboratoires ainsi que de la réglementation française et internationale en matière d'essais cliniques et des règles de pharmacovigilance. Le Groupe suit ainsi un ensemble de règles : des dispositions législatives et réglementaires définies par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en France, la Commission européenne et l'*European Medicines Agency* (EMA) en Europe, la *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis et les autorités réglementaires

équivalentes dans les autres pays, encadrent les travaux de recherche et développement, les études précliniques, les études cliniques, la réglementation des établissements pharmaceutiques, ainsi que la fabrication et la commercialisation des médicaments. Cette réglementation sur les principaux territoires où le Groupe exerce ses activités repose sur les procédures définies par *l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH). Ce cadre réglementaire est largement décrit dans le document de référence chaque année.

***d) Actions engagées en faveur des droits de l'homme***

Le Groupe veille à respecter la réglementation en vigueur et n'a pas connaissance d'alerte spécifique sur ce sujet.

### **3. RESULTATS ET FINANCEMENT**

#### **Situation financière historique**

Les informations décrivant l'évolution de la situation financière et le résultat des opérations effectuées pendant les exercices correspondant aux informations financières historiques sont incluses par référence dans le Document de Référence :

- Le chapitre 3 « Rapport de gestion et situation financière » figurant aux pages 11 à 35 du document de référence de l'exercice 2014 déposé auprès de l'AMF le 14 avril 2015 sous le numéro D-15-0336.
- Le chapitre 3 « Rapport de gestion et situation financière » figurant aux pages 11 à 33 du document de référence de l'exercice 2013 déposé auprès de l'AMF le 7 avril 2014 sous le numéro D-14-0303.

Ce chapitre est extrait du Rapport de gestion arrêté par le Conseil d'administration du 26 février 2016. Les données qu'il contient doivent être lues en relation avec celles présentées au chapitre 6 du Document de Référence.

#### **3.1 Résultats**

##### **3.1.1 Présentation des comptes sociaux et affectation du résultat d'Onxeo**

Les comptes annuels de la Société ont été établis conformément aux règles de présentation et aux méthodes d'évaluation prévues par la réglementation en vigueur.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, la Société a réalisé un chiffre d'affaires d'un montant de 810 milliers d'euros contre 457 milliers d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2014. Ce chiffre d'affaires correspond principalement aux ventes de produits finis Loramyc®/Oravig® et Sitavig® aux partenaires en licence, qui ont poursuivi leur progression en lien avec le déploiement commercial aux Etats-Unis, et à des prestations de service refacturées à des tiers.

Les autres produits totalisent 2.898 milliers d'euros incluant les redevances calculées sur les ventes faites par les partenaires en licence pour un montant de 2.149 milliers d'euros et la quote-part des paiements reçus à la signature des accords de partenariat étalés dans le temps pour un montant de 749 milliers d'euros. Les autres produits représentaient 31.668 milliers d'euros pour l'exercice 2014. Cette différence importante provient de la reconnaissance en revenu sur l'exercice 2014 de deux paiements non récurrents reçus dans le cadre des accords de licence.

- Les montants dûs et versés par Spectrum Pharmaceuticals en conséquence du dépôt et de l'obtention de l'AMM de Beleodaq® aux Etats-Unis pour un montant total de 28,8 millions d'euros.
- Le paiement à la signature de l'accord avec Innocutis/Cipher d'un montant de 2 millions de dollars (1,5 millions d'euros).

Les charges d'exploitation de l'exercice écoulé ont atteint la somme de 29.231 milliers d'euros contre 29.373 milliers d'euros (après prise en compte des transferts de charges) pour l'exercice 2014. En dépit de cette apparente stabilité, les dépenses de recherche et développement progressent, principalement du fait de l'internationalisation et de la progression du recrutement des patients dans l'essai de phase III avec Livatag : elles ont ainsi atteint 16.232 milliers d'euros, contre 14.834 milliers d'euros au titre de l'exercice précédent. Les charges d'exploitation comprennent également des dotations aux amortissements et aux provisions à hauteur de 1.742 milliers d'euros contre 2.718 milliers d'euros en 2014, cette variation provenant pour l'essentiel des écarts de change latents sur les comptes courants des filiales étrangères. Les autres charges d'exploitation restent stables et témoignent de la capacité d'Onxeo à gérer efficacement sa croissance.

Le résultat d'exploitation est une perte de (25.399) milliers d'euros, contre un bénéfice de 4.955 milliers d'euros pour l'exercice 2014, lié aux revenus exceptionnels de 2014.

Le résultat financier est une perte de 2.986 milliers d'euros, contre un bénéfice de 4.338 milliers d'euros pour l'exercice 2014. Cette variation provient pour l'essentiel d'ajustements sur les titres de participation de filiales étrangères comptabilisés en 2014 et 2015, notamment en raison d'un alignement des méthodes comptables entre l'établissement danois Onxeo DK (anciennement Topotarget) et Onxeo FR. Au titre de l'exercice 2015, la Société a par ailleurs comptabilisé des différences de change nettes positives de 838 milliers d'euros (contre 3.014 milliers d'euros en 2014) des produits de placements à hauteur de 334 milliers d'euros (contre 1.140 milliers d'euros), ces derniers diminuant en conséquence de la baisse des taux d'intérêts et de la consommation de la trésorerie. Enfin, les intérêts et charges assimilés ont diminué en conséquence du remboursement courant 2015 de l'avance en compte-courant de Financière de la Montagne.

Le résultat courant avant impôts est une perte de (28.384) milliers d'euros contre un bénéfice de 9.293 milliers d'euros pour l'exercice 2014.

Le résultat exceptionnel est une perte de (497) milliers d'euros.

La Société a comptabilisé au titre de l'exercice 2015 un crédit d'impôt-recherche de 3.814 milliers d'euros.

En conséquence de ces différents postes de produits et charges, le résultat net de l'exercice est une perte de (25.163) milliers d'euros contre un bénéfice de 8.522 milliers d'euros au titre de l'exercice 2014 lié aux revenus exceptionnels de 2014.

### **Affectation du résultat**

La perte de l'exercice s'élève à 25.163.280,46 euros. Elle a été affectée en totalité au compte « Report à nouveau » débiteur par l'assemblée générale des actionnaires du 6 avril 2016, qui a ainsi été augmenté de 116.381.345,53 euros à 141.544.625,99 euros.

Conformément aux dispositions de l'article 243 bis du Code général des impôts, durant l'exercice clos le 31 décembre 2015, aucun dividende n'a été distribué au titre des trois exercices précédents.

### **Dépenses non déductibles fiscalement**

Conformément aux dispositions des articles 223 quater du Code général des impôts, aucune dépense non déductible du résultat fiscal n'a été exposée.

Par ailleurs, aucun des frais généraux visés aux articles 39-5 et 223 quinques du Code général des impôts ne figurant pas sur le relevé spécial n'a été exposé.

### **Tableau des résultats financiers**

Un tableau faisant apparaître les résultats de la Société au cours des cinq derniers exercices est présenté p. 186 à la section 6.1 du Document de Référence, conformément à l'article R. 225-102 al 2 du Code du commerce.

### **Prise de participations et prise de contrôle à la clôture de l'exercice**

Conformément aux dispositions de l'article L. 233-6 du Code de commerce, il est précisé qu'au cours de l'exercice écoulé, la Société n'a pris aucune participation dans une société ayant son siège social en France.

## Mention relative aux délais de paiement

Conformément aux dispositions de l'article L.441-6-1 du Code de commerce, le tableau ci-après indique les délais de paiement des fournisseurs de la Société pour les deux derniers exercices clos.

	31/12/2015		31/12/2014	
Solde dettes fournisseurs	7 689 488		6 674 641	
Dont provisions pour factures non parvenues	3 128 472		3 744 898	
Dont dettes fournisseurs	4 561 016	100%	2 929 743	100%
- <b>Factures échues</b>	<b>2 056 286</b>	<b>45%</b>	<b>1 456 482</b>	<b>50%</b>
<i>dont intragroupe</i>	23 956	1%	24 183	1%
<i>dont litiges</i>		0%	0	0%
- <b>Factures payables à moins de 15 jours</b>	<b>314 248</b>	<b>7%</b>	<b>241 680</b>	<b>8%</b>
- <b>Factures payables entre 15 et 30 jours</b>	<b>2 190 482</b>	<b>48%</b>	<b>1 231 581</b>	<b>42%</b>
<i>dont intragroupe</i>	1 379 534	30%	0	0%

### 3.1.2 Présentation des comptes consolidés de la Société

Les comptes consolidés de la Société ont été établis conformément aux normes Internationales d'Information Financière (IFRS).

Les comptes consolidés font apparaître un chiffre d'affaires de 3.481 milliers d'euros contre 22.081 milliers d'euros en 2014. Cette différence provient de la reconnaissance en revenu sur l'exercice 2014 de paiements non récurrents, versées par les partenaires en licence, à savoir pour l'essentiel, un montant total de 25 millions de dollars (20 millions d'euros) dû et versé par Spectrum Pharmaceuticals en conséquence de l'obtention au mois de juillet de l'AMM de Beleodaq® aux Etats-Unis, et d'autre part le paiement à la signature de l'accord avec Innocutis d'un montant de 2 millions de dollars (1,5 millions d'euros). Les charges opérationnelles s'établissent à 25.657 milliers d'euros, contre 22.697 milliers d'euros en 2014 (24.983 milliers d'euros en proforma), en conséquence directe de l'augmentation des dépenses de R&D notamment sur le programme Livatag®. Après comptabilisation de charges opérationnelles non courantes pour 160 milliers d'euros, d'un résultat financier de 602 milliers d'euros et d'une reprise d'impôt différé de 2.448 milliers d'euros, le résultat net est une perte de 19.409 milliers d'euros, comparé à une perte de 7.699 milliers d'euros enregistrée au cours de l'exercice précédent, lié aux revenus exceptionnels en 2014.

La contribution des sociétés consolidées au résultat d'ensemble se présente comme suit :

- Onxeo est le principal contributeur avec un chiffre d'affaires hors groupe de 3.708 milliers d'euros, constitué pour l'essentiel des revenus liés à Beleodaq® dans le cadre de l'accord avec Spectrum. La Société supportant l'ensemble des coûts de recherche et développement ainsi que les frais de structure, elle dégage une perte consolidée de 21.426 milliers d'euros.
- La contribution de la filiale anglaise Topotarget UK, qui reçoit une quote-part des revenus de Beleodaq® en qualité de détenteur de certains brevets, est une perte de 141 milliers d'euros liée à l'amortissement des incorporels de R&D.
- Les autres filiales du Groupe ont une activité limitée et leur contribution au résultat consolidé est une perte de 248 milliers d'euros.

L'impact lié aux retraitements des comptes de la Société en normes IFRS est une charge de 2.412 milliers d'euros, qui se décompose principalement comme suit :

- Une reprise d'impôt différé passif d'un montant de 2.448 milliers d'euros,
- Une charge de 385 milliers d'euros correspondant aux bons et options de souscription d'actions ainsi qu'aux actions gratuites attribués au cours de l'exercice,
- Un produit de 111 milliers d'euros représentant la variation des engagements de retraites sur l'exercice,
- Un produit de 182 milliers d'euros relatif aux écarts de conversion des comptes en devises,
- Un produit de 54 milliers d'euros provenant de la reconnaissance d'un mali sur le contrat de liquidité.

### **3.2 Trésorerie et financement**

Cette section est à lire en relation avec les chiffres présentés au chapitre 6 du Document de Référence et en particulier, avec le tableau des Flux de Trésorerie et le tableau des Capitaux Propres.

#### **Profil financier du Groupe**

En tant que société de biotechnologies centrée sur le développement de médicaments innovants, le Groupe doit financer des essais parfois longs et coûteux, ce qui induit un profil financier spécifique avec des flux de trésorerie générés par l'activité généralement négatifs pendant plusieurs années. Les produits orphelins en oncologie développés par le Groupe devraient néanmoins générer une croissance forte à moyen/long terme et une rentabilité élevée, leur commercialisation future pouvant être envisagée au travers d'un réseau de partenaires ou en direct sur certains territoires avec une force de ventes réduite et très focalisée, permettant de maximiser ainsi les revenus.

En complément, Onxeo s'attache à valoriser ses autres actifs, Loramyc®/Oravig® et Sitavig®, tous deux enregistrés en Europe et aux Etats-Unis, au travers d'accords de licence avec des partenaires au niveau international, permettant de renforcer marginalement la trésorerie grâce aux paiements d'étapes des partenaires et aux redevances sur les ventes des produits concédés.

#### **Situation financière au regard du volume et de la complexité des affaires**

Le Groupe dispose d'une trésorerie qui s'établit à 33.792 milliers d'euros à la clôture de l'exercice et n'a contracté aucune dette financière, à l'exception des aides publiques remboursables d'un montant de 3.283 milliers d'euros.

#### **Dépenses de recherche et développement**

L'évolution des dépenses de recherche et développement au cours des cinq dernières années est présentée dans le tableau ci-dessous :



Dépenses de R&D	En milliers d'euros
2011	7.899
2012	9.258
2013	9.978
2014	14.834
2015	16.350

Les principaux coûts de recherche et développement sont liés aux essais cliniques ainsi qu'au développement industriel des médicaments.

Le coût d'un essai clinique peut varier mais reste, en règle générale, proportionnel au nombre de sujets impliqués dans l'essai. Lorsqu'une stratégie de développement d'un nouveau produit est définie, les essais sont dans un premier temps réalisés sur un petit nombre de patients, avant d'être élargis à une population plus importante, s'il n'existe aucune contre-indication.

Le développement des produits du Groupe requiert des essais de plus en plus larges et donc de plus en plus coûteux au fur et à mesure de leur avancement. En conséquence, un produit évoluant dans les différentes étapes de son développement clinique et se rapprochant de sa commercialisation nécessitera des moyens de plus en plus importants. Les essais cliniques conduits jusqu'à ce jour, notamment en Europe et aux Etats-Unis, ont été réalisés en utilisant des ressources internes, des partenariats avec des instituts de recherche publics et également, dans une large mesure, de la sous-traitance.

La phase de développement industriel permet de reproduire à grande échelle, en prévision de la commercialisation du produit, les processus de production mis au point au cours des essais précliniques et cliniques. Cette phase n'est en général engagée que quand les produits ont fait la preuve de leur efficacité. Le Groupe s'appuie sur des sous-traitants qualifiés pour effectuer ces changements d'échelle et, en fonction des accords avec ces sous-traitants, il est susceptible de prendre en charge des investissements spécifiques.

### **Besoin en fonds de roulement (BFR)**

Le besoin en fonds de roulement est négatif au 31 décembre 2015, à hauteur de 2,6 millions d'euros, contre -5,6 millions d'euros au titre de l'année précédente. Cette variation est liée à la croissance des créances clients, conséquence de la commercialisation de Beleodaq®, et des autres créances, notamment le crédit d'impôt recherche, les conditions d'exploitation étant par ailleurs relativement stables.

Les nouveaux accords de licence que le Groupe sera amené à signer sur ses produits au cours des prochaines années et la croissance des créances clients en ligne avec le développement des ventes des partenaires influenceront l'évolution du BFR.

### **Investissements**

Le principal investissement historique du Groupe est relatif à l'acquisition par voie de fusion en 2014 de la société Topotarget, pour un montant total de 88 millions d'euros (normes IFRS) comptabilisée en immobilisations incorporelles (actifs de R&D et goodwill). Cette politique de croissance externe s'est poursuivie en 2016 avec la finalisation au mois de mars de l'acquisition de la société DNA Therapeutics, pour un montant de 1,7 million d'euros, comptabilisée en titres de participation.

En dehors de ces opérations exceptionnelles et des dépenses de R&D engagées par la Société, commentées plus haut et comptabilisées en charge tant que le Groupe n'a pas obtenu d'AMM, les investissements sont limités et resteront limités au cours des prochaines années. En effet, le Groupe a fait le choix stratégique de

travailler avec des partenaires externes pour l'ensemble des activités de recherche fondamentale, pour une partie des activités de développement (études cliniques), ainsi que pour la production, le stockage et la distribution de ses produits. De ce fait, l'activité du Groupe est très peu capitalistique, les seuls biens immobilisés étant divers aménagements, ainsi que du matériel de bureau et de laboratoire, du matériel informatique ainsi que du mobilier de bureau. Au 31 décembre 2015, le total des immobilisations corporelles représentait une valeur nette de 0,8 million d'euros.

Afin d'éviter une immobilisation trop importante de ses ressources financières, le Groupe privilégie la location, notamment pour les locaux de son siège social à Paris et de son établissement à Copenhague, ainsi que de son laboratoire. En conséquence, il n'est actuellement pas prévu d'investissement industriel lourd donnant lieu à des immobilisations.

Par ailleurs, aucun investissement n'a fait l'objet d'un engagement ferme de la part du Groupe.

## Financements

- **Levées de fonds – Apports en capitaux propres**

Les apports en numéraire des actionnaires existants ou nouveaux ont jusqu'à présent constitué le financement privilégié de la Société.

Les augmentations de capital effectuées depuis la création d'Onxeo totalisent 177,4 millions d'euros à fin décembre 2015. Trois levées de fonds privées ont eu lieu entre 1999 et 2004, apportant à la Société 27 millions d'euros. La Société s'est introduite en bourse en décembre 2005 sur le marché Euronext Paris, levant à cette occasion 30 millions d'euros. Entre 2007 et 2014, la Société a réussi plusieurs levées de fonds secondaires (augmentation de capital avec maintien ou suppression du droit préférentiel de souscription) pour un montant complémentaire de plus de 118 millions d'euros. A ces opérations s'ajoutent les augmentations de capital dont bénéficie la Société au travers de la conversion de bons/options émis ou de certains contrats de partenariat.

- **Crédit d'impôt-recherche**

Eu égard au montant des dépenses de recherche et développement engagées, le crédit d'impôt-recherche (CIR) constitue un dispositif important pour la Société en termes de financement.

Au cours des cinq dernières années, le montant déclaré au titre du CIR a évolué comme suit :

<i>En milliers d'euros</i>	Avant 2010	2010	2011	2012	2013	2014	2015	<b>TOTAL</b>
CIR déclaré	8 369	1 456	1 121	1 979	2 389	2 083	3 814	<b>21 211</b>

En conséquence de la fusion avec la société danoise Topotarget et à la conservation d'un établissement stable au Danemark, Onxeo bénéficie du système de crédit d'impôt recherche danois. Au titre de 2015, ce dispositif représente 306 milliers d'euros, inclus dans le montant total de 3.814 milliers d'euros. Conformément aux dispositions légales en France et au Danemark, la Société devrait recevoir le remboursement du CIR 2015 avant la fin de l'année 2016.

## Subventions

Afin d'optimiser et de diversifier ses sources de financement, la Société a également recours à des subventions publiques. Il s'agit, soit de subventions définitivement acquises versées par divers organismes français ou européens, soit d'avances remboursables versées majoritairement par BPI France. D'une manière générale, les subventions obtenues par la Société sont versées en fonction de l'avancement des projets de recherche et développement, sur la base des dépenses réellement engagées. A ce titre, la Société soumet

régulièrement aux organismes concernés des bilans financiers sur la base desquels les différentes tranches de financement sont versées. Dans le cas des avances remboursables, un échéancier de remboursement est établi en fonction de l'atteinte des jalons définis dans le cadre des programmes de recherche et développement financés. En cas d'échec total ou partiel, les sommes restent généralement acquises à la Société.

Le montant des subventions et avances remboursables obtenues depuis la création de la Société se décompose comme suit :

<i>en milliers d'euros</i>	Total obtenu	Total versé	Total remboursé
Subventions	3244	2169	
Avances remboursables	10905	6126	1146

### **Description des flux de trésorerie**

Au cours de l'exercice 2015, les flux de trésorerie générés par l'activité se sont établis à -23,1 millions d'euros, contre -7,7 millions d'euros l'année précédente, l'exercice 2014 ayant été marqué par des revenus exceptionnels provenant du partenaire Spectrum Pharmaceuticals, en contrepartie de l'enregistrement de Beleodaq® aux Etats-Unis.

Eu égard au caractère limité des opérations d'investissement, les flux de trésorerie relatifs à cette activité se sont élevés à -0,2 millions d'euros au cours de l'exercice 2015, et ils étaient nuls au cours de l'année précédente.

Les flux de trésorerie liés aux opérations de financement sont très fortement influencés par les levées de fonds de la Société : en 2015, ces flux de trésorerie s'élevaient à 0,1 millions d'euros, alors qu'ils s'établissaient à 53,6 millions d'euros au titre de l'exercice 2014 en conséquence de la fusion absorption de Topotarget et de l'augmentation de capital de la Société finalisée en décembre 2014.

### **Flux intra-groupe**

Les informations relatives aux prêts et avances en cours consentis par la Société à ses filiales sont présentées à la note 7 de l'annexe aux comptes annuels de la Société figurant à la section 6.3 du Document de Référence.

## **4. DE LA RECHERCHE AU DEVELOPPEMENT**

### **4.1 La Recherche & Développement**

#### **4.1.1 Principes et organisation**

##### ***Présentation générale***

Le Groupe compte aujourd'hui une cinquantaine de collaborateurs salariés de haut niveau d'expertise, dont près des deux-tiers en R&D, qui réalisent et animent les différentes activités liées à la recherche, au développement, à l'assurance qualité, à l'enregistrement, à la protection industrielle mais également aux aspects de marketing stratégique, études de marché, développement corporate et « services support » (finance, ressources humaines).

La Recherche et le Développement sont au cœur de l'activité du Groupe. Pour ces activités (précliniques, cliniques et réglementaires) et de Production, le Groupe utilise ses ressources internes et a recours à des partenariats avec des instituts de recherche publics et à une sous-traitance spécialisée.

Le Groupe dispose de laboratoires de recherche sur deux sites (à la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry et au siège de la Société à Paris).

#### **4.1.2 Cadre réglementaire**

Des dispositions législatives et réglementaires définies par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en France, la Commission européenne et l'European Medicines Agency (EMA) en Europe, la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays, encadrent les travaux de recherche et développement, les études précliniques, les études cliniques, la réglementation des établissements pharmaceutiques, ainsi que la fabrication et la commercialisation des médicaments. Cette réglementation sur les principaux territoires où le Groupe exerce ses activités repose sur les procédures définies par l'*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH).

Les produits de santé ne peuvent pas être mis en vente dans une juridiction sans avoir obtenu de la part des autorités de ce pays les autorisations techniques et administratives, et a minima sans l'obtention préalable d'une AMM. Afin d'obtenir l'AMM d'un produit, le Groupe doit fournir des preuves sur son efficacité et son innocuité et des informations détaillées sur sa composition et son processus de fabrication. C'est dans ce cadre que sont réalisés les essais de développement pharmaceutique, les études précliniques et cliniques.

Schématiquement, le développement d'un nouveau médicament depuis la recherche fondamentale jusqu'à sa mise sur le marché comporte cinq étapes : (1) recherche (*discovery*), (2) développement pharmaceutique, études précliniques et fabrication, (3) essais cliniques chez l'homme, (4) demande d'AMM et (5) commercialisation. Les autorités réglementaires demandent qu'un suivi soit effectué après la mise sur le marché afin de continuer à contrôler les effets et l'innocuité des produits autorisés (pharmacovigilance). De même, elles peuvent demander des essais complémentaires de tolérance ou d'efficacité après obtention de l'AMM, concernant des populations particulières ou imposer des conditions susceptibles de limiter le développement commercial des produits.

Les délais imposés par le processus d'approbation réglementaire peuvent réduire *de facto* la période d'exclusivité d'exploitation des produits ou technologies brevetés.

##### **Essais cliniques**

Les essais cliniques chez l'homme sont habituellement conduits en trois phases : Phase I, Phase II et Phase III, généralement séquentielles, qui peuvent aussi se chevaucher.

**Phase I :** la Phase I consiste en l'administration du produit, le plus souvent à des sujets sains, pour déterminer son profil initial de sécurité d'emploi ainsi que sa distribution et son métabolisme.

**Phase II :** en Phase II, le médicament est étudié dans une population limitée de patients porteurs de la maladie ciblée pour déterminer son efficacité préliminaire, sa posologie optimale et affiner son profil de tolérance.

**Phase III :** l'essai de Phase III est mené chez un grand nombre de patients porteurs de la maladie ciblée pour comparer le traitement à l'étude au traitement de référence afin de produire suffisamment de données permettant d'établir le rapport bénéfices-risques du produit.

Des essais cliniques peuvent parfois être nécessaires après la commercialisation des produits pour expliquer certains effets secondaires, explorer un effet pharmacologique spécifique ou obtenir des données complémentaires plus précises. Il s'agit alors d'essais de Phase IV post AMM.

Les essais cliniques doivent respecter une législation stricte et suivre des normes de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) définies par l'EMA, la FDA et l'ICH, et des normes d'éthique définies par la Déclaration d'Helsinki<sup>12</sup> de juin 1964.

En Europe, la réalisation d'un essai clinique de Phase I, Phase II ou Phase III nécessite l'obtention préalable d'une autorisation de l'autorité compétente du ou des pays dans lesquels la recherche est menée, ainsi que l'avis d'un comité d'éthique (en France, le Comité de Protection des Personnes (CPP)), conformément à la Directive européenne 2001/20/EC et la Règlementation Européenne No 536/2014. Les autorités réglementaires peuvent soit accepter soit bloquer les protocoles d'études cliniques proposés par les sociétés qui demandent à tester des produits, ou exiger des modifications importantes. En outre, chaque comité d'éthique ayant autorité sur au moins un site clinique peut retarder, voire interrompre momentanément ou définitivement un essai clinique s'il estime que la sécurité des patients est menacée ou en cas de non-respect des dispositions réglementaires.

Aux Etats-Unis, une demande d'autorisation de mener un essai clinique (*Investigational New Drug (IND)*), comprenant notamment un dossier préclinique du produit et le protocole clinique de l'essai envisagé, doit être déposée auprès de la FDA. En l'absence d'objection de la FDA dans les 30 jours après réception du dossier d'IND, l'autorisation de démarrer un essai clinique est accordée. A tout moment au cours de cette période de 30 jours ou postérieurement, la FDA peut demander l'interruption de l'essai clinique envisagé ou en cours (« *clinical hold* » en anglais). Cette interruption temporaire est maintenue tant que la FDA n'a pas obtenu des réponses aux précisions qu'elle demande. En parallèle, l'accord d'un comité d'éthique (aux Etats-Unis : *Institutional Review Board (IRB)*) sur le protocole clinique est également exigé pour le démarrage d'un essai clinique aux Etats-Unis.

### **Autorisation de mise sur le marché**

Pour être commercialisé, tout médicament doit faire l'objet d'une AMM délivrée par les autorités sanitaires compétentes nationales ou supranationales (ANSM en France, EMA en Europe, FDA aux Etats-Unis, etc.) qui évaluent le produit sur des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Le dossier pour une demande d'AMM est constitué d'informations médicales détaillées et précises sur le nouveau produit, notamment sa qualité, sa toxicité, son efficacité et son innocuité. La qualité de cette information est garantie par des essais précliniques et cliniques soigneusement encadrés. La taille et la nature de ces essais varient en fonction de nombreux facteurs tels que la nature du produit évalué, le traitement développé, les indications recherchées et les standards des soins.

Le dossier de demande d'AMM comporte les résultats des essais précliniques et cliniques, accompagnés d'informations détaillées sur la composition, le processus de fabrication du produit et le contrôle de sa

---

<sup>12</sup> Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale, « Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains ».

qualité. La préparation de ces demandes et leur examen par les autorités compétentes sont des processus coûteux qui peuvent prendre plusieurs années.

Dans l'Union Européenne, les demandes d'AMM peuvent être faites soit aux autorités réglementaires d'un Etat Membre de l'Union Européenne (Etat de référence) pour être reconnue dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle ou décentralisée dans les autres Etats Membres, soit, pour certains produits, directement à l'EMA dans le cadre d'une procédure dite centralisée. La procédure centralisée prévoit une demande, une évaluation et une autorisation unique permettant la commercialisation d'un médicament dans tous les Etats Membres de l'Union Européenne.

Aux Etats-Unis, la FDA est compétente pour l'octroi d'une AMM dite NDA (*New Drug Application*) ou Biological Licence Application (BLA).

Aux Etats-Unis, avant d'autoriser la mise sur le marché des produits, la FDA se charge d'inspecter les études cliniques ainsi que les sites de fabrication afin de vérifier que les données constitutives du dossier de demande d'AMM répondent aux normes de Bonnes Pratiques (Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou Bonnes Pratiques cliniques). Après l'AMM, les autorités inspectent régulièrement les sites de production afin de vérifier que la réglementation est bien respectée. Le non-respect de ces exigences réglementaires peut assujettir un fabricant à des sanctions pénales ou administratives, telles que la suspension de la fabrication et le retrait des produits.

Diverses réglementations en Europe et aux Etats-Unis encouragent le développement de traitements pour des maladies rares. La FDA accorde le statut de médicament orphelin à tout médicament visant à traiter des maladies affectant moins de 200 000 personnes par an aux Etats-Unis. Ce statut est également possible en Europe dans le cadre d'une législation de même nature pour les médicaments destinés au traitement d'une pathologie affectant au plus cinq personnes sur 10 000 dans l'Union Européenne et pour laquelle il n'existe aucun traitement satisfaisant.

### **Prix et remboursement des produits**

Sur de nombreux marchés, le prix des médicaments est soumis au contrôle de l'Etat qui le fixe ou ne permet la prise en charge par la collectivité que d'un tarif forfaitaire. Des données médico-économiques sont de plus en plus fréquemment demandées par les autorités de santé afin de déterminer le rapport coût-efficacité d'un nouveau produit par rapport aux alternatives existantes. Des benchmark internationaux sur les prix pratiqués sont également utilisés de manière fréquente pour contrôler l'augmentation des prix.

En France, l'accès effectif au marché suppose que les produits du Groupe soient pris en charge à l'hôpital (au travers d'un agrément pour les collectivités locales) ou remboursés par la sécurité sociale. Le prix des médicaments est négocié avec le Comité Economique des Produits de Santé après avis de la Commission de Transparence.

Aux Etats-Unis, bien que le prix des médicaments puisse être librement fixé par le laboratoire pharmaceutique qui l'exploite, des initiatives aux niveaux fédéral et local ont visé à faire baisser le coût total des soins de santé. Le Congrès américain et les législateurs de chaque Etat sont susceptibles de poursuivre leurs efforts concernant la réforme du système de santé, le coût des produits pharmaceutiques délivrés sur ordonnance et la réforme des systèmes Medicare et Medicaid. Le développement des organismes privés de gestion de santé (HMO), qui ont une influence importante sur les achats de services de santé et de produits thérapeutiques, pourrait également contribuer à faire diminuer les prix en imposant des remises ou des rabais spéciaux sur le prix des produits du Groupe, afin d'éviter l'exclusion des listes de produits recommandés, listes dressées par les HMO.

### **Réglementations en matière d'environnement, de santé et de sécurité**

Le Groupe est également soumise aux lois et réglementations concernant l'environnement, la santé et la sécurité qui s'appliquent, entre autres, à l'utilisation, au stockage, à la manipulation, au déchargement ainsi qu'à l'élimination des produits dangereux, notamment les produits chimiques et biologiques. L'impact de ces

réglementations sur son activité est donc très significatif. Dans chacun de ces domaines, les autorités nationales ont des pouvoirs étendus et peuvent imposer des sanctions en cas de manquement.

#### **4.1.3 Projets en Recherche & Développement**

Le Groupe développe des produits dans le domaine des pathologies orphelines en oncologie. Il s'agit de produits innovants pour le traitement de cancers résistants ou de maladies sévères pour lesquels de nouvelles approches thérapeutiques sont attendues et qui constituent des marchés à fort potentiel. A la date du Document de Référence, ce portefeuille comprend les principaux produits suivants :

##### **Produits en phase clinique I, II ou III**

- Beleodaq® (belinostat) pour le traitement du lymphome à cellules-T (PTCL) périphérique : résultats positifs essai de phase I en association avec le traitement CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxyadriamycine, Oncovin, Prednisone), qui ont fait ressortir un taux de réponse objective de 86%, dont une grande majorité (67%) de réponses complètes. Ces résultats ouvrent la voie à l'initiation d'une phase III avec cette combinaison.
- Validive® (clonidine Lauriad®) pour la prévention et le traitement de la mucite orale induite par la radiothérapie associée ou non à la chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer ORL : publication des résultats définitifs positifs en 2015. La poursuite du développement de Validive® (phase III) se fera dans le cadre d'un partenariat.
- Livatag® (Doxorubicine Transdrug™) pour le traitement du cancer primitif du foie avancé : essai de phase III en cours, démarré en juin 2012. Les résultats préliminaires d'efficacité sont attendus mi-2017.
- AsiDNA : premier produit (« first-in-class ») issue de la technologie siDNA agoniste du cycle de réparation de l'ADN dans les cellules tumorales. Résultats positifs de la phase I/IIa (étude de preuve du concept) dans le mélanome métastatique.

##### **Produits enregistrés**

- Beleodaq® (belinostat), pour le traitement du lymphome à cellules-T (PTCL) périphérique en rechute ou réfractaire, enregistré et commercialisé aux Etats-Unis par Spectrum Pharmaceuticals.
- Loramyc®/Oravig® (miconazole Lauriad®), pour le traitement de la candidose oropharyngée, commercialisé en France, en Allemagne, en Italie et aux Etats-Unis et enregistré dans 5 pays Européens. Loramyc® n'étant plus promu en Allemagne, Therabel prévoit d'arrêter la commercialisation du produit courant 2016 dans ce pays.
- Sitavig®/Labiriad® (acyclovir Lauriad®) pour le traitement de l'herpès labial récurrent, enregistré et commercialisé aux Etats-Unis et en Italie ; et enregistré dans neuf autres pays européens (France, Allemagne, Suède, Royaume-Uni, Espagne, Danemark, Finlande, Norvège, Pologne).

Chacun de ces produits fait l'objet d'une présentation détaillée à la section 4.2 du Document de Référence.

#### **4.1.4 Propriété intellectuelle, brevets et licences**

La propriété intellectuelle est un actif clé du Groupe et est au cœur de ses projets de recherche et développement. Au 31 décembre 2015, le portefeuille brevets du Groupe est composé de 29 familles de brevet publiées, portant sur des technologies ou des produits innovants. Ces 29 familles de brevet recouvrent 453 brevets et demandes de brevet, dont 398 sont des brevets délivrés - soit plus de 85% du portefeuille - qui protègent les actifs du Groupe à l'international et à long terme.

La politique du Groupe en matière de propriété intellectuelle consiste (i) à déposer régulièrement de nouvelles demandes de brevet afin de protéger ses technologies, ses produits et ses procédés de fabrication, (ii) à étendre cette protection aux pays susceptibles de constituer un marché porteur ou un risque générique et (iii) à effectuer un contrôle permanent pour agir contre toute atteinte à ses brevets ou à ses marques commerciales.

La durée de protection conférée par une famille de brevet est de vingt ans à compter de la date de dépôt dans une juridiction donnée, typiquement, la date de dépôt de la demande de brevet internationale. Cette protection peut être ajustée ou étendue dans certains territoires, notamment aux Etats-Unis et en Europe, en fonction des législations en vigueur. La protection conférée peut varier d'un pays à un autre en fonction de la procédure d'examen, spécifique à chaque Etat.

Enfin, dans le cas particulier des médicaments orphelins, les autorités prévoient une protection supplémentaire sous l'aspect d'une exclusivité commerciale de dix ans en Europe, sept ans aux Etats-Unis pour renforcer l'incitation des laboratoires à investir et développer dans ces domaines où il y a finalement un nombre restreint de malades.

Le Groupe s'est doté d'une solide propriété industrielle protégeant ses produits commercialisés ou en développement clinique. Le portefeuille brevets présenté ci-après précise ces protections et leur date d'expiration. Le Groupe a également concédé des droits de commercialisation (« *Out licensing* ») sur ses produits Loramyc®/Oravig®, Sitavig®, et Beleodaq® qui sont décrits à la Section 4.2.2 du Document de Référence.



Portefeuille brevets des produits commercialisés ou en développement clinique

Produits	Principaux domaines thérapeutiques	Protections	Date d'expiration
<b>Technologie Transdrug™ : technologie nanoparticulaire</b>			
Livatag®	Traitement du cancer primitif du foie	i) Nanoparticules Livatag®	1 <sup>er</sup> trimestre 2019
		ii) Nouvelle voie d'administration des Nanoparticules Livatag®	1 <sup>er</sup> trimestre 2032
		iii) Composition spécifique de Nanoparticules résultant d'une sélection de poloxamer particuliers	3 <sup>ème</sup> trimestre 2036
<b>Technologie des inhibiteurs d'histone désacétylase (HDAC)</b>			
Beleodaq®	Lymphome des cellules T périphériques (PTCL)	(i) Principe actif (Belinostat)	3 <sup>ème</sup> trimestre 2021
		(ii) Formulation du principe actif	4 <sup>ème</sup> trimestre 2027 aux US 2 <sup>ème</sup> trimestre 2026 dans les autres territoires
		(iii) Fabrication du principe actif	2 <sup>ème</sup> trimestre 2030 aux US 3 <sup>ème</sup> trimestre 2028 dans les autres territoires
<b>Technologie Dbait : Molécules « DNA strand break bait » (Dbait)*</b>			
Dbait* (DT01 = cholesterol-conjugated Dbait molécule)	Traitement du cancer	i) Molécules Dbait particulières	3 <sup>ème</sup> trimestre 2027
		ii) Traitement du cancer par la seule administration de molécules Dbait	1 <sup>er</sup> trimestre 2028
		iii) Molécules Dbait optimisées pour une meilleure délivrance <i>vivo</i>	2 <sup>ème</sup> trimestre 2031
<b>Technologie Lauriad® : comprimé muco-adhésif buccal à libération prolongée</b>			
Loramyc® / Oravig®	Candidose oropharyngée	(i) Technologie Lauriad® (ii) Traitement de la candidose buccale	3 <sup>ème</sup> trimestre 2022
Sitavig®	Traitement et prévention de l'herpès labial	(i) Procédé pour la fabrication du comprimé Sitavig®	4 <sup>ème</sup> trimestre 2027 aux US 1 <sup>er</sup> trimestre 2027 dans les autres territoires
		(ii) Traitement de l'herpès par une seule administration de Sitavig®	2 <sup>ème</sup> trimestre 2030 aux US 4 <sup>ème</sup> trimestre 2030 dans les autres territoires
Validive®	Traitement de la mucite orale	(i) Clonidine dans le traitement/prévention de la mucite	3 <sup>ème</sup> trimestre 2029

		(ii) Clonidine dans la diminution des effets indésirables liés à la radiothérapie	2 <sup>ème</sup> trimestre 2036
--	--	---	---------------------------------

\*Dbait est l'ancien nom donné à la molécule AsiDNA

## Marques

La protection des marques varie selon les pays. Dans certains pays, cette protection repose essentiellement sur l'utilisation de la marque tandis que dans d'autres elle ne résulte que de l'enregistrement.

Les droits de marques sont obtenus soit par le biais de marques nationales, soit par le biais d'enregistrements internationaux, soit par le biais de marques communautaires. Les enregistrements sont en général accordés pour une durée de dix ans et sont renouvelables indéfiniment, bien que, dans certains cas, leur maintien en vigueur soit lié à l'utilisation continue de la marque.

Le Groupe détient notamment à titre de marques les noms de ses produits commercialisés ou en développement clinique ainsi que les noms de ses technologies propriétaires Lauriad® et Transdrug™, le nom de la Société et son logo.

Ces marques bénéficient d'une protection pour les produits pharmaceutiques contenus dans la classe 5 de la classification internationale des produits et services.

### Portefeuille marques des produits commercialisés ou en développement clinique

Marques	Produits	Principaux pays dans lesquels la marque est enregistrée ou déposée
Livatag®	Doxorubicine Transdrug™	Etats-Unis, Europe, France, Japon
Beleodaq®*	Belinostat	Etats-Unis, Europe, Japon, Chine, Australie, Fédération de Russie, Mexique, Norvège, Oman, Serbie, Singapour, Suisse, Turquie, Vietnam, Israël, Inde
Validive®	Clonidine Lauriad®	Etats-Unis, Europe, Japon, Chine
Loramyc®	Miconazole Lauriad®	Europe, Etats-Unis, Chine, Japon, Inde, Singapour, Corée du Sud, Hong Kong, Malaisie
Oravig®		Etats-Unis, Japon
Sitavig®	Acyclovir Lauriad®	Europe, Etats-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, Corée du Sud

\* la marque Beleodaq® est détenue par SPECTRUM PHARMACEUTICALS, licencié exclusif du Groupe pour la commercialisation du Belinostat aux Etats-Unis, Canada, Mexique et Inde.

Le Groupe défend ses droits de marque en formant des oppositions à l'encontre des dépôts de marques identiques ou similaires et enclenche, le cas échéant, des actions en justice afin de faire reconnaître ses droits.

## 4.2 Produits et marchés

Dédié aux produits orphelins dans le traitement des cancers, avec une approche ciblée sur les résistances médicamenteuses, le Groupe conçoit et développe des médicaments innovants dans des maladies rares ou orphelines. Par ailleurs, il a développé et enregistré deux premiers médicaments basés sur sa technologie innovante muco-adhésive Lauriad® qui permet d'améliorer le profil d'efficacité et de tolérance d'un principe actif existant dans l'indication choisie.

Le marché des médicaments anticancéreux a atteint 74.4 milliards de dollars en 2014, en progression de 12% par rapport à 2013. Avec 7.9% du marché pharmaceutique global, les anticancéreux demeurent la 1<sup>ère</sup> classe thérapeutique en chiffre d'affaires, devant les antidiabétiques (63.6 milliards de dollars) et les antalgiques (59.8 milliards de dollars)<sup>13</sup>.

Les prévisions de croissance pour le marché des anticancéreux restent fortes, avec 100 à 120 milliards de dollars de ventes attendus à l'horizon 2020<sup>14</sup>.

### 4.2.1 Les médicaments orphelins en oncologie

En Europe, le statut orphelin s'obtient pour un médicament dans une pathologie touchant moins de 5/10.000 personnes, soit environ 250 000 personnes pour l'UE-28. Ce statut permet de bénéficier de mesures favorables en termes de développement clinique (développement optimisé en termes de temps et de coût), une protection supplémentaire avec une exclusivité commerciale de 10 ans après l'AMM du médicament et un prix plus favorable, généralement identique ou similaires dans les grands pays européens.

Aux Etats-Unis, le statut orphelin s'obtient pour une pathologie touchant moins de 200 000 personnes et l'exclusivité commerciale est de sept ans.

EvaluatePharma® prévoit que le marché des médicaments orphelins – toutes pathologies – pourrait atteindre 176 milliards de dollars en 2020. Et parmi les 20 premiers produits en chiffre d'affaires, une quinzaine sont des anticancéreux, ce qui confirme le poids très important des médicaments orphelins en oncologie<sup>15</sup>.

#### 4.2.1.1 Beleodaq® (belinostat) et le marché du lymphome à cellules T périphérique en rechute ou réfractaire.

##### a) Pathologie

Le lymphome à cellules T périphérique (PTCL) est un sous-type de lymphome non hodgkinien (LNH). Le lymphome non hodgkinien survient lors d'une transformation néoplasique des cellules lymphoïdes. Dans 90 % des cas, il est issu de cellules de la lignée lymphocytaire B (lymphome à cellules B), dans moins de 10 % des cas, il est issu de cellules de la lignée lymphocytaire T (lymphome à cellules T), et dans de très rares cas, de cellules de la lignée lymphocytaire NK. Le pronostic du lymphome à cellules T est généralement plus mauvais que celui du lymphome à cellules B.

Le traitement du PTCL se rapproche largement du traitement thérapeutique standard du lymphome non-hodgkinien. Dans le cas très rare de tumeurs localisées, le traitement appliqué est la radiothérapie (avec ou sans chimiothérapie) mais chez la plupart des patients, la maladie a déjà disséminé et c'est la chimiothérapie qui s'impose en première ligne de traitement. Les agents de chimiothérapie sont principalement les agents alkylants, les vinca-alcaloïdes, les anthracyclines et les corticostéroïdes, comme notamment le protocole CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxyadriamycine, Oncovin, Prednisone) ou d'autres associations similaires.

<sup>13</sup> Source : IMS Health MIDAS, December 2014

<sup>14</sup> Source: Global Use of Medicines in 2020. Report by the IMS Institute of Healthcare Informatics

<sup>15</sup> Source : Evaluate Pharma, Orphan Drug Report 2015

Les protocoles à base d'anthracyclines, comme le protocole CHOP, demeurent le traitement de référence de la plupart des sous-types de PTCL. La plupart des patients atteints d'un PTCL récidiveront après un premier traitement et nécessiteront un deuxième traitement thérapeutique.

## **b) Epidémiologie**

Les LNH, plutôt rares au niveau mondial (incidence de 5 / 100 000, 386 000 cas en 2012), sont en revanche assez fréquents dans les pays marqués par le vieillissement de leur population. L'incidence est ainsi 20.1 / 100 000 en Amérique du nord (70 000 cas) et de 15.6/100 000 dans l'Union Européenne (79 000 cas)<sup>16</sup>.

Les cas de PTCL représentent entre 10 et 15 % des cas de LNH, soit entre 38 000 et 58 000 nouveaux cas dans le monde. Dans les pays occidentaux, cette proportion est plus basse – 5 à 10% des LNH – que dans les pays asiatiques (15 à 20%)<sup>17</sup>.

Au niveau des principaux marchés pharmaceutiques (US, Europe, Japon et Chine), on dénombrerait donc entre 17 000 à 27 000 nouveaux cas annuellement. Les PTCL étant un type de cancer dont l'incidence augmente avec l'âge, le vieillissement de la population devrait entraîner une augmentation régulière du nombre de nouveaux cas, avec à l'horizon 2030 une estimation de 22 000 à 36 000 cas<sup>18</sup>.

L'indication approuvée aux Etats-Unis (2<sup>ème</sup> ligne de traitement) concerne les patients en rechute ou réfractaires à leur 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (CHOP), soit environ 75% des patients diagnostiqués avec un PTCL puisqu'on estime qu'environ ¼ bénéficie d'une rémission durable.

## **c) Concurrence**

Aux Etats Unis, trois produits ont reçu l'approbation de la Food and Drug Administration pour le traitement de seconde ligne du PTCL : Beleodaq®, Istodax® et Folutyn®. En Europe, aucun médicament n'a, à ce jour, obtenu d'AMM sur le marché pour cette indication.

En plus des 3 produits approuvés dans le PTCL, il faut mentionner l'Adcetris® qui lui est approuvé (aux US et en Europe) dans un sous-type de PTCL, le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) récidivant ou réfractaire chez l'adulte.

---

<sup>16</sup> Source : Globocan 2012 and World Population Prospects, the 2012 revision (United Nations, Department of Economic and Social Affairs), Peripheral T-Cell Lymphoma Facts (July 2014, Leukemia & Lymphoma Society)

<sup>17</sup> Ibid.

<sup>18</sup> Ibid.

Les produits en développement clinique avancé (phase II / III) dans l'indication traitement de 2<sup>nde</sup> ligne du PTCL sont :

Référence clinical trials.gov	Molécule	Société (Sponsor)	Titre de l'étude	Phases
NCT02464228	tipifarnib	Kura Oncology	<i>Study of Tipifarnib in Subjects with Relapsed or Refractory PTCL</i>	Phase II
NCT02495415	fenretinide	CerRx	<i>Trial of Intravenous Fenretinide Emulsion for Patients With Relapsed/Refractory Peripheral T-cell Lymphomas</i>	Phase II
NCT02653976	darinaparsin	Solasia Pharma	<i>A Phase 2 Study of SP-02L in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL)</i>	Phase II
NCT00406809	ABT-263 (navitoclax)	AbbVie	<i>A Study of ABT-263 in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies</i>	Phase II
NCT01431209	ruxolitinib	Incyte Corporation (University of Nebraska)	<i>Ruxolitinib Phosphate (Oral JAK Inhibitor INCB18424) in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell or Peripheral T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma</i>	Phase II
NCT02535247	MK-3475 (pembrolizumab)	Merck Sharpe & Dohme Corp. (Fox Chase Cancer Center)	<i>Study of MK-3475 in Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Non-Hodgkin Lymphoma</i>	Phase II
NCT01998035	Romidepsin + azacitidine	Celgene Corporation (Columbia University)	<i>Romidepsin Plus Oral 5-Azacitidine in Relapsed/Refractory Lymphoid Malignancies</i>	Phase I/ Phase II

Liste non exhaustive (recherche sur le site *Clinical Trials.gov* des études cliniques en cours en utilisant les mots-clés PTCL, Peripheral T-Cell Lymphoma, Relapsed, Refractory)

#### d) Beleodaq® (belinostat)

Beleodaq® est un inhibiteur d'histone-déacétylases (HDACi) qui, par un processus enzymatique (acétylation), tend à normaliser les dysfonctions génétiques caractéristiques des cellules cancéreuses. Beleodaq® se distingue fortement dans le groupe des HDACi car il a déjà démontré une activité anticancéreuse dans plusieurs tumeurs humaines, avec un excellent profil de tolérance. Grâce à leur action pléiotropique, les HDACi peuvent cibler simultanément plusieurs voies cruciales pour la survie de la cellule cancéreuse. Dans les études précliniques, les HDACi ont déjà démontré une activité antinéoplasique in vitro et in vivo, ainsi qu'une synergie avec d'autres agents anticancéreux en provoquant la mort des cellules cancéreuses et l'inhibition de la croissance tumorale (Bolden et al. 2006<sup>19</sup> ; Minucci et al. 2006<sup>20</sup>). C'est pourquoi les inhibiteurs d'HDACi représentent une stratégie thérapeutique anticancéreuse très intéressante.

Spectrum Pharmaceuticals co-développe Beleodaq® en partenariat avec le Groupe et est en charge de sa promotion auprès des spécialistes en oncologie et hématologie aux États-Unis.

Dans le cadre de cet accord, il est prévu le versement de paiements par Spectrum Pharmaceuticals à la Société au passage de certaines étapes réglementaires, ainsi que des royalties et paiements selon performances des ventes.

<sup>19</sup> Source : Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(9):769-84

<sup>20</sup> Source : Minucci S, Pelicci PG. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(1):38-51

En février 2014, la FDA (*Food and Drug Administration*) a octroyé la recevabilité du dossier d'enregistrement américain de Beleodaq® assortie d'une revue prioritaire, programme d'enregistrement permettant l'approbation conditionnelle d'un médicament destiné au traitement d'une maladie mettant en jeu le pronostic vital, sur la base d'éléments prédictifs d'un bénéfice clinique. Cette recevabilité a déclenché le versement d'un montant de 10 millions de dollars par Spectrum Pharmaceuticals, ainsi que l'octroi d'un million d'actions Spectrum à la Société.

En juillet 2014, Beleodaq® a obtenu l'AMM par la FDA pour le traitement du lymphome à cellules-T périphérique. Cet enregistrement est fondé sur les résultats de l'étude clinique BELIEF qui a inclus 129 patients atteints de lymphome à cellules T périphérique, résistant ou en rechute après au moins un premier traitement par voie systémique. Depuis août, les équipes de Spectrum Pharmaceuticals ont démarré la promotion de Beleodaq® auprès des hématologues, générant les premiers chiffres de ventes au cours du second semestre 2014, et amorçant ainsi, pour le Groupe, le flux des royalties. Un second paiement d'étape de 25 millions d'USD a été versé au Groupe en novembre 2014, à la suite de l'obtention de l'enregistrement du produit par la FDA.

Pour répondre aux exigences de la FDA qui demande une étude post-AMM, et pour étendre l'indication de belinostat à la première ligne de traitement du PTCL, une étude clinique de recherche de dose (phase I) BelCHOP (belinostat plus cyclophosphamide, hydroxydaunorubicine, oncovin, et prednisone) a été réalisée et les résultats publiés en décembre 2015 lors du 57ème Congrès Annuel de l'ASH. Outre le fait que la dose maximale tolérée a été trouvée (1000 mg/m<sup>2</sup>, soit la même dose que celle autorisée en monothérapie), le Groupe a annoncé des résultats très prometteurs en terme de réponse avec 86% de réponse globale et 67% de réponse complète.

Ces résultats ouvrent la voie à l'initiation d'une étude de phase III, en partenariat avec Spectrum Pharmaceuticals. Eu égard aux étapes préparatoires nécessaire à l'élaboration du protocole avec son partenaire, le Groupe estime que cette étude pourrait être initiée à partir de fin 2016, et non au premier semestre 2016 comme annoncé dans le document de référence 2014.

Beleodaq® bénéficie d'une protection industrielle jusqu'en 2021 avec une extension possible jusqu'en 2026. Sa protection (exclusivité commerciale) est par ailleurs renforcée par son statut de médicament orphelin en Europe et aux Etats-Unis.

Le tableau ci-dessous présente une synthèse des accords de licence conclus par le Groupe pour la commercialisation de Beleodaq®.

<b>Partenaire</b>	<b>Territoire</b>	<b>Phase</b>	<b>Montants déjà perçus par le Groupe</b>	<b>Total pouvant être perçu au titre de l'accord</b>
Spectrum Pharmaceuticals Accord de licence et de collaboration en 2010	Etats-Unis, Canada, Mexique, Inde et option Chine	Commercialisé aux Etats-Unis en 2 <sup>ème</sup> ligne de traitement du PTCL  En cours de développement dans d'autres indications	65 millions de dollars + 1 million d'actions Spectrum + redevances sur les ventes	> 320 millions de dollars + redevances sur les ventes

#### 4.2.1.2 Livatag® (Doxorubicine Transdrug™) et le marché du carcinome hépatocellulaire

##### **a) Pathologie**

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) se développe à partir des cellules du foie (hépatocytes) et représente 85% des cancers primitifs du foie. Dans la très grande majorité des cas (> 90 %), le CHC apparaît sur un foie anormal (cirrhotique). Les facteurs de risques sont bien connus :

- L'infection par les virus de l'hépatite (B et C) est à l'origine de 80% des cancers du foie. Cela explique que les zones où l'infection est endémique, comme l'Asie, soient les plus touchées par le CHC ;
- La consommation d'alcool en grande quantité, autre cause importante de cirrhose, est également un facteur de risque du CHC, davantage contributif dans les pays occidentaux que dans les pays asiatiques ;
- Les maladies métaboliques, et en particulier l'obésité, sont une cause croissante de cirrhose et de CHC.

La plupart des CHC sont diagnostiqués à un stade avancé car la tumeur est sans manifestations cliniques visibles dans les stades précoces. En outre, les premiers symptômes ou signes ne sont habituellement pas spécifiques du CHC mais de la cirrhose associée et peuvent évoquer d'autres pathologies.

##### **b) Epidémiologie**

Le cancer du foie est le 6<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent par son incidence (782 000 nouveaux cas dans le monde, 5.6 % de tous les nouveaux cas de cancer) et le 2<sup>ème</sup> par sa mortalité (746 000 décès, 9.1% du total), derrière le cancer du poumon<sup>21</sup>.

C'est le cancer le plus agressif – avec celui du pancréas – avec un taux de létalité de 95 % (rapport entre mortalité et incidence pour une année donnée).

Alors que l'Europe (UE28) et les Etats-Unis totalisent 82 000 nouveaux cas par an (10 % de l'incidence mondiale), on peut dire que le cancer du foie est un problème de santé publique touchant avant tout les pays les moins développés (648 000 nouveaux cas) et en particulier l'Asie, dont la Chine qui regroupe à elle seule la moitié des cas recensés dans le monde<sup>22</sup>.

La concentration des cas en Asie, et surtout en Chine, s'explique bien sûr par des raisons démographiques mais aussi et surtout par une forte prévalence des hépatites virales B et C.

Le taux d'incidence de cancer du foie varie beaucoup d'une zone géographique à l'autre : alors que le taux moyen mondial est de 11.1 / 100 000, il est proche de 30 / 100 000 pour la zone Extrême Orient (Chine, Japon, Corée). Dans les pays occidentaux, l'incidence est dans la moyenne mondiale : 10.2 / 100 000 dans l'Union Européenne, 9.6 / 100 000 aux Etats-Unis<sup>22</sup>.

Le taux de survie à 5 ans demeure extrêmement faible, même dans les pays médicalement les plus avancés comme les Etats-Unis, où il est de 17 % pour l'ensemble des patients mais de seulement 11 % pour ceux diagnostiqués à un stade avancé (invasion régionale) et de 3 % au stade métastatique d'emblée<sup>23</sup>.

---

<sup>21</sup> Source : Globocan 2012, Incidence et Mortalité du Cancer du foie

<sup>22</sup> Sources : Globocan 2012, World Population Prospects, the 2012 revision (United Nations, Department of Economic and Social Affairs)

<sup>23</sup> Source : Rapport « Facts & Figures 2015 » de l'American Cancer Society

### **c) Concurrence**

#### Traitements existants

Le seul traitement curatif possible du CHC est chirurgical : il s'agit de la résection pour enlever la totalité de la tumeur. Néanmoins, en raison du diagnostic tardif du CHC, les tumeurs sont souvent volumineuses et nombreuses et seulement 15 à 20 % des patients peuvent subir une telle intervention chirurgicale. La transplantation hépatique est rarement proposée du fait de la rareté des greffons et des règles d'attribution strictes qui l'encadrent.

La radiofréquence est une alternative à la résection chirurgicale : il s'agit d'obtenir la destruction thermique (par courant électrique) de la tumeur, mais cette technique est limitée à des tumeurs ne dépassant habituellement pas 3 cm et en nombre limité (inférieur à 3).

Chez les patients qui ne peuvent pas bénéficier d'un traitement chirurgical ou par radiofréquence, il existe quatre thérapies alternatives :

- La chimioembolisation par voie intra artérielle : l'injection artérielle dans les artères de la tumeur d'un agent les oblitérant associé ou non à la doxorubicine (ou le cisplatine) permet d'obtenir un allongement de la durée de survie de 4-6 mois environ chez certaines catégories de malades. Elle s'accompagne de complications qui allongent la durée d'hospitalisation chez plus de 30 % des patients ;
- Le sorafenib (Nexavar<sup>®</sup>, Onyx / Bayer), un produit issu des biotechnologies actif sur des cibles multiples de kinases (entre autres : RAF, VEGFR) est indiqué dans le traitement du CHC (ainsi que dans le cancer rénal). Il allonge la durée de survie d'environ 3 mois en comparaison au placebo, chez des patients avec une cirrhose compensée ne pouvant pas recevoir d'autres traitements ;
- La chimiothérapie systémique (intraveineuse) a une efficacité limitée en raison de la chimiorésistance et une toxicité systémique. Elle est peu utilisée actuellement.

Les difficultés de traitement du CHC et la mortalité élevée associée sont attribuables à différents facteurs, en particulier les maladies associées au CHC, tel que la cirrhose du foie, qui limitent les options de traitement. De plus le cancer primitif du foie est un cancer résistant à la chimiothérapie.

La résistance des cancers, qu'elle soit spontanée ou acquise, représente un enjeu majeur de la lutte contre ce type de pathologie. Actuellement, la multi-résistance aux médicaments est la cause principale d'échec des traitements chimiothérapeutiques. La multi-résistance de certaines cellules tumorales après des cycles répétés de chimiothérapie rend ces cellules insensibles à toute autre forme de thérapie.

L'une des causes de cette forme de multi-résistance aux médicaments est l'activation d'une famille de protéines de transport transmembranaire. Ces protéines sont activées sous l'influence du gène de multi-résistance appelé MDR-1. Ces protéines diminuent activement la concentration intracellulaire d'agents cytotoxiques, en les rejetant à l'extérieur de la cellule cible dès leur entrée. Ces protéines agissent comme de véritables pompes, empêchant ainsi l'agent cytotoxique d'exercer sa fonction thérapeutique.

Il y a donc un besoin médical non satisfait pour une thérapie efficace et de nouvelles stratégies de traitement pour la prise en charge du CHC. Livatag<sup>®</sup> a démontré dans les études précliniques sa capacité à contourner cette pompe à efflux, permettant ainsi au produit de pénétrer et de rester dans la cellule cancéreuse afin d'y exercer son action.

Concurrents au même stade de développement que Livatag<sup>®</sup> (phase III) dans le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne du CHC avancé



Référence clinical trials.gov	Molécule / Produit	Société (Sponsor)	Titre de l'étude	Positionnement	Phases
NCT01755767	tivantinib	Daiichi Sankyo - ArQule	<i>Study of Tivantinib in Subjects With Inoperable Hepatocellular Carcinoma Who Have Been Treated With One Prior Therapy (METIV-HCC)</i>	2ème ligne	Phase III
NCT01287585	ADI-PEG 20	Polaris Group	<i>Ph 3 ADI-PEG 20 Versus Placebo in Subjects With Advanced Hepatocellular Carcinoma Who Have Failed Prior Systemic Therapy (ADI-PEG 20)</i>	2ème ligne	Phase III
NCT01908426	Cometriq®	Exelixis	<i>Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects With Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib (CELESTIAL)</i>	2ème ligne	Phase III
NCT02435433	Cyramza®	Eli Lilly	<i>A Study of Ramucirumab (LY3009806) Versus Placebo in Participants With Hepatocellular Carcinoma and Elevated Baseline Alpha-Fetoprotein (REACH-2)</i>	2ème ligne	Phase III
NCT01774344	Stivarga®	Bayer	<i>Study of Regorafenib After Sorafenib in Patients With Hepatocellular Carcinoma (RESORCE)</i>	2ème ligne	Phase III

Liste non exhaustive (recherche sur le site Clinical Trials.gov des études cliniques en cours en utilisant les mots-clés HCC, Hepatocellular Carcinoma)

#### **d) Livatag® (Doxorubicine Transdrug™)**

Livatag® (Doxorubicine Transdrug™), programme phare des produits orphelins en oncologie, correspond à une formulation de doxorubicine sous forme de nanoparticules lyophilisées de PEBCA (Poly-Ethyl-Butyl-Cyanoacrylate).

Cette approche thérapeutique nouvelle permet de contourner la résistance aux médicaments en court-circuitant les mécanismes de multi-résistance mis en place par les cellules tumorales, par un masquage de l'agent anticancéreux. Faisant office de cheval de Troie, la formulation nanoparticulaire permet d'éviter le rejet à l'extérieur de la cellule de la doxorubicine qui peut ainsi exercer son action cytotoxique. En ciblant préférentiellement les cellules tumorales du foie et en surmontant la résistance à la doxorubicine, Livatag® (Doxorubicine Transdrug™) constituerait une avancée significative dans le traitement de ce cancer. Le produit vise en première indication le carcinome hépatocellulaire, sixième cancer dans le monde et deuxième cause de mortalité liée à un cancer<sup>24</sup>.

L'efficacité du Livatag® (Doxorubicine Transdrug™) a été démontrée dans des modèles précliniques de cancers résistants *in vitro* et *in vivo*, avec une supériorité établie par comparaison avec la doxorubicine libre. Ce traitement a obtenu le statut de médicament orphelin en Europe et aux Etats-Unis.

Dans un essai de phase II, Livatag®, administré par voie intra-artérielle hépatique en cures répétées chez des patients atteints de CHC, a été évalué en comparaison avec la pratique clinique standard existante (standard of care), essentiellement une chimio-embolisation intra-artérielle. Les critères de jugement portaient sur l'efficacité et la tolérance, l'efficacité étant jugée sur le temps sans progression à trois mois, et la survie.

Le 16 Juillet 2008, Onxeo a annoncé la suspension de cet essai, se conformant à l'avis du Comité indépendant de sécurité (Drug Safety Monitoring Board, DSMB) qui avait suivi en continu le déroulement de cet essai. Ce comité a constaté des intolérances pulmonaires aiguës en fréquence et en gravité plus élevées qu'attendues. Il a donc recommandé la suspension de l'essai.

<sup>24</sup> Source : Globocan 2012, Incidence et Mortalité du Cancer du foie

Conformément aux décisions du DSMB, le Groupe a poursuivi le suivi des patients inclus dans cet essai au cours de 2009 à 2011, ce qui a permis la mise en évidence de résultats positifs en termes de survie avec une survie médiane de 32 mois chez les malades ayant reçu Livatag® par voie artérielle hépatique versus 15 mois observée chez les malades ayant reçu le traitement standard (chimioembolisation par voie artérielle). Ces résultats ont été présentés aux congrès de l'ILCA (International Liver Cancer Association) en septembre 2011 et de l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) en Novembre 2011.

Le Groupe a en parallèle poursuivi des études visant à mieux maîtriser les effets secondaires respiratoires observés en 2008. Il a mis au point chez l'animal un nouveau schéma d'administration validé permettant de réduire de manière significative les effets secondaires pulmonaires aigus qui avaient conduit à la suspension de l'essai.

Au vu de ces nouvelles données, l'ANSM a donné son accord sur un essai clinique de phase III chez des patients atteints de CHC à un stade avancé, après échec ou intolérance au sorafenib (étude ReLive). Le premier patient a été inclus dans l'étude de phase III en juin 2012. Au mois de novembre 2012, un comité d'experts européens indépendants (Data Safety Monitoring Board) a été mis en place afin d'assurer un suivi en continu de la sécurité des patients inclus dans l'étude ReLive, comme il avait été prévu au protocole.

Depuis sa création, ce comité se réunit deux fois par an et jusqu'à la date du Document de Référence, a émis des recommandations positives pour la poursuite de l'étude sans modification et à 8 reprises depuis l'initiation de l'essai.

L'étude ReLive est menée dans 8 pays européens (France, Allemagne, Espagne, Italie, Hongrie, Autriche, Belgique, Russie) et aux Etats-Unis, ainsi que dans certains pays de la zone Afrique du Nord – Moyen-Orient (Egypte, Turquie, Liban et Arabie Saoudite). A la date du Document de Référence, plus de 65% des patients de l'étude ont été randomisés ; la finalisation du recrutement est attendue fin 2016, permettant de publier les résultats préliminaires de l'étude mi-2017. Le Groupe a réévalué le délai nécessaire pour obtenir ces résultats, annoncé à fin 2016-début 2017 dans le document de référence 2014. En effet, ceux-ci dépendent de la vitesse de recrutement des patients par les centres investigateurs et de l'atteinte d'un nombre précis de décès (285 décès).

Livatag® était déjà breveté jusqu'en 2019 au niveau international, avec une première famille de brevets protégeant sa composition (doxorubicine contenue dans des nanoparticules). En février 2014, l'Office Européen des Brevets lui a délivré une nouvelle famille de brevets protégeant son schéma d'administration spécifique. Cette seconde famille de brevets renforce et prolonge de manière importante la protection de Livatag® puisqu'elle l'étend jusqu'en 2032, période jusqu'à laquelle aucun générique ne pourra être commercialisé. En septembre 2015, le Groupe a déposé une nouvelle demande de brevet portant sur une composition spécifique des nanoparticules résultant d'une sélection de poloxamers particuliers, permettant un contrôle nettement amélioré de la taille des nanoparticules Transdrug™ dans le procédé de synthèse à grande échelle. Cette nouvelle demande porterait la protection du produit jusqu'en 2036.

Livatag® bénéficie du statut de médicament orphelin en Europe et aux Etats-Unis, permettant d'optimiser le plan de développement du produit en termes de coûts et de durée et de renforcer sa protection (exclusivité commerciale). En mai 2014, il a également obtenu le statut « Fast Track » octroyé par la Food and Drug Administration dans le traitement du carcinome hépatocellulaire après traitement par Sorafenib. Ce statut reconnaît qu'un médicament est développé dans une pathologie sévère ou mettant en jeu le pronostic vital, et pour laquelle le besoin médical est important. Il permettra de faciliter les interactions avec la FDA et d'optimiser les délais d'évaluation du dossier au cours du développement et jusqu'à l'enregistrement.

En juillet 2013, Onxeo avait obtenu un financement de bpfiance de près de 9 M€ dont 4,3 M€ attribués directement à la Société au travers d'un programme d'Innovation Stratégique Industrielle (ISI), payables sur 5 ans et permettant d'accélérer le développement industriel de Livatag®. Ce financement soutenait la mise en place du consortium NICE (Nano Innovation for Cancer), premier consortium ayant pour objectif d'établir une filière de nanomédecine en France, et plus particulièrement axée sur la caractérisation et

l'industrialisation des procédés de fabrication spécifiques aux nanomédicaments. La Société a déjà reçu un montant total de 3,4 millions d'euros en 2015, basés sur l'avancement du programme Livatag® selon le calendrier prévu.

Enfin, il faut souligner que le Groupe a lancé en fin d'année 2015 un programme ambitieux de recherche pour étendre le potentiel de Livatag® en testant des associations thérapeutiques avec différents types de produits anticancéreux (cytotoxiques « classiques », thérapies ciblées et des immunothérapies) dans le CHC et d'autres types de tumeurs solides. Trois collaborations ont été mises en place à ce jour :

- la première avec l'équipe d'hépatologie de l'hôpital de la Croix Rousse à Lyon et le département de Recherche en Cancérologie de Lyon / U1052 de l'Inserm, sous la direction du Professeur Philippe Merle, investigateur principal de l'étude ReLive et expert reconnu du CHC ;
- la deuxième avec la Synovo, une CRO (*Contract Research Organization*) spécialisée en immunothérapie et basée à Tübingen (Allemagne).
- La troisième avec le Centre pour la recherche médicale appliquée (CIMA) de l'Université de Navarre en Espagne, sous la conduite des Professeurs Bruno Sangro et Pablo Sarobe, deux éminents spécialistes des maladies hépatiques.

Ce programme devrait générer une première série de données pré-cliniques dans la 1<sup>ère</sup> moitié de 2016.

#### **4.2.1.3 Validive® (clonidine Lauriad®) et le marché de la mucite orale**

##### **a) Pathologie**

La mucite orale consiste en des lésions érythémateuses et ulcéreuses de la muqueuse buccale qui touchent les patients atteints de cancer traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie.

La survenue d'une mucite est directement liée à l'intensité et au type de chimiothérapie et/ou au protocole de radiothérapie administré.

Les conséquences de la mucite sont des douleurs importantes, une difficulté d'ingestion des aliments solides et même liquides pouvant nécessiter la mise en place d'une alimentation parentérale ou entérale, un amaigrissement et une altération de l'état général ainsi que des infections associées à la mucite qui peuvent engendrer des septicémies durant les périodes de profonde immunosuppression. Cette complication des traitements du cancer conduit à des hospitalisations dans 30% des cas et parfois à l'arrêt plus ou moins long du protocole de traitement du cancer, pouvant réduire ainsi son efficacité.

En conséquence, la qualité de vie des patients est affectée, les périodes inter-cure allongées ainsi que les doses de traitement diminuées, conduisant à une hospitalisation prolongée et un traitement moins efficace. Cette pathologie représente également un coût de prise en charge important.

##### **b) Epidémiologie**

Les patients souffrant d'un cancer ORL sont particulièrement à risque de développer une mucite orale, suite à un traitement de radio chimiothérapie.

Des études récentes ont montré que plus de 50 % des patients traités par radiothérapie avec ou sans chimiothérapie pour des cancers ORL, 75 à 80% des patients recevant des doses élevées de chimiothérapie dans le cadre de transplantation de cellules hématopoïétiques et 20 % des patients atteints de tumeurs solides traités par chimiothérapie souffraient de mucite orale sévère.

L'incidence mondiale des cancers ORL était de l'ordre de 690 000 nouveaux cas en 2012<sup>25</sup>, avec une progression très importante prévue à l'horizon 2025 avec 930 000 cas.

Si l'on s'en tient aux pays clés pour Validive – US, Europe et Japon – c'est-à-dire les pays avec un marché pharmaceutique établi et avec un large accès à la radiothérapie pour les patients souffrant de cancers ORL, l'incidence est d'environ 170 000 cas en 2012, avec une projection à plus de 200 000 cas en 2025. En se basant sur les recommandations de traitement US et européennes, la Société estime qu'environ 70% des cancers ORL sont traités par radiothérapie (avec ou sans chimiothérapie concomitante)<sup>26</sup>.

### ***c) Concurrence***

#### Traitements existants

Il n'existe actuellement aucun traitement efficace pour prévenir la mucite orale dans ces différentes situations. A ce jour, le seul médicament avec AMM dans cette indication est le Képivance® (palifermine), un facteur de croissance efficace chez les patients souffrant de mucite due à des doses élevées de chimiothérapie avant la transplantation de cellules hématopoïétiques. Ce médicament est administré sous forme injectable. La sûreté de cette classe de facteurs de croissance a été mise en doute chez les patients qui ont des pathologies malignes non hématologiques.

Le traitement est donc aujourd'hui essentiellement symptomatique. Il consiste à essayer de soulager la douleur de la mucite orale grâce à des médicaments antalgiques topiques à base de lidocaïne souvent complétés par des médicaments antalgiques systémiques, tels que la morphine et ses dérivés. Les mesures d'hygiène bucco-dentaire, les suppléments alimentaires, l'alimentation liquide, la nutrition par sonde ou par voie intraveineuse, le traitement des xérostomies, des infections et des hémorragies sont recommandés. Dans les traitements sans molécule active (statut de dispositifs médicaux) mais à visée protectrice des muqueuses, on citera Caphosol® (EUSA Pharma), une solution d'ions calcium et phosphate, MuGard® (Access Pharmaceuticals), une solution formant un gel aqueux ; Gelclair® (Helsinn / EKR Therapeutics), un gel oral bioadhérent et Episil®, film liquide bioadhésif à base de lipides (technologie FluidCrystal®) développé par Camurus et licencié à IS Pharma pour exploitation commerciale en Europe.

---

<sup>25</sup> Source : Globocan 2012

<sup>26</sup> Ibid.

### Concurrents en développement (Phase III et Phase II)

Référence clinical trials.gov	Molécule / Produit	Société (Sponsor)	Nom de l'étude	Phases
NCT01247246	SCV 07	SciClone	<i>Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Three Different Doses of SCV 07 in Attenuating Oral Mucositis in Subjects With Head and Neck Cancer</i>	Phase II
NCT02013050	SGX942	Soligenix	<i>A Dose Escalating Study of SGX942 for Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Cancer</i>	Phase II
NCT02542215	Cobiprostone	Sucampo	<i>Cobiprostone for the Prevention of Oral Mucositis in Subjects With Head and Neck Cancer</i>	Phase II
NCT02508389	GC4419	Galera Therapeutics	<i>A Study of GC4419 Protection Against Radiation Induced Oral Mucositis in Patients With Head &amp; Neck Cancer</i>	Phase II
NCT02630004	Melatonin	Spherium Biomed	<i>Melatonin Oral Gel for Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Cancer Undergoing Chemoradiation (MUCOMEL)</i>	Phase I/ II
NCT01400620	IZN-6N4	Izun Pharma	<i>Safety and Efficacy of IZN-6N4 Oral Rinse for the Prevention of Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Cancer</i>	Phase II
NCT02399228	EISO	Santalis	<i>A Mouth Rinse Containing East Indian Sandalwood Oil (EISO) for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis</i>	Phase II
NCT02324335	Brilacidin	Cellceutix	<i>Phase 2 Study to Evaluate the Safety &amp; Efficacy of Brilacidin Oral Rinse in Patients With Head and Neck Cancer (Brilacidin)</i>	Phase II
NCT01941992	SAMITAL®	Indena	<i>Role of SAMITAL® in the Relief of Chemo-radiation (CT-RT) Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients (ROSAM)</i>	Phase II
NCT01403064	ALD518	Alder	<i>Safety and Efficacy of ALD518 for Reducing Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Subjects</i>	Phase II

Liste non exhaustive (recherche sur le site Clinical Trials.gov des études cliniques en cours en utilisant les mots-clés Oral Mucositis).

#### d) Validive®

Le Groupe développe Validive® (clonidine Lauriad®) pour le traitement de la mucite orale induite par la radiothérapie et la chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer ORL. Il s'agit d'une nouvelle application thérapeutique de la clonidine, breveté par le Groupe et qui repose sur la technologie muco-adhésive Lauriad®.

La clonidine est un agoniste des récepteurs alpha2-adrénergiques classiquement utilisée comme antihypertenseur. Elle stimule ces récepteurs dans le cerveau. Il en résulte une diminution des résistances périphériques et donc de la pression artérielle, des résistances vasculaires rénales et une diminution de la fréquence cardiaque.

Mais la clonidine agit également comme un agoniste des récepteurs alpha2-adrénergiques situés sur les leucocytes et les macrophages, entraînant une diminution de l'expression des gènes pro-inflammatoires et donc de la libération des cytokines IL6, IL1β et TNFα. Cet effet a pour conséquence de diminuer les mécanismes pro-inflammatoires. Elle agit également sur les mécanismes anti-inflammatoires en augmentant la libération du TGF β.

Ainsi, la clonidine a des propriétés :

- Antalgiques liées aux modifications de la réponse inflammatoire et à son action directe sur les nocicepteurs ;
- Anti-inflammatoires par son action sur l'expression des gènes pro-inflammatoires et la libération des cytokines IL6, IL1  $\beta$  et TNF $\alpha$  ainsi que par la libération du TGF  $\beta$ .

Le Groupe a reçu en décembre 2009 l'accord de l'ANSM pour un essai clinique de phase II randomisé, en double aveugle contre placebo, comparant l'efficacité et la tolérance du comprimé mucoadhésif Validive® (clonidine Lauriad®) aux doses de 50  $\mu$ g et 100  $\mu$ g, administré une fois par jour, à celles d'un placebo dans la prévention de la mucite sévère orale induite par la radiothérapie et/ou chimiothérapie chez 183 patients souffrant d'un cancer ORL dans la mucite post-chimiothérapie et radiothérapie. L'étude a été menée en Europe et aux Etats-Unis et le recrutement des patients a été finalisé en mai 2014.

Tous les patients inclus dans l'essai ont reçu une radio/chimiothérapie postopératoire à une dose moyenne cumulative de 61 Gray associée à une chimiothérapie, dans la plupart des cas à base de cisplatine. Les principaux critères visaient à comparer l'incidence, la sévérité, le délai d'apparition, la durée de la mucite orale sévère, le recours aux opioïdes ainsi que d'autres événements liés au traitement par la radiothérapie. Ces paramètres ont été évalués deux fois par semaine durant toute la durée du traitement.

En termes d'efficacité, l'essai de Phase II a montré :

- Une diminution de l'incidence de la mucite orale sévère (grades 3 et 4) dans le groupe de patients traités par Validive® par rapport au groupe contrôle. L'incidence globale de mucite orale sévère était de 45 % chez les patients du groupe Validive® (groupes 50 et 100  $\mu$ g poolés) avec une diminution en valeur absolue de 15 % comparée au placebo.
- L'apparition d'une mucite orale sévère après des doses supérieures de radiothérapie chez les patients traités par Validive® par rapport au groupe placebo.
- Un décalage dans le temps de l'apparition de la mucite orale sévère chez les patients traités par Validive® par rapport au placebo.
- Pas de différence significative en termes d'efficacité entre les groupes Validive® 50  $\mu$ g et Validive® 100  $\mu$ g.
- En termes de tolérance, Validive® a montré un profil très favorable sans différences majeures dans la nature, l'incidence et la sévérité des effets indésirables entre les groupes Validive® et placebo.

La compliance au traitement a été très bonne, plus de 80 % des patients ayant effectivement appliqué le comprimé de Validive® ou de placebo sur la gencive chaque jour pendant la radiothérapie, comme l'exige le protocole de l'étude.

Les résultats définitifs de la phase II ont été dévoilés dans un abstract illustrant l'évaluation clinique de Validive® présenté lors de la 57e rencontre annuelle de la société Américaine de Radiothérapie Oncologique (ASTRO, Octobre 2015) à San Antonio au Texas.

Un Comité d'experts européens et américains avait été mis en place en 2013 pour apporter son expertise et ses recommandations sur la stratégie de développement de Validive® et sur son positionnement médical dans la mucite orale. Suite à l'analyse de ces données préliminaires d'efficacité, le Comité d'experts a recommandé la poursuite du programme de développement de Validive®, avec la réalisation d'une étude de Phase III chez la même population de patients. Le Groupe a depuis engagé des discussions avec les agences de santé américaine et européenne pour discuter des exigences réglementaires en termes de développement clinique en vue de la soumission d'une demande d'AMM. La validation du protocole de phase III était au cœur de ces discussions.

Les organismes de santé Européen et Américain ont reconnu l'intérêt de Validive® ainsi que ses bénéfices pour les patients, mais ont toutefois considéré que les futures étapes de développement requéraient la conduite de deux Phases III pour obtenir un éventuel enregistrement aux Etats-Unis. Au vu des délais et des

coûts de développement supplémentaires que représenterait un tel programme, la Société a estimé qu'il est dans le meilleur intérêt de ses actionnaires de mener ces programmes de phase III avec le soutien d'un partenaire. Le Groupe va donc poursuivre ses recherches actives de partenaires, et continuera en parallèle de promouvoir la valeur et la visibilité scientifique de Validive® au travers notamment de la participation à des congrès médicaux.

#### **4.2.1.4 AsiDNA et la technologie agoniste de la réparation de l'ADN (siDNA)**

##### **a) Un produit « *first-in-class* » issu de l'acquisition de DNA Therapeutics**

AsiDNA est le premier produit d'une nouvelle classe de médicaments (« *first in class* ») issue de la technologie agoniste de la réparation de l'ADN (siDNA). La prévention des mécanismes de réparation de l'ADN dans les cellules tumorales est aujourd'hui reconnue comme l'une des voies les plus prometteuses dans le traitement du cancer.

Les cellules cancéreuses disposent en effet de mécanismes de défense biologiques leur permettant de répondre aux altérations de l'ADN causées spontanément dans le cas de certaines tumeurs génétiquement instables, ou résultant d'un traitement par agents génotoxiques (chimiothérapies ou radiothérapie par exemple). Ces procédés de réparation contribuent à l'agressivité des cancers et à la résistance aux traitements.

AsiDNA est un fragment d'ADN (double brin) qui agit comme un leurre pour enrayer le cycle de la réparation de l'ADN dans les cellules tumorales : il envoie un faux signal de lésion qui mobilise les enzymes (protéines) de détection, de signalisation et de réparation des cassures d'ADN et empêche ainsi la réparation des vraies lésions de l'ADN induites par les traitements anticancéreux génotoxiques. Les cellules cancéreuses ayant perdu la capacité d'interrompre la division cellulaire, elles continuent donc de se diviser avec un ADN endommagé, ce qui induit in fine la mort cellulaire. Les cellules saines, par opposition, ont conservé la capacité de suspendre leur division en attendant la disparition du produit dans l'organisme, puis de reprendre le cycle de réparation de l'ADN.

Ce mécanisme d'action unique, originellement connue sous le nom « Dbait » et aujourd'hui rebaptisé siDNA, a été mis au point par Marie Dutreix, directeur de la recherche au CNRS et Jian-Sheng Sun, professeur au Muséum national d'Histoire Naturelle de Paris, et menés en grande partie dans les laboratoires du Professeur Dutreix à l'Institut Curie.

##### **b) Concurrence**

Le champ thérapeutique de la prévention des mécanismes de réparation de l'ADN compte déjà plusieurs produits en développement en oncologie, dont certains sont déjà enregistrés comme Lynparza® (olaparib), un inhibiteur des enzymes poly ADP-ribose polymérase humaines « PARP » (« PARP inhibitor ») développé par Astra Zeneca et enregistré dans le cancer des ovaires avancé et récurrent chez des patientes présentant une mutation BRCA.

D'autres produits sont actuellement en développement clinique, à diverses phases d'avancement – voir tableau ci-après.

AsiDNA se démarque des produits actuellement en développement, et notamment des inhibiteurs de PARPs, de par son mécanisme d'action unique, qui ne bloque pas une enzyme de réparation ou mutation

particulière, mais qui agit en amont de la réparation de l'ADN, au niveau de la détection et de la signalisation des dommages. Ceci lui permettrait de bloquer les multiples voies de réparation de l'ADN.

Molécule	Société (sponsor)	Indications	Phase
lurbinectedin	PharmaMar SA	Leucémie aigue ; sarcome d'Ewing : tumeurs du poumon, cancer du sein métastatique ; cancer du colon métastatique, cancer du pancréas métastatique ; Cancer du poumon non-à petites cellules ; tumeurs des ovaires ; tumeurs du pancréas ; cancer du poumon à petites cellules ; tumeurs solides	Phase 3
LB-100	Lixte Biotechnology Holdings Inc (Taipei Medical University)	Cancer ; depression ; carcinome hépatocellulaire ; ischémie	Phase 2 Phase 1
TRC-102	TRACON Pharmaceuticals Inc (Case Western Reserve University)	Cancer : glioblastome	Phase 3
TRC-102	TRACON Pharmaceuticals Inc (Case Western Reserve University)	Tumeurs du sein ; sarcome d'Ewing ; tumeurs des ovaires ; cancer du poumon à petites cellules	Phase 1
niraparib	(TESARO Inc Merck & Co Inc)	Hépatite alcoolique ; carcinome hépatocellulaire	
pentamidine, Oncozyme	Verlyx Pharma Inc	Alcoholic hepatitis; Hepatocellular carcinoma	

### c) Développement du produit à ce jour et prochaines étapes

Des essais précliniques menés sur différents types de tumeurs solides animales ont montré que le produit augmentait l'efficacité de la radiothérapie<sup>27</sup>, de l'ablation par radiofréquence<sup>28</sup> et de la chimiothérapie<sup>29</sup>, ainsi que l'innocuité du produit au cours de plusieurs traitements répétés confirmant que ce produit est un candidat prometteur en monothérapie et combinaison.

Une preuve de concept de la technologie a également été obtenu au niveau local dans le cadre d'un premier essai clinique en Phase I/IIa (DRIIM ; NCT01469455) mené chez des patients atteints de mélanomes métastatiques. Il a permis de démontrer la bonne tolérance et l'innocuité au niveau local, systémique et immunitaire de l'administration du produit par voie intra-tumorale et sous-cutanée, en combinaison à la radiothérapie.

Le Groupe envisage désormais de poursuivre le développement de ce médicament « *first-in-class* » par voie systémique et d'évaluer l'innocuité et le niveau de tolérance du produit, en monothérapie ou en combinaison avec d'autres traitements dans divers types de cancers solides. Ce développement sera lancé après la première optimisation des procédés de fabrication. Parmi les indications potentielles, le Groupe et DNA Therapeutics ont identifié à ce jour deux pathologies orphelines traitées par voie systémiques et pour lesquelles il existe un besoin médical fort :

- en 2<sup>nde</sup> ligne de cancer du sein triple négatif. Ce cancer est connu pour être génétiquement instable et pourrait donc être une indication de choix pour l'utilisation d'AsiDNA en monothérapie ;

<sup>27</sup> Quanz et al., 2009, Berthault et al., 2011, Coquery et al., 2012, Biau et al., 2014

<sup>28</sup> Devun et al., 2014

<sup>29</sup> Devun et al. 2011, Herath et al., 2016



- dans le cancer de l’ovaire récurrent : AsiDNA serait alors utilisé en association au « *standard of care* » qui comporte un sel de platine.

Ces deux indications représentent un potentiel de marché situé entre 300 et 600 millions d’euros chacune<sup>30</sup>.

Il est toutefois précisé que le Groupe n’a pas encore déterminé le plan de développement d’AsiDNA, qui sera lancé dans une ou plusieurs indications une fois réalisée la première optimisation des procédés de fabrication, et une fois obtenu le résultat des premiers essais précliniques et cliniques (phase I).

## **4.2.2 Les autres produits**

### **4.2.2.1 Loramyc® / Oravig® et la candidose oropharyngée**

Loramyc® (Oravig® aux Etats-Unis) est un comprimé gingival muco-adhésif original de miconazole. Il libère de façon précoce et prolongée une concentration efficace de miconazole qui imprègne la muqueuse buccale, avec un passage systémique faible ou nul. Loramyc® est la première spécialité antifongique qui utilise cette technologie gingivale muco-adhésive. Loramyc® se fixe sur la gencive et se désintègre progressivement en libérant le miconazole sur plus de 12 heures en moyenne.

Le Loramyc® est indiqué en Europe pour le traitement de la candidose oropharyngée du patient immunodéprimé. Oravig® est indiqué aux Etats-Unis pour le traitement de la candidose oropharyngée chez l’adulte.

La candidose oropharyngée (COP) est une mycose de l’oropharynx induite par des champignons de type levure : *Candida albicans* et non-*albicans*. L’espèce la plus fréquemment rencontrée est le *Candida albicans*. La COP est une maladie opportuniste qui profite d’une défaillance du système immunitaire et/ou d’un déséquilibre local pour infecter le patient. Les conditions associées à son développement sont souvent physiologiques, associées à un traumatisme local (irritation des muqueuses, mauvaise hygiène dentaire) ou à des anomalies immunitaires (infection avancée à VIH, greffe de moelle osseuse ou d’organe, diabète, malnutrition sévère et affections débilitantes liées à l’âge). De plus, certains traitements favorisent le développement d’infections fongiques comme les traitements immunosuppresseurs, la radiothérapie, les chimiothérapies, les antibiotiques au long cours, et les corticoïdes chroniques ou inhalés.

En cancérologie, l’incidence des COP est différente selon la localisation des tumeurs, la nature des médicaments et les schémas thérapeutiques utilisés : une méta-analyse estime l’incidence médiane de ces candidoses en oncologie entre 30 % et 70 % pour atteindre presque 100 % chez les patients ayant un cancer de la sphère ORL<sup>31</sup>.

Loramyc®/Oravig® est le premier produit développé et enregistré auprès des agences de santé (en Europe et aux Etats-Unis) par les équipes du Groupe. La technologie Lauriad® permet une seule application par jour du comprimé de Loramyc® et permet de maintenir des taux salivaires de miconazole adéquats pour le traitement de la COP. Le traitement répond ainsi à un réel besoin de traitements locaux administrés une fois par jour et ciblés sur la muqueuse atteinte, avec une activité à large spectre couvrant tous les *Candida*, évitant ainsi les résistances, et réduisant nettement le risque d’interactions médicamenteuses. Positionné sur un marché très concurrentiel avec une forte pression sur les prix, Loramyc® ne représente pas un contributeur significatif aux revenus du Groupe. Néanmoins, son intérêt en termes d’efficacité et de facilité d’administration en fait un produit attractif pour des accords de licence avec des partenaires internationaux. Le dernier en date a été conclu en mars 2015 avec Dara BioSciences, aujourd’hui Midatech Pharma US, pour la commercialisation d’Oravig® aux Etats-Unis.

---

<sup>30</sup> Source : Estimations société

<sup>31</sup> Yeung-Yue KA Herpes simplex viruses 1 and 2 *Dermatol Clin* 2002; 20(2):249-66. ; G. Lorette *JADD* 2006, Vol. 55, n°2, p.225-31

Par ailleurs, le développement clinique de Loramyc® se poursuit au Japon et en Chine avec une étude de phase III dans chacun des 2 pays, dernière étape avant l'enregistrement requise par les autorités réglementaires. Au Japon, cette étude est menée par le partenaire Sosei et en Chine, par le partenaire SciClone Pharmaceuticals.

Le tableau ci-dessous présente une synthèse des accords de licence conclus par le Groupe pour la commercialisation de Loramyc®.

<b>Partenaire</b>	<b>Territoire</b>	<b>Phase</b>	<b>Montants déjà perçus par le Groupe</b>	<b>Total pouvant être perçu au titre de l'accord</b>
Sosei Co., Ltd Accord de licence en mai 2011	Licence de commercialisation exclusive au Japon	Développement clinique en cours	3 millions de dollars	14,5 millions de dollars + redevances sur les ventes
Groupe Therabel Pharma Accord de licence en mars 2010	Licence de commercialisation exclusive en Europe (y compris en Suisse)	Commercialisation en France, Allemagne* et Italie	9,5 millions d'euros	45,5 millions d'euros + redevances sur les ventes
Handok Accord de licence en mars 2008	Licence de commercialisation exclusive pour la Corée, Taiwan, Singapour et la Malaisie	AMM en Corée retirée	1 million d'euros	12 millions de dollars + redevances sur les ventes
SciClone Accord de licence en juin 2008	Licence de commercialisation exclusive pour la Chine	Développement Clinique en cours	0,6 million d'euros	4 millions de dollars + redevances sur les ventes
Dara Biosciences (aujourd'hui Midatech US) Accord de commercialisation en mars 2015	AMM + Licence de commercialisation pour les Etats-Unis	Commercialisation aux Etats-Unis	non communiqué	non communiqué

\* Loramyc n'étant plus promu en Allemagne, Therabel a prévu d'arrêter la commercialisation du produit dans ce pays courant 2016

#### 4.2.2.2 Sitavig® (acyclovir Lauriad®) et le marché de l'herpès labial

Sitavig®, deuxième produit développé et enregistré en Europe et aux Etats-Unis par les équipes du Groupe, est un comprimé gingival mucoadhésif original contenant de l'acyclovir. Il est destiné au traitement de l'herpès labial récurrent avec un seul comprimé appliqué dès les premiers signes de l'infection.

Provoqué par l'herpès simplex virus de type 1 (HSV-1), l'herpès labial, classiquement appelé bouton de fièvre, est la forme d'herpès la plus courante. Ce virus provoque l'apparition, sur les lèvres et autour de celles-ci, de vésicules transparentes, de la taille d'une tête d'épingle, entourées d'une aréole rouge. Les bulles éclatent assez rapidement en formant des ulcérations puis des croûtes. La guérison intervient sans séquelles en 7 à 14 jours en moyenne.

Le virus de l'herpès peut se retrouver dans les lésions vésiculaires mais aussi dans la salive, les sécrétions nasales et les larmes. La contamination se fait par contact direct avec les lésions ou des sécrétions contaminées. L'auto-contamination est également fréquente. La contagion est possible dès les premiers symptômes et jusqu'à ce que les croûtes sèchent.

Plus de 80 % de la population adulte mondiale est porteuse du HSV-1, le principal virus de l'herpès labial<sup>32</sup>. Chaque année, environ 14% de la population adulte fait au moins un épisode d'herpès labial<sup>33</sup>. Acyclovir Lauriad® est destiné aux patients ayant au moins quatre poussées par an, ce qui représente environ 35 % des sujets souffrant d'un herpès labial récurrent, d'après une étude patients réalisée par Nielsen pour le Groupe. Par ailleurs, l'infection HSV-1 est souvent associée à l'infection à VIH et les patients connaissent, dans ce cas, environ douze poussées par an.

Comme Loramyc®, Sitavig® représente un intérêt en termes d'efficacité et de facilité d'administration avec une prise unique pour toute la durée de l'épisode herpétique qui en fait un produit attractif pour des accords de licence avec des partenaires internationaux. Un premier accord de licence exclusif a été signé en juin 2012 avec Abic Marketing Limited, filiale du groupe Teva, pour la commercialisation de Sitavig® en Israël. En 2014, de nouveaux accords ont été conclus : avec les sociétés Daewoong Pharmaceutical Co. Ltd et EMS S/A respectivement en Corée du Sud et au Brésil, pour l'enregistrement puis la commercialisation de Sitavig® dans chacun des territoires. Aux Etats-Unis, où le produit est enregistré depuis 2013, le Groupe a signé un accord de licence avec la société Innocutis Holding LLC, spécialisée en dermatologie, pour la commercialisation de Sitavig® qui a démarré en juillet 2014. Innocutis a depuis été racheté par le groupe canadien Cipher Pharmaceuticals.

Enfin, en juillet 2015, le Groupe a signé un accord de licence avec la société pharmaceutique Bruno Farmaceutici pour la commercialisation de Sitavig®. Dans le cadre de ce partenariat, Bruno Farmaceutici a lancé Labiriad® (nom de Sitavig® en Italie) sur le marché italien sous son statut réglementaire actuel (produit de prescription) et évaluera l'enregistrement pour obtenir le statut OTC (Over The Counter, sans prescription médicale) permettant au pharmacien de délivrer le produit directement au patient.

Le tableau ci-dessous présente une synthèse des accords de licence conclus par le Groupe pour la commercialisation de Sitavig®.

---

<sup>32</sup> Source : Yeung-Yue KA Herpes simplex viruses 1 and 2 Dermatol Clin 2002; 20(2):249-66. ;

<sup>33</sup> Source : G. Lorette JADD 2006, Vol. 55, n°2, p.225-31

<b>Partenaire</b>	<b>Territoire</b>	<b>Phase</b>	<b>Montants déjà perçus par le Groupe</b>	<b>Total pouvant être perçu au titre de l'accord</b>
Daewoong Pharmaceutical Accord de licence en avril 2014	Licence de commercialisation pour la Corée du Sud	En cours d'enregistrement	0,148 million d'euros	1,3 million d'euros + redevances sur les ventes
EMS S/A Accord de licence en juin 2014	Licence de commercialisation pour le Brésil	En cours d'enregistrement	30 000 dollars	0,12 million de dollars + redevances sur les ventes
Innocutis Holding LLC (racheté par CIPHER) Accord de licence en mars 2014	Licence de commercialisation pour les Etats-Unis, Canada, Mexique	Commercialisé aux Etats-Unis, en cours d'enregistrement au Canada	2 millions de dollars + redevances sur les ventes	5 millions de dollars + redevances sur les ventes
Bruno Farmaceutici Accord de Licence en juin 2015	Licence de commercialisation pour l'Italie	Lancement Q1 2016	0,25 million euros	2,5 millions d'euros + redevances sur ventes
Teva Accord de licence en juin 2012	Licence de commercialisation pour Israël	En cours d'enregistrement	0,15 million dollars	0,35 million dollars + redevances sur les ventes

## 5. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Les sections 5.1, 5.2 et 7.2.2 du Document de Référence constituent le rapport du Président sur le gouvernement d'entreprise, sur les procédures de contrôle interne et de gestion des risques, tel que prévu à l'article L. 225-37 du Code de commerce. Ce rapport a été approuvé par le Conseil d'administration lors de sa séance du 26 février 2016 ; il a fait l'objet d'une transmission à l'AMF en même temps que le Document de Référence et est disponible sur le site Internet d'Onxeo : <http://www.onxeo.com>.

Le rapport du Président a été préparé et rédigé en application de la loi n° 2008-649 du 3 juillet 2008 portant diverses dispositions d'adaptation du droit des sociétés au droit communautaire, et du Code MiddleNext, code choisi par le Conseil d'administration comme code de référence et consultable sur le site Internet de Middenext [http://www.middlenext.com/IMG/pdf/Code\\_de\\_gouvernance\\_site.pdf](http://www.middlenext.com/IMG/pdf/Code_de_gouvernance_site.pdf). Le Conseil déclare avoir pris connaissance des éléments présentés dans la rubrique « points de vigilance » de ce code.

### 5.1 Le Conseil d'administration

Selon les dispositions législatives, réglementaires et statutaires applicables, le Conseil d'administration doit être composé de trois membres au moins et de dix-huit au plus, nommés par l'assemblée générale des actionnaires pour une durée de trois ans.

La composition du Conseil administration d'Onxeo n'a pas évolué au cours de l'année 2015, mais a évolué en 2016.

Le Conseil d'administration du 22 janvier 2016 a pris acte de la démission de Monsieur Pierre LANGLOIS de ses fonctions d'administrateur et de président du Conseil d'administration avec effet à l'issue de ladite réunion du Conseil et nommé, en remplacement, Monsieur Joseph ZAKRZEWSKI.

L'assemblée générale des actionnaires du 6 avril 2016 a ratifié la nomination de Monsieur Joseph ZAKRZEWSKI en qualité d'administrateur, en remplacement de Monsieur Patrick LANGLOIS, et renouvelé son mandat d'administrateur pour une durée supplémentaire de 3 ans venant à expiration à l'issue de l'assemblée générale ordinaire qui se tiendra en 2019 à l'effet de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

La même assemblée générale a également adopté la nomination de deux nouveaux administrateurs, Messieurs Jean-Pierre KINET et Jean-Pierre BIZZARI, pour une durée de trois années venant à expiration à l'issue de l'assemblée générale ordinaire qui se tiendra en 2019 à l'effet de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Enfin, l'assemblée générale a renouvelé les mandats d'administrateurs de Monsieur Russell GREIG et de Madame Danièle GUYOT-CAPARROS pour une durée de trois ans venant à expiration à l'issue de l'assemblée générale ordinaire qui se tiendra en 2019 à l'effet de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

A noter que le mandat d'administrateur de Monsieur Thomas HOFSTAETTER avait été renouvelé pour une durée de 3 ans par l'Assemblée générale du 20 mai 2015.

A la date du Document de Référence, le Conseil d'administration est composé de neuf membres :

Monsieur Joseph ZAKRZEWSKI	Administrateur indépendant, Président
Madame Judith GRECIET	Administrateur, Directeur général
Monsieur Russell GREIG	Administrateur indépendant

Madame Danièle GUYOT-CAPARROS	Administrateur indépendant
Monsieur Thomas HOFSTAETTER	Administrateur indépendant
Monsieur David SOLOMON	Administrateur indépendant
Monsieur Jean-Pierre KINET	Administrateur indépendant
Monsieur Jean-Pierre BIZZARI	Administrateur indépendant
La société Financière de la Montagne	Administrateur et actionnaire, dont le représentant permanent est Monsieur Nicolas TREBOUTA

Le Conseil d'administration a par ailleurs nommé en son sein un administrateur référent (« *senior independant director* ») en la personne de Madame Danièle GUYOT-CAPARROS. Cet administrateur veille à ce que la Société respecte à tout moment les pratiques de bonne gouvernance qui lui sont applicables, notamment au regard de la réglementation française. Il a ainsi pour mission d'apporter au Conseil une assistance consistant à s'assurer du bon fonctionnement des organes de gouvernance de la Société et à lui apporter son éclairage sur les opérations sur lesquelles le conseil est appelé à délibérer.

Conformément aux dispositions de la loi du 27 janvier 2011 relative à la représentation équilibrée des hommes et des femmes au sein des conseils qui prévoit que la proportion des membres de chaque sexe dans les conseils ne peut être inférieure à 20% au 1er janvier 2014 et 40% au 1er janvier 2017, le Conseil d'administration compte en son sein, au jour de la publication du Document de Référence, deux femmes soit 29 % de son effectif.

Avec un administrateur représentant le principal actionnaire de la Société, le Conseil considère que sa composition prend en compte de façon appropriée la participation au capital de ses actionnaires.

Les membres du Conseil réunissent des compétences de premier plan et enrichissent les travaux et les délibérations du conseil et des comités spécialisés de leurs expériences variées acquises dans leur domaine d'expertise, tout particulièrement dans les domaines de la santé et des entreprises de biotech. Ils sont soucieux de l'intérêt de tous les actionnaires et s'impliquent pleinement dans les délibérations pour participer effectivement aux décisions du conseil et les soutenir valablement.

Les informations détaillées sur chacun des membres du conseil d'Onxeo ainsi que le détail des mandats qu'ils exercent figurent à la section 5.1.2 du Document de Référence.

## **5.1.1 Composition et activités du Conseil**

### **5.1.1.1 Composition et mission du Conseil d'administration**

#### **A. Missions du Conseil**

Le Conseil d'administration est chargé de déterminer les orientations de l'activité du Groupe dans les domaines stratégiques, économiques et financiers. Il veille à leur bonne mise en œuvre.

Sous réserve des pouvoirs expressément attribués par les assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, le Conseil se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent, notamment toutes les décisions stratégiques du Groupe, à l'initiative de son Directeur général.

Le Conseil d'administration du 5 novembre 2015 a modifié le règlement intérieur afin de refléter la nouvelle organisation du Conseil d'administration, notamment concernant le Comité des rémunérations et des nominations qui a été scindé en deux comités, le Comité des rémunérations et le Comité des nominations par le Conseil d'administration lors de sa réunion du 30 juillet 2015.

Le règlement intérieur, tenu à la disposition des actionnaires au siège social et également disponible sur le site Internet de la Société [www.onxeo.com](http://www.onxeo.com), détermine la mission du Conseil, et des Comités et organise leurs travaux.

Il précise le mode de fonctionnement du Conseil et les modalités de mise en œuvre des prescriptions légales et des dispositions statutaires concernant son rôle dans la gestion du Groupe. Il indique également les droits et les devoirs des membres du Conseil d'administration, principalement au regard de la prévention des conflits d'intérêt, du cumul de mandats, de la stricte confidentialité de ses délibérations et de la diligence nécessaire à la participation aux travaux du Conseil. Il traite enfin des règles relatives aux opérations réalisées sur les titres d'Onxeo, telles qu'elles sont recommandées par l'Autorité des marchés financiers.

Pour permettre au Conseil d'administration d'exercer pleinement sa mission, il ressort du règlement intérieur :

- (i) qu'il appartient au Directeur général, assisté du Secrétaire du Conseil, de transmettre les informations utiles aux autres membres du Conseil ;
- (ii) que les réunions du Conseil et des Comités sont précédées de l'envoi dans un délai raisonnable d'une information sur les points de l'ordre du jour qui nécessitent une réflexion et une analyse particulières, le cas échéant accompagnée de documents ;
- (iii) que le Conseil est régulièrement informé de tout événement significatif sur la marche des affaires de la Société ;
- (iv) qu'afin de donner plus de souplesse à la consultation du Conseil et de faciliter dans certains cas la prise de décision des administrateurs et conformément à la loi, l'usage de la visio et téléconférence est autorisé.

Enfin, le Conseil d'administration décide librement des modalités d'exercice de la Direction générale de la Société. Celle-ci peut être assumée sous sa responsabilité par le Président du Conseil d'administration lui-même, ou par une autre personne physique nommée par le Conseil d'administration et portant le titre de Directeur général. Le Conseil d'administration d'Onxeo dissocie actuellement les fonctions de Président et de Directeur général.

#### **5.1.1.2 Organisation et compte rendu de l'activité du Conseil au cours de l'exercice 2015**

Le Conseil d'administration se réunit sur convocation de son Président qui fixe l'ordre du jour de chaque session. Afin de préparer dans les meilleures conditions les décisions correspondant aux missions dont il a la charge, le Conseil d'administration d'Onxeo a mis en place quatre comités :

- le Comité des rémunérations,
- le Comité des nominations,
- le Comité d'audit, et
- le Comité business development (anciennement dénommé « *corporate development* »)

Le Conseil d'administration du 5 novembre 2015 a modifié le règlement intérieur afin de refléter la nouvelle organisation du Conseil d'administration entérinée par ce dernier lors de sa réunion du 30 juillet 2015, notamment concernant le Comité des rémunérations et des nominations qui a été scindé en deux comités : le Comité des rémunérations et le Comité des nominations. Le Conseil d'administration du 26 février 2016 a renommé le Comité des nominations en Comité des nominations et de la gouvernance et a étendu sa mission en conséquence.

## A. Compte-rendu de l'activité du Conseil

Huit sessions du Conseil d'administration ont eu lieu en 2015. Le taux de participation a été de 95 %.

Lors de chacune de ces réunions, le Conseil d'administration a pris connaissance des avancées des projets et des perspectives d'activités et de résultats et a porté une attention particulière au financement et à la stratégie de la Société.

**Le Conseil du 22 janvier 2015** a approuvé le plan stratégique 2015-2020 ainsi que le budget 2015. Il a par ailleurs déterminé (i) le pourcentage de réalisation des objectifs corporate et individuels du Directeur général permettant de déterminer le montant de sa rémunération variable au titre de l'exercice 2014, (ii) la rémunération du Directeur général pour l'exercice 2015 ainsi que les objectifs 2015 du Directeur général. Le Conseil a fait un point sur la situation du Directeur général délégué, Monsieur Pierre ATTALI et sur le processus en cours pour mettre fin à sa collaboration. Il a également fait un point sur la nouvelle organisation mise en place fin 2014 après la fusion absorption de Topotarget par la Société. Le Conseil a également constaté l'augmentation de capital résultant de l'exercice d'options de souscription d'actions ainsi que la caducité d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites compte-tenu du départ de certains salariés du Groupe. Enfin, il a procédé à l'ajustement des bases d'exercice des options de souscription d'actions, des actions gratuites et des valeurs mobilières donnant accès au capital à la suite de l'augmentation de capital avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires réalisée en décembre 2014.

**Le Conseil du 4 mars 2015** a arrêté les comptes annuels et consolidés 2014 ainsi que les termes du communiqué de presse y afférent. Il a approuvé le rapport du Président sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques. Il a également approuvé le rapport de gestion ainsi que les rapports spéciaux sur les attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions et les attributions gratuites d'actions. Le Conseil a procédé à l'examen des conventions réglementées conclues au cours de l'exercice 2014 et des conventions conclues au cours des exercices précédents qui se sont poursuivies au cours de l'exercice 2014. Le Conseil a convoqué l'Assemblée générale annuelle et a arrêté les projets de résolutions. Le Conseil a approuvé les conditions financières de rupture du contrat de Monsieur Pierre ATTALI. Il a également arrêté un nouveau plan de bons de souscription d'actions au profit des membres du Conseil d'administration n'ayant pas la qualité de salariés ou de dirigeants de la Société. Enfin, le Conseil a statué sur la politique de la Société en matière d'égalité professionnelle et salariale.

**Le Conseil du 9 avril 2015** s'est réuni pour répondre aux questions écrites en vue de l'Assemblée générale mixte des actionnaires devant se réunir le 15 avril 2015.

**Le Conseil du 15 avril 2015** a arrêté le chiffre d'affaires du premier trimestre 2015 ainsi que les termes du communiqué de presse y afférent. Il a fait un point sur l'avancement des programmes R&D, sur le plan de développement du Beleodaq. Le Conseil a fait un point sur les mandats des administrateurs et vérifié qu'il n'existe aucun conflit d'intérêt potentiel. Le Directeur général a tenu informé le conseil de l'organisation des futures levées de fonds de la Société. Enfin un point a été fait sur l'organisation en matière de ressources humaines.

**Le Conseil du 30 juillet 2015** a arrêté les comptes semestriels au 30 juin 2015, approuvé le rapport financier semestriel ainsi que les termes du communiqué de presse y afférent. Il a approuvé le principe d'une nouvelle levée de fonds à réaliser en 2016. Un compte-rendu du séminaire stratégique a été présenté. Le Conseil a approuvé le plan d'actions résultant de l'évaluation du Conseil pour l'année 2015 ainsi que la nouvelle composition des Comités désormais au nombre de 4 : le Comité d'audit, le Comité des rémunérations, le Comité des nominations et le Comité business development (anciennement dénommé Comité « *corporate development* »). Il est proposé au Conseil une mise à jour de son règlement intérieur qui sera présentée lors du prochain Conseil. Le Conseil a constaté une augmentation de capital résultant de l'exercice d'options de



souscription d'actions et modifié l'article 6 des statuts. Il a constaté les annulations de titres donnant accès au capital intervenues au cours du premier semestre 2015. Un nouveau point a été fait sur le processus de recrutement du Président du Conseil d'administration.

**Le Conseil du 10 septembre 2015** a revu le plan de financement sur la période 2015-2017. Il a fait un point sur le processus de recrutement du prochain Président du Conseil d'administration et sur la composition du Conseil.

**Le Conseil du 27 octobre 2015** a fait un point sur les programmes de R&D et sur l'activité de la Société. Il a également fait un point sur la trésorerie et la stratégie de financement. Une présentation de la politique de rémunération a été faite. Le Conseil a constaté la réalisation, sans écarts ou retards identifiés des objectifs du Directeur général. Le Conseil a revu l'atteinte des conditions de performance du plan d'options de souscription d'actions et du plan d'actions gratuites au profit des dirigeants du 22 septembre 2014. Le Conseil a attribué 60.000 options de souscription d'actions au Directeur général et 290.000 aux salariés de la Société. Le Conseil a arrêté un nouveau plan de bons de souscription d'actions au profit des membres du Conseil n'ayant pas la qualité de salariés ou de dirigeants. Il a modifié les conditions d'exercice des bons de souscription d'actions attribués à Monsieur Patrick LANGLOIS. Le compte-rendu de la consultation du comité d'entreprise sur les orientations stratégiques de la Société a été présenté. La modification du règlement intérieur a été reportée à la prochaine réunion du conseil.

**Le Conseil du 5 novembre 2015** a arrêté le chiffre d'affaires du troisième trimestre 2015 ainsi que les termes du communiqué de presse y afférent et modifié le règlement intérieur du Conseil d'administration.

## **B. Le Comité des rémunérations**

### ***Composition***

Les membres du Comité des rémunérations sont choisis parmi les administrateurs ou parmi des experts. Ils sont désignés à titre personnel et ne peuvent pas se faire représenter. La durée du mandat des membres du Comité coïncide avec celle de leur mandat d'administrateur.

A la date du Document de Référence, le Comité des rémunérations est composé de quatre membres :

Monsieur David SOLOMON qui le préside, Monsieur Nicolas TREBOUTA représentant de la société Financière de la Montagne, Monsieur Russell GREIG et Monsieur Jean-Pierre KINET. Il compte donc trois administrateurs indépendants dont son président. Madame Judith GRECIET, Directeur général, assiste en tant qu'invitée aux réunions du comité.

### ***Mission***

Le Comité des rémunérations a pour mission de préparer les décisions du Conseil d'administration notamment relatives à (i) la fixation des principaux objectifs annuels de la Direction générale et, le cas échéant du Directeur général délégué, (ii) la fixation initiale et toute augmentation de la Direction générale et le cas échéant du Directeur général délégué (comprenant la part fixe, variable et les avantages en nature, y compris les options de souscription ou d'achat d'actions ou actions gratuites), (iii) la répartition des jetons de présence à allouer aux administrateurs, (iv) toutes rémunérations exceptionnelles des administrateurs pour des missions ou mandats spécifiques confiés par le conseil.

Par ailleurs, la Direction générale l'informe de la politique de rémunération de la Société et lui propose les projets de plans d'attribution d'options de souscription d'actions, des bons de souscription d'actions ou d'actions gratuites.

### ***Organisation des travaux***

Le Comité des rémunérations se réunit au moins une fois par an. En 2015, il a tenu deux sessions avec un taux de participation de 100%.

Lors de sa réunion du **22 janvier 2015**, le Comité a examiné la rémunération variable du Directeur général pour l'année 2014 et ses objectifs pour l'année 2015. Il a également examiné la rémunération du Directeur général pour l'exercice 2015.

Lors de sa réunion du **26 octobre 2015**, le Comité a revu l'atteinte des conditions de performance des plans d'attribution d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites 2014 au Directeur général. Il a examiné les conditions de nouvelles attributions d'options de souscription d'actions au profit des dirigeants et des salariés de la Société. Le Comité a également examiné les conditions d'un plan de bons de souscription d'actions au profit des membres du Conseil d'administration n'ayant pas la qualité de salariés ou de dirigeants de la Société.

### **C. Le Comité des nominations et de la gouvernance**

#### ***Composition***

Les membres du Comité des nominations et de la gouvernance sont choisis parmi les administrateurs ou parmi des experts. Ils sont désignés à titre personnel et ne peuvent pas se faire représenter. La durée du mandat des membres du Comité coïncide avec celle de leur mandat d'administrateur.

A la date du Document de Référence, le Comité des nominations et de la gouvernance est composé de trois membres :

Madame Danièle GUYOT-CAPARROS qui le préside, Monsieur Thomas HOFSTAETTER et Monsieur Jean-Pierre BIZZARI. Il compte donc trois administrateurs indépendants dont son président. Un membre supplémentaire peut être nommé à titre temporaire au sein du Comité des nominations et de la gouvernance si son profil est adapté au sujet à traiter. Madame Judith GRECIET, Directeur général, assiste en tant qu'invitée aux réunions du comité.

#### ***Mission***

Le Comité des nominations et de la gouvernance a pour mission de préparer les décisions du Conseil d'administration en cas de modifications dans la composition du Conseil d'administration ou de la Direction générale.

Il est notamment chargé :

- de présenter au Conseil d'administration des recommandations sur la composition du Conseil et de ses Comités, en particulier sur ses évolutions ;
- d'établir les plans de succession du Conseil et de la Direction générale ;
- de revoir annuellement la liste des membres du Conseil d'administration pouvant être qualifiés de « membre indépendant »
- d'organiser tout processus de sélection et d'évaluation en vue de recommander au Conseil d'administration la liste finale des personnes candidates à un poste d'administrateur ; et
- de revoir, avec la Direction générale, les profils des candidats à un poste au sein du Comité exécutif et de participer si nécessaire au processus d'entretiens.

#### ***Organisation des travaux***

Le Comité des nominations et de la gouvernance se réunit de manière ad hoc et, en tout état de cause, au moins une fois par an. En 2015, il a tenu une session avec un taux de participation de 100%.

## **D. Le Comité d'audit**

### ***Composition***

Les membres du Comité d'audit sont choisis parmi les administrateurs. Ils sont désignés à titre personnel et ne peuvent pas se faire représenter. La durée du mandat des membres du Comité coïncide avec celle de leur mandat d'administrateur.

Le Comité ne peut comprendre que des membres du Conseil d'administration de la Société, à l'exclusion de ceux exerçant des fonctions de direction.

Il est composé de deux ou trois membres, dont un au moins doit présenter des compétences particulières en matière financière ou comptable et être indépendant.

Le Comité d'audit est à ce jour composé de trois membres : Madame Danièle GUYOT-CAPARROS, qui le préside, Monsieur Joseph ZAKRZEWSKI et Monsieur Nicolas TREBOUTA, représentant permanent de la société Financière de la Montagne. Madame Judith GRECIET, Directeur général, assiste en qualité d'invitée aux réunions du Comité d'audit.

Le Comité compte à la date du Document de Référence deux administrateurs indépendants possédant des compétences en matières financière et comptable, Madame Danièle GUYOT-CAPARROS et Monsieur Joseph ZAKRZEWSKI.

### ***Mission***

La mission générale du Comité d'audit est d'assister le Conseil d'administration dans le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières semestrielles et annuelles ainsi que des éléments permettant d'apprécier les risques encourus par le Groupe.

Il examine les comptes avant leur présentation au Conseil d'administration et donne son opinion sur la nomination, la rémunération des Commissaires aux comptes ainsi que les éléments relatifs à leur indépendance.

Dans le cadre de la révision des comptes sociaux et consolidés de la Société, le Comité d'audit s'assure que les principes comptables retenus, qui ont un impact significatif sur la présentation des états financiers de l'entreprise, ont été formellement validés par la Direction générale et les Commissaires aux comptes et qu'ils sont portés à la connaissance du Conseil d'administration. Il s'assure également que les principales options comptables ainsi que les choix effectués ont été expliqués et justifiés par la Direction générale au Conseil et revus par les Commissaires aux comptes. Enfin, il s'assure que les Commissaires aux comptes ont eu accès à l'ensemble des informations nécessaires à l'exercice de leurs responsabilités et qu'ils ont été en mesure de communiquer toutes remarques significatives.

Dans le cadre du contrôle interne, le Comité d'audit assure le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne.

La Société a pris connaissance du rapport final de l'AMF sur le Comité d'audit du 22 juillet 2010 et s'en inspire dans l'exercice des missions dudit Comité.

### ***Organisation et compte rendu d'activités***

Le Comité d'audit se réunit au moins deux fois par an, avant l'arrêté des comptes annuels et semestriels. En 2015, il a tenu deux sessions avec un taux de participation de 100 %.

La réunion du Comité du 27 février 2015 a été consacrée à la présentation et la revue approfondie des comptes sociaux et consolidés 2014 ainsi qu'au bilan de l'audit des comptes 2014. Elle a également eu pour

objet la revue du processus de gestion des risques de la Société et du rapport du Président sur le gouvernement d'entreprise, la gestion des risques et le contrôle interne.

Lors de sa réunion du 28 juillet 2015, le Comité a effectué une revue de l'ensemble des documents relatifs à la clôture semestrielle.

Lors de ses différentes réunions, le Comité d'audit a notamment entendu le Directeur financier de la Société et les Commissaires aux comptes qui leur ont communiqué leurs commentaires.

Le Président du Comité a présenté un rapport sur les travaux du Comité lors des réunions du Conseil d'administration des 4 mars 2015 et 30 juillet 2015.

## **E. Le Comité business development (anciennement dénommé « *corporate development* »)**

### ***Composition***

Les membres du Comité business development sont choisis parmi les administrateurs. Ils sont désignés à titre personnel et ne peuvent pas se faire représenter. La durée du mandat des membres du Comité coïncide avec celle de leur mandat d'administrateur.

Ce Comité est composé de Monsieur Thomas HOFSTAETTER qui le préside, de Monsieur Russell GREIG, de Monsieur Jean-Pierre BIZZARI et de Monsieur Jean-Pierre KINET. Il compte aujourd'hui quatre administrateurs indépendants dont son Président. Madame Judith GRECIET, Directeur général, assiste en tant qu'invitée aux réunions du comité.

### ***Mission***

Le Comité business development a un rôle de soutien et d'accompagnement de la Direction générale sur les questions de business development, à savoir les projets d'acquisition et de renforcement du pipeline ainsi que les grandes orientations stratégiques du Groupe.

Il prépare les délibérations du Conseil d'administration relatives à ces grandes orientations stratégiques. Il émet des propositions, avis et recommandations dans son domaine de compétence.

A ce titre, il doit :

- discuter en amont le plan stratégique proposé par le Directeur général au Conseil d'administration, incluant notamment les enjeux des programmes de recherche et les choix stratégiques afférents au regard du contexte externe et interne de l'entreprise, et
- étudier, proposer des cibles et présenter ses recommandations sur les projets d'acquisitions de nouvelles activités, qu'ils soient sous forme d'acquisitions d'actifs ou de sociétés (ainsi que des financements associés), sur les projets de cession d'actifs, ou de participations appartenant à la Société.

### ***Organisation des travaux***

Le Comité business development se réunit au moins une fois par an.

En 2015, il a tenu une session, avec un taux de participation de 100 %. Par ailleurs, une réunion stratégique élargie à l'ensemble des membres du Conseil d'administration et du Comité Exécutif s'est tenue les 2 et 3 juillet 2015.

### **5.1.1.3 Evaluation du Conseil d'administration**

Conformément à la recommandation n°15 du Code MiddleNext auquel la Société adhère, le Président du Conseil invite une fois par an les membres à s'exprimer sur le fonctionnement du Conseil et sur la préparation de ses travaux.

L'évaluation faite en 2015 a permis au conseil de revoir et de modifier l'organisation des comités spécialisés, et de revoir de manière plus générale les règles d'organisation des réunions du conseil afin d'assurer une plus grande fluidité des informations et une plus grande réactivité des administrateurs.

## **5.1.2 Informations sur les administrateurs**

Il n'existe pas d'administrateur élu par les salariés ni de censeur.

À l'exception de Madame Judith GRECIET également Directeur général de la Société, aucun membre du Conseil d'administration n'exerce de fonction de direction générale ou de fonction salariée au profit d'Onxeo ou d'une société contrôlée directement ou indirectement par Onxeo.

Il n'existe aucun lien de parenté parmi les membres du Conseil d'administration.

Aucun Administrateur n'a fait l'objet de condamnation pour fraude, aucun d'entre eux n'a participé en qualité de dirigeant ou administrateur à une faillite, mise sous séquestre ou liquidation au cours des cinq dernières années et aucun n'a fait l'objet d'une incrimination et/ou de sanction publique officielle devenue définitive prononcée par une autorité statutaire ou réglementaire. Aucun d'entre eux n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ni d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années.

### **5.1.2.1 Mandats sociaux**

A la date du Document de Référence, le Conseil d'administration est composé des membres suivants :

Administrateurs	Mandats/Fonctions
<p><b>Joseph ZAKRZEWSKI</b></p> <p>Joseph ZAKRZEWSKI exerce la fonction de Président d'Onxeo depuis le 22 janvier 2016. Son mandat viendra à échéance lors de l'assemblée générale annuelle de 2019.</p> <p>Age : 53 ans</p> <p>Joseph ZAKRZEWSKI a plus de 25 ans d'expérience dans les secteurs des biotechnologies et de l'industrie pharmaceutique. Il est membre du conseil d'administration de plusieurs sociétés publiques et privées, conseiller de plusieurs entités, et également engagé dans plusieurs activités philanthropiques.</p> <p>A la suite de la démission de Patrick LANGLOIS de ses mandats de président du conseil d'administration et d'administrateur de la Société le 22 janvier 2016, Joseph ZAKRZEWSKI a été coopté en tant qu'administrateur et nommé président du Conseil d'administration. L'assemblée générale du 6 avril 2016 a ratifié sa nomination et renouvelé son mandat pour une durée supplémentaire de 3 ans.</p> <p>Au 31/12/2015, M. Joseph ZAKRZEWSKI détenait 5.000 actions et 90.000 bons de souscription d'actions de la Société.</p> <p>Adresse professionnelle :</p> <p>715 Street Road, New Hope, PA18938 USA</p>	<p>Dans la Société</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Président du Conseil d'administration d'Onxeo</li> </ul> <p>Hors de la Société</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Administrateur d'Accelaron Pharmaceuticals</li> <li>● Administrateur d'Amarin Pharmaceuticals</li> <li>● Administrateur d'Insulet Corporation</li> </ul> <p>Au cours des cinq dernières années, Joseph ZAKRZEWSKI a également occupé, en dehors de la Société, les mandats et fonctions suivants qu'il n'exerce plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Administrateur de Liposcience</li> </ul>

Administrateurs	Mandats/Fonctions
<p><b>Judith GRECIET</b></p> <p>Mme Judith Greciet a rejoint Onxeo le 1<sup>er</sup> mars 2011 en qualité de Directeur Général Adjoint en charge de la R&amp;D et des Opérations. Elle est Directeur général et administrateur d'Onxeo depuis le 29 juin 2011. Son mandat viendra à échéance lors de l'assemblée générale annuelle de 2017.</p> <p>Âgée de 47 ans, Judith Greciet a effectué sa carrière au sein de différents laboratoires internationaux (notamment Eisai, Zeneca, Wyeth) occupant des postes d'envergure managériale et stratégique croissante dans les domaines de la cancérologie et de l'immunologie, avec des produits d'innovation. Elle est docteur en pharmacie et diplômée d'un 3<sup>o</sup> cycle de gestion et marketing pharmaceutique.</p> <p>Au 31/12/2015, Judith Greciet détenait 302.831 options de souscription d'actions ainsi que 44.491 actions gratuites d'Onxeo.</p> <p>Adresse professionnelle : ONXEO 49, boulevard du Général Martial Valin 75015 – Paris.</p>	<p>Dans la Société</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrateur et Directeur général d'Onxeo</li> </ul> <p>Hors de la Société</p> <p>Au 31 décembre 2015, Madame Judith Greciet est également :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Présidente de Laboratoires BioAlliance Pharma</li> <li>• Administrateur de France Biotech</li> </ul> <p>Au cours des cinq dernières années, Judith Greciet a également occupé les mandats et fonctions suivants qu'elle n'exerce plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Président d'Eisai France</li> <li>• Administrateur de Theravectys (France)</li> </ul>

Administrateurs	Mandats/Fonctions
<p><b>Russell GREIG</b></p> <p>M. Russell Greig est administrateur d'Onxeo depuis le 26 juin 2013. Son mandat viendra à échéance lors de l'assemblée générale annuelle de 2019.</p> <p>Agé de 63 ans, Russell Greig a plus de trente ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique et biotech, avec une expertise en recherche et développement et business development à l'international. Russel Greig a réalisé une partie significative de sa carrière chez GlaxoSmithKline (USA/UK) où il a été Senior Vice President Worldwide Business Development R&amp;D, Président de Pharmaceuticals International et de SROone, le fonds d'investissement de GSK.</p> <p>Au 31/12/2015, Russell Greig détenait 43.629 bons de souscription d'actions d'Onxeo.</p> <p>Adresse Professionnelle : 1241 Karen Lane, Wayne, PA 19087-2759 Etats-Unis</p>	<p>Dans la Société</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrateur d'Onxeo</li> </ul> <p>Hors de la Société</p> <p>Au 31 décembre 2015, Russell Greig est également :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Président du Conseil d'administration de AM Pharmaceuticals (Pays-Bas)</li> <li>• Président du Conseil d'administration de Mint Solutions (Pays-Bas)</li> <li>• Président du Conseil d'administration de Sanifit (Espagne)</li> <li>• Président du Conseil d'administration de Bionor (Norvège)</li> <li>• Administrateur de Ablynx (Belgique)</li> <li>• Administrateur de TiGenix (Belgique)</li> <li>• Administration de Oryzon (Espagne)</li> <li>• Venture Partner de Kurma Partners</li> </ul> <p>Au cours des cinq dernières années, Russell Greig a également occupé les mandats et fonctions suivants qu'il n'exerce plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Président du Conseil d'administration de Syntaxin (Royaume-Uni) – aujourd'hui Ipsen (France)</li> <li>• Administrateur d'Isconova (Suède) – aujourd'hui Novavax AB (Etats-Unis)</li> <li>• Président du Conseil de surveillance de Novagali (France) – aujourd'hui Santen (Japon)</li> </ul>



Administrateurs	Mandats/Fonctions
<p><b>Danièle GUYOT-CAPARROS</b></p> <p>Mme Danièle Guyot-Caparros est administrateur d'Onxeo depuis le 26 juin 2013. Son mandat viendra à échéance lors de l'assemblée générale annuelle de 2019.</p> <p>Danièle Guyot-Caparros est âgée de 57 ans. Après une expérience en cabinet d'audit sur des missions internationales, elle a rejoint Rhône-Poulenc, devenu Aventis puis Sanofi, sur différents postes d'envergure croissante, avec notamment des responsabilités en Finance au niveau européen puis en Business Planning et Performance Monitoring au niveau mondial.</p> <p>Au 31/12/2015, Danièle Guyot-Caparros détenait 28.629 bons de souscription d'actions d'Onxeo.</p>	<p>Dans la Société</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrateur d'Onxeo</li> </ul> <p>Hors de la Société</p> <p>Au 31 décembre 2015, Danièle Guyot-Caparros est également :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Membre du conseil de surveillance de Diaxonhit</li> </ul>

Administrateurs	Mandats/Fonctions
<p><b>David H. SOLOMON</b></p> <p>M. David H. Solomon est administrateur d'Onxeo depuis le 29 juin 2011. Son mandat viendra à échéance lors de l'assemblée générale annuelle de 2017.</p> <p>Âgé de 54 ans, David H. Solomon est, depuis janvier 2015, Président Directeur Général de Bionor Pharma (Norway). Médecin pharmacologue, il a exercé plusieurs années à Columbia University, avant de rejoindre Carrot Capital Healthcare Venture, une société d'investissements. Il occupe depuis 2006 différentes positions de responsable exécutif dans des sociétés de Biotech.</p> <p>Au 31/12/2015, M. David H. Solomon détenait 64.828 bons de souscription d'actions d'Onxeo.</p> <p>Adresse professionnelle : BionorPharma Kronprinsesse Märthas Plass 1 Vika, N-0116 Oslo, Norway</p>	<p>Dans la Société</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrateur d'Onxeo</li> </ul> <p>Hors de la Société</p> <p>Au 31 décembre 2015, David H. Solomon est également :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrateur et président du comité des rémunérations de TxCell (France)</li> <li>• Administrateur de Promosome Inc (USA).</li> <li>• Administrateur de la Chambre de Commerce américaine du Danemark</li> <li>• Administrateur de Cass Foundation (Goodwood, Royaume-Uni)</li> </ul> <p>Au cours des cinq dernières années, David H. Solomon a également occupé les mandats et fonctions suivants qu'il n'exerce plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CEO de Zealand Pharma (Danemark)</li> </ul>

Administrateurs	Mandats/Fonctions
<p><b>Thomas HOFSTAETTER</b></p> <p>M. Thomas Hofstaetter est administrateur d'Onxeo depuis 31 mai 2012. Son mandat viendra à échéance lors de l'assemblée générale annuelle de 2018.</p> <p>Agé de 67 ans, Thomas Hofstaetter est docteur en biologie moléculaire (université de Tuebingen – Allemagne). Il dispose d'une expérience de plus de trente ans en matière de corporate développement et fusion et acquisition de sociétés dans les secteurs de la pharmacie et des biotechnologies, notamment chez Wyeth, Inc et Aventis, VaxInnate Corporation et Geron Corporation.</p> <p>Au 31/12/2015, Thomas Hofstaetter détenait 59.325 bons de souscription d'actions d'Onxeo.</p> <p>Adresse professionnelle : Lindenstr. 37 60325 Frankfurt Allemagne</p>	<p>Dans la Société</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrateur d'Onxeo</li> </ul> <p>Hors de la Société</p> <p>Au 31 décembre 2015, Thomas Hofstaetter est également :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrateur de Bionor ASA</li> </ul> <p>Au cours des cinq dernières années, Thomas Hofstaetter a également occupé les mandats et fonctions suivants qu'il n'exerce plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrateur de Geron Corporation (USA)</li> <li>• Président Directeur Général de VaxInnate Corporation (USA)</li> </ul>

Administrateurs	Mandats/Fonctions
<p><b>FINANCIERE DE LA MONTAGNE, représentée par Nicolas TREBOUTA</b></p> <p>Financière de la Montagne exerce la fonction d'administrateur depuis le 29 juin 2011. Son mandat viendra à échéance lors de l'assemblée générale annuelle de 2017.</p> <p>Âgé de 52 ans, Nicolas Trebouta réalise des investissements, via sa société Financière de la Montagne, en direct ou par l'intermédiaire de fonds dans des sociétés de biotechnologies depuis 2004. Co-fondateur de Chevrillon et Associés en 2000, il a participé avec cette structure à plusieurs opérations de LBO dont Picard surgelés, l'imprimerie CPI, ou l'assurance Albingia. Il est médecin et actionnaire de BioAlliance depuis 2008.</p> <p>Au 31/12/2015, Financière de la Montagne détenait 5.661.532 actions ainsi que 33.513 bons de souscription d'actions d'Onxeo.</p> <p>Adresse professionnelle : Financière de la Montagne 4-6, Rond-Point des Champs Elysées 75008 Paris</p>	<p>Dans la Société</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrateur d'Onxeo</li> </ul> <p>Hors de la Société</p> <p>Au 31 décembre 2015, Nicolas Trebouta est également :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gérant de la SCI du Chardonnet</li> <li>• Gérant de la SARL Financière de la Montagne</li> <li>• Gérant de la SCI Fleurus Immobilier</li> <li>• Gérant de la SCI 5 rue de la Liberté</li> <li>• Président de la SAS Dragon 8</li> <li>• Gérant de la SC Financière des Associés</li> <li>• Administrateur du GIE IO</li> <li>• Président du Conseil de Surveillance de la SCA Chevrillon &amp; Associés</li> <li>• Gérant de la EARL Ferme de Bissy</li> <li>• Gérant de la SC Valois</li> <li>• Gérant de la SCI du Trillon</li> <li>• Co-gérant de la SC Aster</li> </ul> <p>Au cours des cinq dernières années, Nicolas Trebouta a également occupé les mandats et fonctions suivants qu'il n'exerce plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Président Directeur Général de la SICAV Mercure Epargne Longue</li> </ul>

<b>Administrateurs</b>	<b>Mandats/Fonctions</b>
<p><b>Jean-Pierre KINET</b></p> <p>M. Jean-Pierre Kinet exerce la fonction d'administrateur depuis le 6 avril 2016. Son mandat viendra à échéance lors de l'assemblée générale annuelle de 2019.</p> <p>Agé de 62 ans, Jean-Pierre Kinet a plus de trente ans d'expérience dans la recherche et développement clinique, au sein du monde académique et du secteur des biotechnologies. Jean-Pierre Kinet est actuellement professeur de Pathologie à la faculté de médecine d'Harvard et managing partner chez iX Life Capital.</p> <p>A la date du Document de Référence, Jean-Pierre Kinet ne détient pas de bons de souscription d'actions d'Onxeo.</p> <p>Adresse Professionnelle : 42 rue de Berri, 75008 Paris</p>	<p>Hors de la Société</p> <p>A la date du Document de Référence, Jean-Pierre Kinet est également :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Membre du comité scientifique consultatif d'UCB (Belgique)</li> <li>• Président de iXLife SAS</li> <li>• Président du Conseil d'Administration de Vaxon</li> <li>• Membre du Conseil de Surveillance de iXCore</li> <li>• Membre du Conseil de Surveillance de iXBlue</li> <li>• Membre du Conseil de Surveillance iXFund</li> <li>• Administrateur de Pharmaleads</li> <li>• Administrateur d'AB Science</li> <li>• Gérant de Kinet Life Pharma Management</li> <li>• Gérant de JPK consulting</li> </ul> <p>Au cours des cinq dernières années, Jean-Pierre Kinet a également occupé les mandats et fonctions suivants qu'il n'exerce plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Président du Conseil d'administration de Theravectys</li> <li>• Administrateur d'UCB Pharma (Belgique)</li> </ul>

Administrateurs	Mandats/Fonctions
<p><b>Jean-Pierre BIZZARI</b></p> <p>M. Jean-Pierre Bizzari exerce la fonction d'administrateur depuis le 6 avril 2016. Son mandat viendra à échéance lors de l'assemblée générale annuelle de 2019.</p> <p>Agé de 61 ans, Jean-Pierre Bizzari a plus de 32 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique, avec une expertise dans le développement clinique en oncologie. Jean-Pierre Bizzari a exercé au sein de Servier, Rhône-Poulenc Rorer, Sanofi-Aventis (Sanofi) et Celgene - où il occupait le poste de Vice-Président Exécutif et Directeur du développement clinique en oncologie (États-Unis, Europe, Asie et Japon). Jean Pierre Bizzari a été en charge du développement d'agents tels que Taxotere, Eloxatine, CPT-11, Revlimid, Abraxane dans de nombreuses indications.</p> <p>A la date du Document de Référence, Jean-Pierre Bizzari ne détient aucun bon de souscription d'actions d'Onxeo.</p> <p>Adresse Professionnelle : 200 Riverside Blvd NYC – New York 10069</p>	<p>Hors de la Société</p> <p>A la date du Document de Référence, M. Jean-Pierre Bizzari est également :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrateur de Transgene (France)</li> <li>• Administrateur de Halozyme Therapeutics (Etats-Unis)</li> <li>• Administrateur de Celator (Etats-Unis)</li> <li>• Administrateur de Pieris (Allemagne)</li> <li>• Administrateur d'Iteos (Belgique)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Membre du Conseil Scientifique de l'Institut National du Cancer (INCa)-Paris</li> <li>• Président de la fondation Cancer Synergie Lyon</li> <li>• Membre du Comité de l'EORTC ( European Organisation of Research and Treatment of Cancer) - Bruxelles</li> </ul> <p>Au cours des cinq dernières années, Jean-Pierre Bizzari a également occupé les mandats et fonctions suivants qu'il n'exerce plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrateur de Theravectys</li> </ul>

### 5.1.2.2 Conflits d'intérêts

Ainsi que le prévoit le règlement intérieur du Conseil d'administration, chaque Administrateur doit faire part au Conseil de toute situation ponctuelle de conflit d'intérêt, même potentielle, en relation avec les questions inscrites à l'ordre du jour et s'abstenir de participer au vote de la délibération correspondante.

A la connaissance de la Société, à la date du Document de Référence, il n'existe aucun conflit d'intérêt entre les devoirs, à l'égard du Groupe, des membres du Conseil d'administration et leurs intérêts privés et/ou autres devoirs.

### 5.1.2.3 Indépendance

A la date du Document de Référence, la Société considère disposer de six administrateurs indépendants au sens du Code Middlenext. Il s'agit de Russell GREIG, Danièle GUYOT-CAPARROS, Thomas HOFSTAETTER, Joseph ZAKRZEWSKI, David SOLOMON, Jean-Pierre KINET et Jean-Pierre BIZZARI.

#### 5.1.2.4 Rémunération des administrateurs

La rémunération des administrateurs est versée sous forme de jetons de présence aux seuls administrateurs indépendants. Le montant annuel maximal des jetons de présence a été fixé pour l'exercice 2016 (et pour les exercices ultérieurs) par l'assemblée générale mixte des actionnaires du 6 avril 2016 à 220.000 euros.

Conformément à la décision du Conseil d'administration du 24 janvier 2013, il est réparti comme suit :

- les administrateurs reçoivent une rémunération fixe prorata temporis de 3.400 euros du fait de leur fonction et une rémunération variable de 2.500 euros par session du conseil d'administration ;
- le Président du Conseil d'administration reçoit une rémunération fixe prorata temporis de 9.400 euros du fait de sa fonction et une rémunération variable de 3.000 euros par session du Conseil d'administration ;
- les membres des Comités ayant la qualité d'administrateur indépendant, reçoivent une rémunération complémentaire variable de 1.000 euros par session du comité dont ils sont membres, sauf pour le Comité business development où cette rémunération est fixée à 2.000 euros ; et
- les Présidents des Comités reçoivent une rémunération complémentaire variable de 2.000 euros par session du comité dont ils sont présidents, sauf pour le Comité business development où cette rémunération est fixée à 3.000 euros.

Les administrateurs exerçant une fonction de Direction générale ou représentant une société actionnaire de la Société ne perçoivent pas de jetons de présence.

Par ailleurs, le Conseil d'administration du 4 mars 2015 a décidé l'attribution aux administrateurs n'ayant pas la qualité de salariés ou de dirigeants de la Société de bons de souscription d'actions d'une durée d'exercice de 10 ans, à un prix d'émission de 0,63 euro et un prix de souscription de 6,26 euros.

Enfin, le Conseil d'administration du 27 octobre 2015 a décidé l'attribution aux administrateurs n'ayant pas la qualité de salariés ou de dirigeants de la Société de bons de souscription d'actions d'une durée d'exercice de 10 ans, à un prix d'émission de 0,36 euro et un prix de souscription de 3,61 euros.

<b>Tableau sur les jetons de présence et autres rémunérations perçus par les mandataires sociaux</b>				
<b>Mandataires sociaux</b>	<b>Montants au titre de l'exercice 2015 8 réunions de Conseil et 7 réunions de Comité</b>		<b>Montants au titre de l'exercice 2014 8 réunions de Conseil et 6 réunions de Comité</b>	
	<b>Jetons de présence en €</b>	<b>Autres rémunérations</b>	<b>Jetons de présence en €</b>	<b>Autres rémunérations</b>
Patrick Langlois*	35 400 €	13 000 BSA 24 000 € (*)	45 400 €	20 000 BSA 24 000 € (*)
Russell Greig	19 900 €	15 000 BSA	19 180 €	12 500 BSA
Danièle Guyot-Caparros	25 400 €	0 BSA	29 400 €	12 500 BSA
David Solomon	18 400 €	20 500 BSA	17 080 €	12 500 BSA
Thomas Hofstaetter	25 400 €	15 000 BSA	20 580 €	12 500 BSA

<b>Tableau sur les jetons de présence et autres rémunérations perçus par les mandataires sociaux</b>				
<b>Mandataires sociaux</b>	<b>Montants au titre de l'exercice 2015 8 réunions de Conseil et 7 réunions de Comité</b>		<b>Montants au titre de l'exercice 2014 8 réunions de Conseil et 6 réunions de Comité</b>	
	<b>Jetons de présence en €</b>	<b>Autres rémunérations</b>	<b>Jetons de présence en €</b>	<b>Autres rémunérations</b>
Financière de la Montagne Représentée par N. Trebouta	N/A	20 500 BSA	N/A	12 500 BSA
Orfacare Consulting GmbH Représentée par Bo Jesper Hansen Membre du CA jusqu'au 06/11/2014	N/A	N/A	3 943 €	N/A
<b>TOTAL</b>	<b>124 500 €</b>	<b>84 000 BSA 24 000 €</b>	<b>135 583 €</b>	<b>82 500 BSA 24 000 €</b>

\*Patrick Langlois a démissionné de ses fonctions d'administrateur et de président de conseil d'administration le 22 janvier 2016.

Les Administrateurs ne bénéficient d'aucune indemnité ou rémunération différée en cas de cessation de leur mandat social.

#### **5.1.2.5 Accords avec les principaux actionnaires, clients ou fournisseurs**

Il n'existe pas, à la connaissance de la Société, de pacte ou d'accord conclu avec les principaux actionnaires, clients ou fournisseurs du Groupe, aux termes duquel un administrateur a été sélectionné en tant que membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance ou en tant que membre de la direction générale.

#### **5.1.2.6 Restrictions acceptées par les mandataires sociaux de la Société quant à la cession de leur participation**

A la connaissance de la Société, il n'existe, à la date du Document de Référence, aucune restriction acceptée par les mandataires sociaux de la Société concernant la cession de leur participation dans le capital de la Société.

#### **5.1.2.7 Informations sur les contrats de services liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à la Société ou à l'une de ses filiales**

Il n'existe aucun contrat de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à la Société ou à l'une de ses filiales.



## **5.2 La Direction générale**

A la date du Document de Référence, la Direction générale de la Société est composée de Judith GRECIET, Directeur général dont une présentation est faite à la section 5.1.2.1 ci-dessus.

Pierre ATTALI a occupé la fonction de Directeur général délégué jusqu'à son départ de la Société, le 9 février 2015.

### **5.2.1 Limitations apportées par le Conseil aux pouvoirs du Directeur général et des Directeurs généraux délégués**

Le règlement intérieur du conseil, disponible sur le site Internet de la Société a précisé les modalités d'exercice des fonctions du Directeur général.

Le Directeur général et les Directeurs généraux délégués ne peuvent 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.

Ainsi, outre les opérations de la Société pour lesquelles la loi exige l'autorisation du Conseil d'administration (notamment les cautionnements, avals et garanties et la constitution de sûreté aux fins de garantir les engagements de tiers), requièrent l'approbation préalable du Conseil d'administration :

- l'arrêté du budget annuel ;
- toute décision d'acquisition ou de cession de société ou de fonds de commerce, ou toute décision de participation dans une société, par quelque moyen que ce soit ;
- toute décision d'acquisition ou de disposition d'actifs ou tout investissement ou contrat qui engage la Société pour un montant supérieur à 400.000 € par an, pour toute décision autre que celles déjà approuvées dans le budget annuel de la Société ; et
- toute décision de disposition ou concession d'un droit de propriété intellectuelle ou industrielle significatif ou d'un actif corporel appartenant à la Société.

### **5.2.2 Rémunération des membres de la direction générale**

#### ***Politique de rémunération***

La rémunération des membres de la direction générale se compose en général d'une rémunération fixe complétée éventuellement par un avantage en nature (en général voiture de fonction) et d'une rémunération variable liée à des indicateurs de performance.

A ces rémunérations peut s'ajouter l'attribution de stock-options ou d'actions gratuites, dans une optique de fidélisation.

Les membres de la direction générale ne perçoivent pas de jetons de présence au titre de leur mandat social.

La Société ne met pas en œuvre d'indemnités de départ au titre du mandat social ni de régimes de retraites supplémentaires.

#### **Judith Greciet**

Judith Greciet a rejoint Onxeo le 2 mars 2011 en qualité de Directeur général délégué en charge de la R&D et des Opérations. Elle a été nommée Directeur général le 29 juin 2011.

La rémunération brute annuelle de Madame Judith Greciet a été fixée à 300.000 euros à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2014 par le Conseil d'administration du 21 mai 2014 sur la proposition et la recommandation du

Comité des nominations et des rémunérations du 21 mai 2014 dans le contexte de la fusion, sous conditions de finalisation de la fusion et de réalisation d'une levée de fond, conditions remplies en décembre 2014. Le Conseil d'administration et le Comité des nominations et des rémunérations en date du 22 janvier 2015 ont maintenu ce niveau de rémunération brute annuelle pour l'année 2015.

En conséquence, la rémunération fixe perçue par Madame Judith Greciet s'est établie à 320.151 euros au titre de l'exercice 2015 et au titre du complément de salaire fixe dû au titre de l'année 2014 évoqué ci-dessus et versé en janvier 2015.

Par ailleurs, un bonus exceptionnel d'une somme égale à 4 mois de salaire avait été attribué en 2014, en conséquence de la fusion de 2014. Cependant, sa perception était conditionnée par la réalisation d'une augmentation de capital par la Société, condition réalisée en décembre 2014 permettant un versement en janvier 2015.

Le conseil d'administration du 22 janvier 2015 a également décidé que la rémunération variable du directeur général représenterait jusqu'à 50 % de la rémunération fixe et a déterminé qu'elle serait soumise au titre de l'exercice 2015 à la réalisation des objectifs liés à l'activité de recherche et développement, à la stratégie corporate, à la finance et aux relations investisseurs et à la l'organisation de la Société. Après revue de l'atteinte des objectifs, le conseil du 21 janvier 2016 a établi la rémunération variable de Judith Greciet au titre de 2015 à 85 % de l'enveloppe.

Au cours de l'année 2015, Madame Judith Greciet n'a reçu aucun jeton de présence, conformément aux règles énoncées au paragraphe précédent ni d'autres instruments donnant accès au capital, à l'exception de l'attribution d'options de souscription d'actions.

Madame Judith Greciet n'a pas bénéficié en 2015 d'avantages en nature autre qu'une voiture de fonction.

La synthèse intégrale des éléments de rémunération de la Direction Générale est présentée dans les tableaux reproduits ci-après.

### **Pierre ATTALI**

Le Directeur de la Stratégie et des Affaires Médicales Pierre Attali, par ailleurs mandataire social en tant que Directeur général délégué, a quitté le Groupe en 2015. Le Conseil d'Administration a pris acte de la démission de son mandat qui lui a été remise.

Onxeo considère se conformer aux recommandations du Code MiddleNext concernant la rémunération des administrateurs et des dirigeants mandataires sociaux de sociétés dont les titres sont admis aux négociations sur un marché réglementé.

Les tableaux relevant de la recommandation de l'Autorité des marchés financiers n° 2014-14 « *Guide d'élaboration des documents de référence adapté aux valeurs moyennes* » sont présentés ci-dessous.

**Tableaux n° 1 : Tableaux de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social**

<b>Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social en euros</b>		
	Exercice 2014	Exercice 2015
<b>Judith Greciet</b> - Directeur général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détail au Tableau 2)	513.883	439.486
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	38.921	24 600
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice	190.431	N/A
<b>TOTAL</b>	<b>743.235</b>	<b>464.086</b>
<b>Pierre Attali</b> - Directeur général délégué jusqu'au 9 février 2015		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détail au Tableau 2)	274.845	386.508
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	23.353	N/A
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice	119.525	N/A
<b>TOTAL :</b>	<b>417.723</b>	<b>386.508</b>

Patrick Langlois n'a perçu aucune rémunération au titre des exercices 2014 et 2015, à l'exception de jetons de présence (voir en ce sens la section 5.1.2.4 du Document de Référence).

**Tableau n° 2 : Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social**

<b>Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social en euros</b>				
	Montants au titre de l'exercice 2014		Montants au titre de l'exercice 2015	
	dus	versés (1)	dus	versés (1)
<b>Judith Greciet –</b> Directeur général				
- rémunération fixe (2)	287.147	267.184	300.188	320.151
- rémunération variable (3)	137.106	51.500	135.984	137.106
- rémunération exceptionnelle	86.692	N/A	N/A	86.692
- jetons de présence	N/A	N/A	N/A	N/A
avantages en nature (4) :	2.938	2.938	3.314	3.314
<b>TOTAL</b>	<b>513.883</b>	<b>321.622</b>	<b>439.486</b>	<b>547.261</b>
<b>Pierre Attali –</b> Directeur général délégué jusqu'au 9/02/15				
- rémunération fixe (2)	211.278	211.278	71.766	71.766
- rémunération variable (3)	59.867	29 329	N/A	59.867
- rémunération exceptionnelle (5)	N/A	N/A	313.271	313.271
- jetons de présence	N/A	N/A	N/A	N/A
- avantages en nature (4) :	3.700	3.700	1.471	1.471
<b>TOTAL</b>	<b>274.845</b>	<b>244.307</b>	<b>386.508</b>	<b>446.375</b>

(1) Versement de la rémunération variable de l'année N sur l'année N+1

(2) Rémunération fixe intégrant le salaire de base, la valorisation des congés payés, les éventuels rappels de salaires ou absences

(3) Rémunération variable en fonction de la réalisation d'objectifs notamment liés à l'activité de R&D, à la stratégie corporate, à la gestion financière, aux relations investisseurs et à l'organisation de la Société

(4) Voiture de fonction

(5) Indemnité de départ

Patrick Langlois n'a perçu aucune rémunération au titre des exercices 2014 et 2015, à l'exception de jetons de présence (voir en ce sens la section 5.1.2.4 du Document de Référence).

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

Le Tableau 3 est disponible à la section 5.1.2.4 du Document de Référence.

**Tableau 4 – Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social**

Au cours de l'exercice 2015, 60.000 options de souscriptions d'actions ont été attribuées à Madame Judith Greciet en sa qualité de dirigeant mandataire social (voir en ce sens le Tableau 8 ci-dessous).

Ces options ne sont exerçables qu'à compter d'un délai de 4 ans, sous réserve de la réalisation de conditions de performance évaluées une année après leur attribution et liées (i) à l'obtention de l'autorisation par les autorités réglementaires de l'essai de phase III avec Validive, (ii) à la mise en œuvre du plan de développement de Beleda®/belinostat dans de nouvelles indications et (iii) à la conclusion d'accords de partenariat.

<b>Options de souscription ou d'achat d'actions attribuées durant l'exercice à chaque dirigeant mandataire social.</b>						
Nom du dirigeant mandataire social	Date de l'attribution	Nature des options	Valorisation des bons selon la méthode Black & Scholes (en euros)	Nombre d'options attribuées durant l'exercice	Prix d'exercice	Date d'expiration
Judith Greciet	27/10/2015	Options de souscription d'actions	24.600 €	60.000	3,61 €	27/10/2025
<b>TOTAL</b>				<b>60.000</b>		

**Tableau 5 – Options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice par chaque dirigeant mandataire social**

Aucune option de souscription ou d'achat d'actions n'a été levée par les mandataires sociaux au cours de l'exercice 2015.

**Tableau 6 – Actions attribuées gratuitement à chaque mandataire social durant l'exercice**

Néant

**Tableau 7 – Actions attribuées gratuitement devenues disponibles durant l'exercice pour chaque mandataire social**

Néant

**Tableau 8 – Historique des attributions de bons et d'options de souscription d'action**

Dans le cadre de sa politique de rémunération et de motivation de ses dirigeants et salariés, Onxeo a mis en place des plans d'attribution de bons de souscription de parts de créateurs d'entreprise (BSPCE) de 2003 à 2005. A ce dispositif ont succédé à compter de 2006 des plans d'attribution d'options de souscription d'actions, ainsi qu'en 2008 et en 2014 des plans d'attribution d'actions gratuites.

Les membres indépendants du Conseil ont également bénéficié de plans successifs d'attribution de bons de souscription d'actions (BSA) depuis 2003. En 2014, ces attributions ont été étendues à tous les administrateurs n'ayant pas la qualité de dirigeants ou salariés de la Société.

Qu'il s'agisse des options de souscription d'actions ou des bons de souscription d'actions, le prix d'exercice est déterminé comme la moyenne des vingt derniers cours de bourse précédant la date d'attribution.

Les conditions d'exercice des options et bons de souscription d'actions attribués aux dirigeants/mandataires sociaux, en circulation au 31 décembre 2015 sont décrites dans le tableau 8 ci-dessous.

<b>Historique des attributions d'instruments financiers donnant accès au capital</b>				
<b>Information sur les options de souscription d'actions</b>				
	<b>SO Dir.2011</b>	<b>SO Dir.2012</b>	<b>SO Dir.2014</b>	<b>SO Dir.2015</b>
Date d'assemblée	29/06/2011	31/05/2012	30/06/2014	20/05/2015
Date du Conseil d'administration	21/09/2011	13/09/2012	22/09/2014	27/10/2015
Modalités d'exercice	1 SO/1 action Vesting sur 4 ans sous réserve d'atteinte de conditions de performance <sup>(3)</sup>			
Actions pouvant être souscrites par les dirigeants mandataires sociaux (Judith Greciet) <sup>(1)</sup>	167.453 <sup>(2)</sup>	56.507	18.871	60.000
Point de départ d'exercice	21/09/2015	13/09/2016	22/09/2018	27/10/2015
Date d'expiration	21/09/2021	13/09/2022	22/09/2024	27/10/2025
Prix de souscription <sup>(1)</sup>	3,63	3,75	6,17	3,61
Actions souscrites au 31/12/2015	0	0	0	0
Options annulées ou caduques	0	0	7.156	0
Options restantes au 31/12/2015 <sup>(1)</sup>	219.782	103.597	18.871	60.000

(1) Après ajustement du nombre et du prix de souscription des bons suite aux augmentations de capital de juillet 2011, juillet 2013 et décembre 2014, conformément à l'article L.228-99 du code de commerce (CA du 28 juillet 2011, du 14 novembre 2013 et du 22 janvier 2015)

(2) sur les 160.000 options initialement attribuées à Judith Greciet par le conseil d'administration du 21 septembre 2011 (avant ajustements techniques liés aux augmentations de capital), seules 60.000 sont soumises à des conditions de performance.

(3) Les conditions de performance sont liées à la progression des programmes de R&D, aux activités corporate et business développement, et le cas échéant, à la performance boursière de l'entreprise.

**Tableau 8 (suite)**

Information sur les bons de souscription d'actions						
	BSA 2011	BSA 2012	BSA 2013	BSA 2014	BSA 2014-2	BSA 2015
Date d'assemblée	29/06/2011	31/05/2012	26/06/2013	30/06/2014	30/06/2014	20/05/2015
Date du Directoire / Conseil d'administration	21/09/2011	13/09/2012	19/09/2013	22/09/2014	4/03/2015	27/10/2015
Modalités d'exercice	1 bon/ 1 action - Vesting/18 mois					
Actions pouvant être souscrites par les mandataires sociaux <sup>(1)</sup>	41.864	41.857	88.490	85.886	19.000	84.000
dont Patrick Langlois	26.165	26.161	26.026	20.821	8.000	5.000
dont David Solomon	15.699	0	15.616	13.013	5.500	15.000
dont Thomas Hofstaetter	N/A	15.696	15.616	13.013	0	15.000
dont Danielle Guyot-Caparros	N/A	N/A	15.616	13.013	0	0
dont Russell Greig	N/A	N/A	15.616	13.013	0	15.000
dont Financière de la Montagne	N/A	N/A	N/A	13.013	5.500	15.000
Point de départ d'exercice des BSA	21/03/2012	13/03/2013	19/03/2014	22/03/2015	4/09/2015	27/10/2016
Date d'expiration	21/09/2017	13/09/2018	19/09/2023	22/09/2024	4/03/2025	27/10/2025
Prix d'émission	0,38 €	0,39 €	0,40 €	0,64 €	0,63 €	0,36 €
Prix de souscription <sup>(1)</sup>	3,63 €	3,75 €	3,85 €	6,17 €	6,26 €	3,61 €
Actions souscrites au 31/12/2015	0	0	0	0	0	0
Total des BSA annulés ou caduques	0	0	0	0	0	0
BSA restants en fin d'exercice <sup>(1)</sup>	41.864	41.857	88.490	85.886	19.000	65.000

*(1) Après ajustement du nombre et du prix de souscription des bons suite aux augmentations de capital de juillet 2011, juillet 2013 et décembre 2014, conformément à l'article L.228-99 du code de commerce (CA du 28 juillet 2011, du 14 novembre 2013 et du 22 janvier 2015)*

**Tableau 9 – Bons et options de souscription d’actions consentis pendant l’exercice aux dix premiers salariés non mandataires sociaux ou levés par ces derniers**

Bons et options de souscription d'actions consentis aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires	Nombre total de bons ou d'options attribuées	Prix moyen pondéré	Plan
Options consenties, durant l'exercice aux dix salariés non mandataires sociaux dont le nombre d'options ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	227.000	3,61 €	Plan SO salariés 2015
Options détenues levées, durant l'exercice par les dix salariés non mandataires sociaux dont le nombre d'options ainsi souscrites est le plus élevé (information globale)	0	-	-
Bons consentis, durant l'exercice aux dix salariés non mandataires sociaux dont le nombre de bons ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	0	-	-
Bons détenus levés, durant l'exercice par les dix salariés non mandataires sociaux dont le nombre de bons ainsi souscrit est le plus élevé (information globale)	0	-	-

**Tableau n° 10 : Historique des attributions d’actions gratuites**

Historique des attributions gratuites d'actions Information sur les actions attribuées gratuitement	
	AGA 2014
Date d'assemblée	30/06/2014
Date du Conseil d'administration	22/09/2014
Nombre total d'actions (1) attribuées gratuitement	148.500
Dont le nombre attribué aux mandataires sociaux (Judith Greciet) <sup>(1)</sup>	47.000
Date d'acquisition des actions	22/09/2016
Date de fin de période de conservation	22/09/2018
Nombre cumulé d'actions annulées ou caduques	16.240
Actions attribuées gratuitement restantes au 31/12/2015 <sup>(2)</sup>	141.383

(1) Soumises à conditions de performance, liées à la progression des programmes de R&D, aux activités corporate et business développement, et à la performance boursière de l'entreprise.

(2) Après ajustement du nombre d'actions attribuées suite à l'augmentation de capital de décembre 2014, conformément à l'article L.228-99 du code de commerce (CA du 22 janvier 2015)

**Tableau n° 11**



Dirigeants Mandataires Sociaux	Contrat de Travail		Régime de retraite complémentaire		Indemnités ou avantages dus à raison de la cessation/ changement de fonctions		Indemnité relative à une clause de non concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
<b>Judith Greciet</b> Directeur général Début mandat : 29/06/2011 Fin Mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2016		x	x			x		x
<b>Joseph Zakrzewski</b> Président du Conseil Début mandat : 22/01/2016 Fin Mandat : AG statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019		x		x		x		x

Lors du Conseil d'administration du 21 mai 2014, sur proposition du Comité des rémunérations et nominations du 16 mai 2014, le Conseil a validé la suspension du contrat de travail de Judith GRECIET à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2014 pendant la période de son mandat social en tant que Directeur général.

Engagements de toutes natures correspondant à des éléments de rémunération, des indemnités ou des avantages dus ou susceptibles d'être dus par la Société à raison de la prise, de la cessation ou du changement de fonctions des mandataires ou postérieurement à celle-ci : Il n'existe pas, dans le Groupe, de tels engagements soumis à la procédure de l'article L. 225-42-1 du Code de commerce.

Conformément aux dispositions des articles L.225-197-1 et L.225-185 du Code de commerce, le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité des rémunérations, a fixé la quotité d'actions (actions attribuées ou actions issues de levées d'options) que les dirigeants mandataires sociaux d'Onxeo ont l'obligation de conserver au nominatif jusqu'à la cessation de leurs fonctions. Cette quotité a été établie à 10 % des plus-values d'acquisition nettes des impôts et contributions afférentes obtenues par levées d'options. Par ailleurs, l'engagement de retraite du dirigeant mandataire social de la Société au 31 décembre 2015 s'élève à 45.320 euros (comptes consolidés IFRS).

### 5.3 Intérêt des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société

L'intérêt des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société est présenté au 31 décembre 2015 :

Intérêt des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société au 31/12/2015	Nombre d'actions	% du capital social	Nombre d'actions résultant de l'exercice potentiel de BSA	Nombre d'actions résultant de l'exercice potentiel d'options	Nombre d'actions gratuites	% total après exercice potentiel des bons et options
J. Greciet		0,00%		302.831	44.491	0,86%
P. Langlois		0,00%	112 173			0,28%
R. Greig		0,00%	43 629			0,11%
D. Guyot-Caparras		0,00%	28 629			0,07%
T. Hofstaetter		0,00%	59 325			0,15%
D. Solomon		0,00%	64 828			0,16%
Financière de la Montagne	5 661 532	13,96 %	33 513			14,04%

## **5.4 Opérations effectuées par les dirigeants sur les titres de la Société**

Conformément aux dispositions de l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier, les opérations réalisées (acquisitions, cessions, souscriptions ou échanges de titres) par les dirigeants, ou membres du Conseil d'administration de la Société, ou les personnes ayant avec eux des liens personnels étroits au cours de l'exercice 2015 sont présentées ci-après :

Patrick LANGLOIS, Thomas HOFSTAETTER, Russell GREIG, David SOLOMON et Financière de la Montagne ont souscrit, totalement ou partiellement, aux BSA que le Conseil d'administration du 4 mars 2015 et du 27 octobre 2015 leur a attribués, soit un total de 84.000 BSA.

## **5.5 Le contrôle interne**

### **5.5.1 Composantes du dispositif de gestion des risques**

#### **5.5.1.1 Définition et objectifs**

Le contrôle interne comprend un ensemble de moyens, de comportements, de procédures et d'actions adaptés aux caractéristiques propres du Groupe et de chacune de ses filiales pris dans son ensemble qui :

- contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources ; et
- doit lui permettre de prendre en compte de manière appropriée les risques significatifs qu'ils soient opérationnels, financiers ou de conformité.

Le contrôle interne a pour objectif d'assurer :

- la conformité aux lois et règlements ;
- l'application des instructions et des orientations fixées par le conseil d'administration ;
- le bon fonctionnement des processus internes du Groupe, notamment ceux concourant à la sauvegarde de ses actifs ;
- la fiabilité des informations financières.

Toutefois, tout en favorisant l'atteinte des objectifs de la Société, le contrôle interne ne peut fournir une garantie absolue que ces derniers seront atteints. Il existe en effet des limites inhérentes à tout système de contrôle interne comme, par exemple, les incertitudes de l'environnement extérieur, l'exercice de la faculté de jugement ou le rapport coût/bénéfice de la mise en place de nouveaux contrôles.

#### **5.5.1.2 Cadre organisationnel**

Le Groupe veille également à la maîtrise de ses risques opérationnels. La gestion des risques est pilotée par le Comité des risques, organe de management mis en place par la Direction Générale. Il a pour responsabilité de proposer et mettre à jour la cartographie annuelle des risques puis de suivre, avec les responsables d'activité la mise en œuvre des plans de suivi des risques.

Il revient à la Direction générale de valider la cartographie que lui présente le Comité des risques et notamment la liste des risques « majeurs » de l'entreprise.

Le processus de gestion des risques et la cartographie actualisée sont présentés annuellement au Comité d'audit, dans le cadre de sa mission de suivi et de contrôle de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques.

Le Groupe a adopté une procédure qui a pour objet d'encadrer l'ensemble des méthodes et outils de gestion des risques mis en œuvre et qui précise la terminologie adoptée dans le Groupe (critères de probabilité et de sévérité, typologie des risques ...).

Les objectifs de cette politique de gestion des risques sont essentiellement de préserver les actifs et l'image du Groupe, de limiter ses coûts et de favoriser la réalisation de ses objectifs stratégiques.

### **5.5.1.3 Processus de gestion des risques : identification et analyse des principaux risques**

Le Comité des risques met à jour chaque année la cartographie des risques afin de prendre en compte les objectifs stratégiques du Groupe ainsi que l'évolution de ses activités, de sa situation financière et de son environnement.

Pour chacun des risques identifiés, le Comité des risques analyse les incidences potentielles en termes d'impact financier, de jours de travail perdus, d'impact sur l'activité de l'entreprise et sur son image et lui affecte un indice de probabilité et un indice de criticité dont il déduit un coefficient combinant ces deux critères.

Les risques sont ensuite classés par ordre d'importance décroissante permettant de les catégoriser selon la typologie suivante : risque majeur, risque fort ou risque acceptable.

Tout risque majeur fait l'objet d'un plan de gestion des risques précisant les actions à mener, les responsables, les acteurs, les délais à respecter, le budget associé à chaque action.

La description ci-dessous des principaux facteurs de risque est organisée en cohérence avec cette cartographie des risques.

### **5.5.1.4 Facteurs de risques**

La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives et considère ne pas être présentement exposée à d'autres risques significatifs que ceux présentés ci-dessous.

L'attention des investisseurs est toutefois attirée sur le fait que d'autres risques, inconnus ou dont la réalisation n'est pas considérée, à la date du Document de Référence, comme susceptibles d'avoir un effet défavorable significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière, ses résultats, son développement ou ses perspectives, peuvent ou pourraient exister

#### **5.5.1.4.1 Les risques liés à l'activité du Groupe**

- **Risques liés à la recherche et au développement des médicaments**

***Le risque de survenance d'un effet secondaire grave lors d'un essai clinique ou de résultats négatifs d'un essai clinique pourrait affecter la croissance du Groupe***

Pour obtenir l'AMM d'un produit, le Groupe doit réaliser des essais précliniques sur l'animal et des essais cliniques sur l'homme afin de démontrer la sécurité et l'efficacité de ce produit.

Bien qu'une partie des produits développés par le Groupe soit conçue à partir de principes actifs déjà existants sur le marché et dont les profils d'efficacité et de tolérance sont bien établis et que le Groupe conduise ses essais en s'entourant du maximum de précautions, en particulier, dans la création des protocoles, le recours aux experts associés et l'étude des produits concurrents, des patients pourraient néanmoins être exposés à des risques imprévus et graves. Dans ce cas le Groupe pourrait choisir, ou les autorités réglementaires pourraient lui demander, de suspendre ou de mettre fin à des essais cliniques. Des

décès et d'autres événements indésirables pourraient se produire pendant un essai clinique en raison de problèmes médicaux, liés ou non au traitement faisant l'objet de l'essai, et imposer au Groupe de retarder ou interrompre l'essai.

Par ailleurs, le Groupe pourrait décider, au vu de résultats négatifs, d'abandonner des projets de développement qu'il estimait initialement prometteurs.

L'incapacité du Groupe à mener à bien des essais cliniques pourrait avoir un effet négatif significatif sur sa capacité à générer des revenus futurs, sa situation financière et son développement.

***Le risque de retards importants dans le déroulement de ses essais cliniques pourrait affecter la croissance du Groupe***

La réalisation d'essais cliniques s'échelonne en règle générale sur plusieurs années et s'avère très coûteuse. Cette réalisation dépend de plusieurs paramètres importants tels que l'indication, la taille de la population affectée, la nature du protocole clinique, la proximité des patients et des sites cliniques, les critères d'éligibilité aux essais, la concurrence pour le recrutement des patients, la disponibilité de quantités suffisantes de produits, l'assistance des tiers et la conformité aux normes réglementaires.

Si, pour des raisons liées à l'un ou plusieurs de ces paramètres, un retard important venait à se produire dans un essai et que les temps de développement s'écartaient significativement des estimations, ceci pourrait avoir un impact négatif sur la capacité du Groupe à générer des revenus futurs, sa situation financière et son développement.

- **Risques liés à l'acceptation par le marché des produits du Groupe**

Le succès commercial du Groupe dépend fortement de sa capacité à gagner et conserver l'adhésion de la communauté médicale, des prescripteurs de soins et des tiers payants. Le degré d'acceptation par le marché repose sur plusieurs facteurs, et notamment :

- la perception de leur bénéfice thérapeutique par les prescripteurs ;
- la survenance éventuelle d'effets indésirables non repérés pendant la période d'essais cliniques ;
- les politiques de remboursement des Etats et, plus généralement, de tiers payants, publics ou privés ; et
- la mise en œuvre efficace d'une stratégie de publication scientifique.

Par ailleurs, bien que le Groupe estime que ses produits apportent une réponse thérapeutique à des besoins non satisfaits à ce jour, des traitements concurrents, existants, en cours de développement ou encore inconnus à ce jour, pourraient, dans un avenir plus ou moins proche, prendre des parts de marché significatives et restreindre la capacité du Groupe à commercialiser ses produits avec succès.

Une mauvaise pénétration du marché, résultant d'un ou plusieurs des facteurs décrits ci-dessus, aurait un effet défavorable sur l'activité du Groupe, ses perspectives, sa situation financière, ses résultats et son développement.

- **Risques liés à l'externalisation des essais cliniques menés par le Groupe**

Le Groupe ne dispose pas, à ce stade de son développement, des infrastructures et des ressources suffisantes pour assurer de manière indépendante la réalisation des essais cliniques indispensables au développement de ses produits. Pour la mise en œuvre de ses essais cliniques, le Groupe recourt à différents prestataires, en France comme à l'étranger. La qualité des résultats des essais dépend notamment de la qualité de réalisation des prestations attendues et de leur conformité avec les cahiers des charges initialement fixés ainsi qu'avec les référentiels applicables.

Bien que le Groupe mette en œuvre des processus d'audit de ses sous-traitants et effectue un suivi rigoureux à toutes les étapes des essais cliniques, la défaillance d'un sous-traitant intervenant dans l'un de ces essais cliniques, la perte de données, des retards ou erreurs de traitement de données pourraient avoir un effet défavorable sur la précision des résultats des essais et la préparation des dossiers réglementaires des produits en développement du Groupe.

- **Risques de dépendance vis-à-vis de sous-traitants auprès desquels le Groupe externalise la fabrication de ses produits**

Dans le cadre de sa stratégie, le Groupe sous-traite la fabrication de ses produits en cours de développement ou commercialisés. La fabrication des produits du Groupe est un processus particulièrement complexe et exigeant, notamment en raison de la réglementation applicable et des cahiers des charges repris dans les autorisations d'essais cliniques et dans les AMM.

Bien que les sous-traitants du Groupe soient sélectionnés au terme d'une étude approfondie des performances de leur service qualité et de la transparence de leurs opérations, des problèmes pourraient survenir au cours de la fabrication et de la distribution des produits du Groupe. En cas de défaillance d'un sous-traitant, d'interruption ou de problème de qualité dans la fourniture des produits, le Groupe pourrait se trouver provisoirement dans l'incapacité d'approvisionner ses partenaires commerciaux, ce qui porterait atteinte à sa réputation et affecterait son chiffre d'affaires et sa rentabilité.

En outre, un ou plusieurs sous-traitants du Groupe pourraient décider unilatéralement d'augmenter le coût de fabrication des médicaments qu'ils produisent pour son compte, notamment afin de faire face à une hausse du prix des matières premières utilisées. Si le Groupe n'était pas en mesure de répercuter de telles augmentations du coût de fabrication de ses produits auprès de ses clients (notamment en raison d'une pression commerciale de la part de ses concurrents), sa marge brute pourrait s'en trouver [fortement] réduite.

De plus, en cas de non-conformité des produits fabriqués par ces tiers avec les normes réglementaires applicables, des sanctions pourraient être infligées au Groupe incluant des amendes, des injonctions, la condamnation au versement de dommages et intérêts ou encore la suspension ou le retrait des autorisations obtenues.

Par ailleurs, dans l'hypothèse où le Groupe changerait de sous-traitant critique pour la fabrication de ses produits, des tests et des validations supplémentaires pourraient être nécessaires pour le maintien des autorisations obtenues pour ses essais cliniques, ce qui pourrait retarder le développement des produits concernés et accroître leurs coûts de fabrication.

Enfin, bien qu'il estime que le nombre de sous-traitants susceptibles de répondre à ses besoins est significatif, le Groupe ne peut garantir qu'il sera en mesure de conclure de nouveaux contrats dans les délais souhaités et à des conditions commerciales acceptables.

L'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives financières du Groupe à moyen et long terme pourraient être significativement affectés par la réalisation de l'un ou plusieurs de ces risques.

- **Risques liés aux politiques de prix et de remboursement des médicaments**

***Risque lié à l'obtention tardive des prix et taux de remboursement ou à un niveau inférieur aux prévisions***

Décidé par des commissions et organismes publics, le prix des médicaments échappe largement au contrôle du Groupe et se trouve fixé par rapport à un tarif forfaitaire jugé acceptable par la collectivité. Les gouvernements et autres tiers payeurs s'efforcent activement de contenir les coûts de santé en limitant à la fois la couverture et le taux de remboursement applicables aux nouvelles thérapies.

La capacité du Groupe à dégager des profits suffisants sur la vente de ses produits dépendra en partie du niveau de leur mise à disposition et de leur prise en charge par les autorités publiques de santé, les assurances privées de couverture maladie et les organisations de gestion des soins dans les différents pays où ils sont commercialisés. Si les délais de la procédure de négociation de prix entraînaient un décalage significatif de mise sur le marché ou si un produit du Groupe n'obtenait pas un niveau de remboursement approprié, sa rentabilité s'en trouverait diminuée.

#### **Risque de déremboursement d'un produit commercialisé**

Le Groupe anticipe une évolution croissante et constante des propositions législatives destinées à renforcer les contrôles des gouvernements sur les prix des médicaments. D'une manière générale dans le monde occidental, la pression sur les prix et le remboursement des médicaments s'intensifie et l'on assiste à un déremboursement croissant de certains produits.

Le Groupe travaille en réseau avec des consultants spécialisés et des experts médico-économiques internationaux afin d'anticiper les informations nécessaires, soutenir efficacement ses dossiers de prix dans les différents pays concernés et maintenir un niveau de publications qui permette de confirmer régulièrement le service médical rendu.

Pour autant, le Groupe ne peut garantir qu'il réussira à maintenir dans le temps le niveau de prix de ses médicaments ni le taux de remboursement accepté. Dans le cas contraire, son chiffre d'affaires et sa rentabilité pourraient s'en trouver significativement modifiés.

- **Risques liés développement commercial du Groupe**

Le Groupe commercialise ses produits par le biais d'un réseau de partenaires avec lesquels il a conclu des accords de licence pour la commercialisation de ses produits ayant obtenu une AMM.

Ainsi, depuis l'été 2014, un premier produit de son portefeuille de produits orphelins en oncologie, Beleodaq®, est commercialisé aux Etats-Unis par la société Spectrum Pharmaceuticals. De même, les deux premiers produits développés par le Groupe, Loramyc®/Oravig® et Sitavig®, sont respectivement commercialisés en Europe par le groupe Therabel et aux Etats-Unis par Cipher Pharmaceuticals. Ces deux produits ne font toutefois pas partie du portefeuille stratégique des produits orphelins en oncologie, ils ne contribuent significativement ni à ses revenus, ni à ses résultats et ne devraient pas être considérés comme des éléments importants de sa valorisation.

Le succès de la commercialisation des produits du Groupe *via* ses partenaires dépend, pour partie, des ressources financières, de l'expertise et de la clientèle de ces derniers. Le Groupe ne peut garantir qu'il parviendra à conserver ses partenaires existants ou à conclure des contrats avec de nouveaux partenaires pour être en mesure de commercialiser ses produits à des conditions économiquement raisonnables dans l'ensemble des pays présentant un potentiel de vente. Il ne peut non plus garantir que ses partenaires disposeront des compétences nécessaires en matière d'oncologie ou encore qu'ils consacreront les ressources nécessaires au succès commercial de ses produits. Le développement futur du Groupe dépendra en outre pour partie du rythme d'adhésion de ses partenaires à ses nouveaux produits. En effet, ceux-ci devront être convaincus de l'intérêt sur leur marché et territoire des nouveaux produits proposés par le Groupe, ainsi que de la pertinence des prix et des conditions de vente pratiqués par le Groupe.

Le Groupe pourrait, à moyen ou long terme, commercialiser directement tout ou partie des produits qu'il développe. Le succès de la commercialisation directe des produits du Groupe dépendrait alors de sa capacité à mettre en place sa propre infrastructure de vente et de marketing et, à cet effet, engager des dépenses conséquentes et recruter une main d'œuvre qualifiée.

Bien que le Groupe assure un suivi de ses partenaires et s'efforce de conserver en interne les compétences nécessaires à leur coordination et au suivi de leur déploiement marketing et commercial, tout échec dans le déploiement du réseau de commercialisation des produits du Groupe et/ou la réalisation de l'un des risques

susvisés pourrait avoir un effet défavorable sur leur commercialisation, ainsi que, plus généralement, sur son activité, sa situation financière, ses résultats, ses développements et ses perspectives.

- **Risques liés à la mise en jeu de la responsabilité du Groupe**

Bien que le Groupe dispose d'un système de pharmacovigilance conforme aux exigences de la réglementation internationale et ayant été inspecté par les autorités de santé, sa responsabilité liée aux essais, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques chez l'homme pourrait être mise en jeu notamment en raison d'éventuels effets secondaires inattendus résultant de l'administration de ces produits durant le développement clinique ou la commercialisation.

Des plaintes pénales ou des poursuites judiciaires pourraient alors être déposées ou engagées contre le Groupe par des patients, les agences réglementaires, des sociétés pharmaceutiques et tout autre tiers utilisant ou commercialisant ses produits. Ces actions pourraient inclure des réclamations résultant d'actes de partenaires, licenciés et sous-traitants du Groupe, sur lesquels ce dernier n'exerce pas ou peu de contrôle.

Le Groupe ne peut garantir que les assurances souscrites (voir la section 5.5.1.5 du Document de Référence) ou les éventuels engagements d'indemnisation consentis ses sous-contractants au bénéfice du Groupe le cas échéant, contractuellement plafonnés, seront suffisants pour répondre aux actions en responsabilité qui pourraient être engagées contre lui.

En cas de mise en jeu de la responsabilité du Groupe ou de celle de ses partenaires, licenciés et sous-traitants, si lui-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, la commercialisation des produits du Groupe et plus généralement ses activités, ses résultats, sa situation financière et ses perspectives de développement pourraient en être gravement affectés.

#### **5.5.1.4.2 Les risques liés à l'organisation du Groupe**

- **Le Groupe pourrait perdre des collaborateurs clés et ne pas être en mesure d'attirer de nouvelles personnes qualifiées.**

Le succès du Groupe dépend largement de l'implication et de l'expertise des membres de son équipe dirigeante et de son directeur général. Le Groupe n'a conclu à ce jour aucune assurance dite « homme clé » (police d'assurance invalidité permanente/décès). Le départ ou l'indisponibilité momentanée ou définitive de l'un ou plusieurs de ses dirigeants pourrait altérer la capacité du Groupe à atteindre ses objectifs, notamment en le privant de leur expérience et de leur savoir-faire.

Par ailleurs, le Groupe aura besoin de recruter de nouveaux cadres dirigeants et du personnel scientifique qualifié pour le développement de ses activités dans des domaines tels que la fabrication, les affaires réglementaires et la commercialisation. Le Groupe est en concurrence avec d'autres sociétés, organismes de recherche et institutions académiques pour recruter et retenir des profils scientifiques, techniques et de gestion hautement qualifiés. Dans la mesure où cette concurrence est très intense, le Groupe pourrait ne pas être en mesure d'attirer ou de retenir les personnels clés recherchés à des conditions acceptables d'un point de vue économique.

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

### 5.5.1.4.3 Les risques juridiques

- **Enjeux et contraintes liés à l'environnement réglementaire**

Un des enjeux majeurs du Groupe consiste à réussir à développer des produits jusqu'à leur phase de commercialisation, dans le contexte d'un environnement réglementaire de plus en plus contraignant.

Des dispositions législatives et réglementaires définies par l'ANSM en France, la Commission européenne, l'EMA en Europe, la FDA aux Etats-Unis et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays, encadrent les travaux de recherche et développement, les études précliniques, les études cliniques, ainsi que la fabrication et la commercialisation des médicaments (voir le chapitre 4 du Document de Référence). Dans le monde entier, l'industrie pharmaceutique est confrontée à un renforcement de cet environnement réglementaire. Les autorités de santé, et notamment la FDA et l'EMA, ont imposé des exigences de plus en plus lourdes, en particulier en termes de volumes de données demandées, afin de démontrer l'efficacité et la sécurité des produits.

En conséquence, le processus réglementaire d'autorisation des nouveaux produits thérapeutiques est long et complexe et son résultat est imprévisible. De plus, les exigences et les processus réglementaires varient largement d'un pays à l'autre.

Pour une société de croissance comme Onxeo, dont la majeure partie du portefeuille de produits est encore en développement, les aléas liés, d'une part à la constitution d'un dossier de demande d'AMM et d'autre part, à sa phase d'instruction par les autorités réglementaires, comportent des risques majeurs dont les impacts financiers peuvent être significatifs.

L'obtention par le Groupe d'une AMM pour chacun de ses produits thérapeutiques suppose le respect des normes contraignantes imposées par les autorités réglementaires et la communication aux autorités de nombreuses informations concernant le nouveau produit (telles que sa toxicité, son dosage, sa qualité, son efficacité, son innocuité, etc.). Le processus d'obtention implique des investissements conséquents alors que son résultat est par nature incertain.

Ce processus d'obtention pourrait être retardé ou ne pas aboutir en raison de nombreux facteurs :

- le Groupe pourrait ne pas obtenir l'autorisation de poursuivre le développement d'un produit d'une phase préclinique ou clinique à la suivante ;
- les autorités réglementaires compétentes pourraient demander au Groupe la réalisation d'études complémentaires ; ou encore
- le Groupe ou ses sous-traitants pourraient ne pas être en mesure de mener à bien les essais cliniques requis, dans les délais impartis et avec les moyens humains, techniques et financiers initialement prévus.

Par ailleurs, l'autorité réglementaire compétente pourrait limiter la zone géographique ou les indications pour lesquelles le Groupe serait autorisé à commercialiser ses produits, ce qui pourrait en restreindre significativement la commercialisation.

Enfin, après avoir été régulièrement obtenue, une AMM pourrait être suspendue voire retirée, du fait notamment de la découverte ultérieure d'un effet indésirable significatif.

L'activité, la situation financière, les résultats, le développement et les perspectives financières du Groupe à moyen et long terme pourraient être significativement affectés par la réalisation de l'un ou plusieurs de ces risques.



- **Limites de la protection par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle : risque que des brevets délivrés ou concédés en licence au Groupe soient contestés par des tiers ou invalidés**

Le Groupe met en œuvre une stratégie « Propriété intellectuelle » proactive, en lien direct avec ses projets de recherche et développement, et dépose régulièrement des demandes de brevet afin de protéger ses technologies, ses produits, ses procédés de préparation et ses compositions pharmaceutiques. Grâce à ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle, le Groupe détient l'exclusivité sur les produits issus de sa recherche ou acquis en licence à la date du Document de Référence : il dispose des droits relatifs à 453 brevets ou demandes de brevets publiés, dont 398 ont fait l'objet de brevets délivrés dans plusieurs pays ou juridictions majeurs, notamment aux Etats-Unis, en Europe et au Japon.

La capacité du Groupe à commercialiser avec succès ses produits dépendra donc notamment de son aptitude à obtenir, maintenir et protéger ses droits de propriété industrielle.

Dans le domaine pharmaceutique, le droit des brevets continue d'évoluer et présente des incertitudes. En particulier, aucune politique mondiale uniforme n'a, jusqu'à présent, émergé sur le contenu des brevets octroyés dans les domaines des biotechnologies et sur l'étendue des revendications autorisées. Des incertitudes résultent également de l'apparition éventuelle de nouvelles antériorités.

En ce qui concerne l'étendue des protections revendiquées, certains des brevets du Groupe peuvent couvrir des produits dérivés de composés protégés par des brevets détenus par des tiers.

En ce qui concerne l'apparition éventuelle de nouvelles antériorités, les demandes de brevet ne sont jamais publiées avant un délai de dix-huit mois à compter de leur premier dépôt et, aux Etats-Unis, certaines demandes ne sont pas publiées avant l'obtention du brevet. De ce fait, au moment du dépôt d'une demande de brevet, d'autres demandes de brevets non encore publiées, appartenant à des tiers, peuvent constituer une antériorité non décelable. Le dépôt d'une demande de brevet ou la délivrance d'un brevet ne garantit donc pas sa validité, ni son applicabilité, qui peuvent toutes deux être contestées par des tiers.

Dans le cas où des tiers revendiqueraient un droit de propriété sur les brevets ou autres droits de propriété industrielle du Groupe, ce dernier pourrait devoir obtenir les licences adéquates sur ces brevets, interrompre ou modifier certaines activités ou procédés, voire développer ou obtenir des technologies alternatives, ce qui est susceptible d'avoir des conséquences défavorables sur le développement de ses produits et la génération de revenus futurs.

Une action en justice pourrait s'avérer nécessaire afin de faire respecter les droits de propriété industrielle, de protéger les secrets commerciaux ou de déterminer la validité et l'étendue des droits de propriété industrielle du Groupe. Tout litige pourrait entraîner des dépenses considérables, réduire d'éventuels bénéfices réalisés par la Société et ne pas lui apporter la protection recherchée.

- **Risques liés à la tombée dans le domaine public des brevets utilisés ou à la fin de la licence d'exploitation ou à l'apparition à terme de génériques sur les produits commercialisés**

Le Groupe développe l'essentiel de son portefeuille de produits sur des marchés de niche qui ne constituent pas des cibles privilégiées pour les génériques. De plus, dans le cadre de sa stratégie « Propriété intellectuelle », il dépose régulièrement de nouvelles demandes de brevets greffées sur les familles existantes.

Malgré cela, les produits commercialisés par le Groupe pourraient faire l'objet d'une concurrence à l'expiration de leur protection par des droits de propriété ou d'exploitation, par l'introduction sur le marché de médicaments comparables ou par le développement de génériques, ce qui entraînerait une baisse des prix et/ou du volume des ventes et pourrait avoir un effet négatif sur l'activité et la situation financière du Groupe.

- **Litiges**

Les principaux litiges en cours sont décrits à la note 10.4 de l'annexe aux comptes consolidés figurant en section 6.1 du Document de Référence.

#### **5.5.1.4.4 Les risques financiers**

- **Risque de liquidité**

La Société a enregistré des pertes nettes d'exploitation depuis le début de ses activités en 1997. Au 31 décembre 2015, les pertes cumulées de la Société s'élevaient à 141 millions d'euros en normes comptables françaises. Ces pertes d'exploitation résultent principalement d'investissements en recherche et développement, notamment pour la réalisation des études précliniques et des essais cliniques.

Le Groupe anticipe de nouvelles pertes d'exploitation pour les prochaines années au fur et à mesure que ses activités de recherche et développement se poursuivront.

La rentabilité du Groupe dépendra de sa capacité à commercialiser avec succès ses produits avec ses partenaires et également de sa capacité à conclure de nouveaux accords de partenariat sur les différents produits de son portefeuille. En cas de délai important dans l'identification et la négociation de nouveaux partenariats ou de retard dans la croissance des ventes et la prise de parts de marché, le Groupe pourrait ne pas atteindre l'équilibre avant plusieurs années.

D'autre part, les besoins de financement du Groupe continueront à augmenter au fur et à mesure que le Groupe investira pour développer des produits existants et nouveaux. La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances à venir. Toutefois, la Société pourrait avoir besoin de lever de façon anticipée des fonds supplémentaires en raison de facteurs tels que :

- des opportunités de développement de nouveaux produits prometteurs ou d'acquisition de produits, de technologies ou d'autres activités ;
- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux anticipés par le Groupe pour le développement de nouveaux produits et pour l'obtention des AMM indispensables à leur commercialisation.

- **Risques liés au crédit d'impôt recherche**

Pour financer ses activités, le Groupe bénéficie également, via la Société, du crédit d'impôt recherche (« CIR ») prévu à l'article 244 quater B du CGI, qui prévoit un mécanisme d'incitation fiscale au développement de l'effort de recherche scientifique et technique des entreprises françaises par voie d'octroi d'un crédit d'impôt.

Depuis la fusion avec la société danoise Topotarget en 2015, le Groupe bénéficie également du système de CIR danois, au titre de son établissement situé à Copenhague.

Le montant comptabilisé par la Société au titre du CIR pour les exercices clos les 31 décembre 2014 et 2015 s'élève respectivement à 2,1 et 3,8 millions d'euros.

Sur demande de l'Administration fiscale française ou danoise, la Société pourrait être tenue de justifier du montant de la créance de CIR et de l'éligibilité des travaux pris en compte pour bénéficier du dispositif.

Le Groupe ne peut exclure que les services fiscaux remettent en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par le Groupe ou que le CIR soit remis en cause par un changement de réglementation ou par une contestation des services fiscaux alors même que le Groupe se conforme aux exigences de documentation et d'éligibilité des dépenses.

Une telle situation pourrait avoir un effet défavorable significatif, le cas échéant, sur les résultats, la situation financière, le développement et les perspectives du Groupe.

- **Risque de change**

Le Groupe a signé plusieurs accords de licence avec des partenaires situés en dehors de la zone Euro. Ces accords prévoient en général des paiements en dollars, qu'il s'agisse de paiement d'étapes correspondant à des objectifs précis en termes de développement/enregistrement des produits ou de chiffre d'affaires, ou de royalties sur ventes.

Etant donné l'incertitude concernant ces éléments déclencheurs ainsi que la date probable des paiements, la Société n'a pas mis en œuvre de couverture du risque de change. Il est donc possible que le taux de change EUR/USD évolue de manière défavorable pour la Société et que le montant total converti en euros soit moins important qu'initialement anticipé. Dès que les hypothèses de versement seront confirmées, la Société entend sécuriser ces flux en dollars.

En ce qui concerne le fonctionnement courant du Groupe, la majorité des recettes et paiements sont en euros. La Société estime, de ce fait, ne pas être soumise à un risque de change.

- **Risque de dilution**

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants et salariés et afin d'attirer des compétences complémentaires, la Société a attribué gratuitement des actions et émis des options de souscription d'actions et autres droits d'accès à son capital et pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou l'attribution de nouveaux instruments d'intéressement au capital.

A la date du Document de Référence, le nombre total d'actions susceptibles d'être créées par l'exercice intégral des instruments donnant accès au capital de la Société attribués et en circulation s'élève à 1.911.707 actions nouvelles (voir la section 7.2.2.2 du Document de Référence), représentant un pourcentage de dilution égale à 4,71% sur la base du capital existant à ce jour (pour une dilution en droits de vote identique).

L'exercice de tous les instruments donnant accès au capital en circulation, ainsi que l'exercice de futures attributions, entraîneraient une dilution, potentiellement significative, pour les actionnaires actuels et futurs de la Société.

- **Risque de taux**

Le Groupe n'ayant pas contracté d'emprunts, ce point n'est pas applicable.

- **Risque sur actions**

La trésorerie disponible de la Société est exclusivement investie en OPCVM monétaires sur lesquels le risque sur actions est inexistant. Ces placements sont immédiatement disponibles et à volatilité très faible, ils ne présentent donc pas de risque de liquidité. Une information sur la valeur de marché du portefeuille de valeurs mobilières de placement est incluse dans l'annexe aux comptes consolidés.

#### **5.5.1.5 Assurance et couverture des risques**

Le Groupe dispose d'une couverture d'assurance adaptée à ses activités au plan mondial, et notamment pour ses essais cliniques en France, aux Etats-Unis, et dans tous les pays concernés.

Le Groupe a souscrit plusieurs polices d'assurance dont les principales sont les suivantes :

- ✓ Une police d'assurance « responsabilité civile » couvrant :

- La « responsabilité civile exploitation », qui garantit le Groupe contre les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile pouvant lui incomber en raison des dommages corporels, matériels et immatériels causés aux tiers et imputables aux activités de la Société ;
  - La « responsabilité civile produits », qui garantit le Groupe contre les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile pouvant lui incomber en raison des dommages corporels, matériels et immatériels causés aux tiers et imputables aux produits du Groupe, tant avant qu'après livraison ;
  - la « responsabilité civile défense pénale et recours ».
- ✓ Une police d'assurance « responsabilité des dirigeants et mandataires sociaux » garantissant les mises en cause dans l'exercice de leurs fonctions.
  - ✓ Une police d'assurance « dommages aux biens » qui couvre notamment les risques d'incendie, de dégâts des eaux, de vols, de bris de machines et de glaces, ainsi que les risques locatifs, dans les locaux de la Société à Paris, à Châtenay-Malabry et à Copenhague.
  - ✓ Des polices d'assurance spécifiques pour chacun des essais cliniques dont le Groupe est le promoteur. La tarification et les montants garantis dépendent de la réglementation et de la législation locale applicable au centre d'investigation clinique concerné. En France, le Code de la santé publique prévoit une obligation d'assurance des promoteurs d'essais cliniques. Dans les pays où il n'y a pas une telle obligation, le Groupe a néanmoins souscrit un contrat d'assurance couvrant sa responsabilité du fait de la réalisation d'essais cliniques. Le montant global des primes dépend du nombre de patients inclus dans les essais et de leur situation géographique. La Société estime le Groupe suffisamment couvert pour chacun des essais en cours.
  - ✓ Une police d'assurance « hommes-clef » garantissant les risques d'accidents corporels dont les dirigeants pourraient être victimes.
  - ✓ Une police d'assurance « stock et transit », couvrant le stockage et le transport des produits de la Société.

La définition de la politique d'assurances s'inscrit dans un souci d'efficacité, tant dans la négociation que dans la gestion des polices. C'est au regard du développement et de l'internationalisation des activités du Groupe que la politique de gestion des risques devrait se poursuivre, en étroite cohérence avec l'évolution de nos activités.

#### **5.5.1.6 Pilotage du dispositif de gestion des risques**

Le Comité des risques valide les plans d'action avec les responsables d'activité et en assure un suivi.

#### **5.5.1.7 Articulation entre la gestion des risques et le contrôle interne**

La gestion des risques vise à identifier et analyser les principaux risques et facteurs de risque pouvant affecter les activités, processus et objectifs de l'entreprise et à définir les moyens permettant de maintenir ces risques à un niveau acceptable, notamment en mettant en place des mesures préventives et des contrôles qui relèvent du dispositif de contrôle interne.

Parallèlement, le dispositif de contrôle interne s'appuie notamment sur la gestion des risques pour identifier les principaux risques à maîtriser.

## **5.5.2 Principes généraux de contrôle interne**

### **5.5.2.1 Le contrôle interne : définition et objectifs**

Le contrôle interne comprend un ensemble de moyens, de comportements, de procédures et d'actions adaptés aux caractéristiques propres de chaque société et du Groupe pris dans son ensemble qui :

- contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources ; et
- doit lui permettre de prendre en compte de manière appropriée les risques significatifs qu'ils soient opérationnels, financiers ou de conformité.

Le contrôle interne a pour objectif d'assurer :

- la conformité aux lois et règlements ;
- l'application des instructions et des orientations fixées par le conseil d'administration ;
- le bon fonctionnement des processus internes du Groupe, notamment ceux concourant à la sauvegarde de ses actifs ; et
- la fiabilité des informations financières.

Toutefois, tout en favorisant l'atteinte des objectifs de la Société, le contrôle interne ne peut fournir une garantie absolue que ces derniers seront atteints. Il existe en effet des limites inhérentes à tout système de contrôle interne comme, par exemple, les incertitudes de l'environnement extérieur, l'exercice de la faculté de jugement ou le rapport coût/bénéfice de la mise en place de nouveaux contrôles.

### **5.5.2.2 Cadre de référence utilisé par le Groupe**

Le Groupe continue de développer son dispositif de contrôle interne en s'appuyant sur le cadre de référence de l'AMF et son guide d'application dans sa version actualisée du 22 juillet 2010. Ce dispositif s'applique d'une part aux processus concourant à l'élaboration de l'information comptable et financière publiée et d'autre part à l'organisation générale des directions opérationnelles et aux procédures de gestion des risques mises en place par le Groupe.

Le contrôle interne du Groupe est mis en œuvre en prenant en compte tant le fonctionnement opérationnel du Groupe que sa structure juridique.

Il concerne toutes les filiales du Groupe consolidées par la méthode de l'intégration globale.

Les informations synthétiques sur les procédures de contrôle interne mises en place décrites dans la présente section se focalisent sur les éléments significatifs susceptibles d'avoir un impact sur les informations financières et comptables publiées par le Groupe.

### **5.5.2.3 Les composantes du contrôle interne**

#### **Organisation**

Le dispositif de contrôle interne repose sur une organisation claire des responsabilités, des référentiels, des ressources et des procédures mises en œuvre.

Depuis l'origine du Groupe, ce dernier s'est dotée d'un système d'assurance qualité. Les processus de l'ensemble des domaines d'activité sont décrits par des procédures (Procédures Opératoires Standards ou POS), des modes opératoires, des notices et des formulaires. Ces documents écrits retracent le déroulement des activités, définissent les moyens et les responsabilités des intervenants, précisent le savoir-faire du Groupe et donnent des instructions précises pour effectuer une opération donnée.

L'ensemble des acteurs du Groupe est impliqué dans le dispositif de contrôle interne. Leurs responsabilités respectives sont décrites ci-dessous.

## Référentiels

Le Groupe, établi dans le secteur de la santé et des biotechnologies, est soumis à une réglementation spécifique très précise qui encadre ses activités et dont le respect fait également l'objet du contrôle interne. Des dispositions législatives et réglementaires, définies par la Commission européenne et les autorités réglementaires équivalentes dans les autres pays notamment l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), l'*European medicines agency* (EMA), la *Food and Drug Administration* (FDA), encadrent les travaux de recherche et développement, les études précliniques, les études cliniques, la réglementation des établissements, ainsi que la fabrication et la commercialisation des médicaments. Les principaux textes réglementaires s'appliquant à l'activité du Groupe sont les suivants : Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL), Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), textes réglementaires français et européens s'appliquant au développement et à l'exploitation des médicaments, textes réglementaires sur les OGM, l'élimination des déchets, le transport des produits dangereux, la manipulation des micro-organismes, l'hygiène et la sécurité.

## Activités de contrôle

Les activités de contrôle mises en place par le Groupe s'appuient sur divers outils, notamment :

- un système documentaire ;
- des reportings ; et
- des contrôles spécifiques en matière d'élaboration et traitement de l'information comptable et financière.

Ces activités sont mises en œuvre par divers acteurs, particulièrement une organisation interne articulée autour de trois instances de décision et de suivi avec un Comité stratégique interne, un Comité des opérations et des groupes de projets, ces deux dernières instances étant dédiées au pilotage des projets de R&D.

## Le Système documentaire

Toute la documentation relative au système de contrôle interne est enregistrée sur un intranet dédié qui permet d'optimiser l'accès aux documents et leur adaptation permanente aux évolutions de l'activité (gestion du cycle de vie des documents). L'objectif poursuivi est une amélioration continue de la qualité, des processus de fonctionnement de la Société et du Groupe, que ce soient les processus opérationnels, les processus de management ou les processus de support.

Le système de contrôle interne couvre notamment les domaines suivants :

- l'assurance qualité, l'hygiène et la sécurité, la gestion des risques ;
- le domaine administratif, juridique, social et financier, y compris le contrôle interne, la communication et les règles liées à la cotation de la Société sur Euronext ;
- la production et l'exploitation pharmaceutique ;
- les activités réglementaires de liaison avec les agences de médicaments ;
- la recherche et développement pharmaceutique, préclinique et clinique incluant notamment, pour l'activité très spécifique d'expérimentation animale, un Comité d'éthique en expérimentation animale dont les objectifs sont la validation de l'ensemble des protocoles expérimentaux et le suivi du respect de la réglementation ;
- la pharmacovigilance ;
- les systèmes d'information : la gestion informatisée des règles en matière d'accès, de protection et de stockage des informations ;

- les ressources humaines et la réglementation du travail ;
- les prestations de services effectuées pour des tiers.

### **Reportings**

La Direction générale de la Société a mis en place des procédures spécifiques de contrôle interne qui consistent en des revues régulières des informations clés relatives à chaque activité. Pour chacun des domaines répertoriés ci-dessous, des informations considérées comme significatives pour les activités correspondantes ont été identifiées et sélectionnées. Elles doivent être représentatives de la réalité de l'activité et permettre de retracer cette dernière aussi bien quantitativement que qualitativement, y compris la prise en compte de la conformité aux normes qui gouvernent cette activité. Ces informations clés doivent être vérifiables et documentées. Elles ont vocation à être mises à jour chaque mois par les personnes qui effectuent l'activité. Ce dispositif couvre les domaines suivants :

- les projets de Recherche et Développement (préclinique, clinique, pharmaceutique et réglementaire) ;
- le suivi du budget et des opérations financières ;
- les aspects juridiques du Groupe et la propriété intellectuelle ;
- la communication externe ;
- la qualité et le système d'information ;
- les ressources humaines.

#### **5.5.2.4 Procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière**

La fiabilité des informations financières est un des objectifs essentiels du dispositif de contrôle interne organisé par la Société. Des procédures de contrôle et de reporting ont ainsi été mises en place afin de garantir la maîtrise des processus de collecte d'information, de production et d'arrêtés des comptes, en cohérence avec les critères décrits dans le cadre de référence de l'AMF. Ces procédures, relatives à la comptabilisation en général des opérations du Groupe, portent également de manière spécifique sur les aspects budgétaires et sur la validation des engagements de dépenses et des paiements. De plus, en ce qui concerne le processus de consolidation des comptes du Groupe, la Direction Financière contrôle la correcte élimination des transactions intra-groupes et l'homogénéité des retraitements des comptes individuels selon les normes internationales (IFRS).

D'une manière générale, l'ensemble des options comptables de la Société est défini par le Directeur Financier, discuté avec la Direction générale et les Commissaires aux Comptes puis présenté au Comité d'Audit et débattu avec ce dernier. Ceci permet d'assurer une parfaite conformité des pratiques de la Société avec les normes françaises et internationales (IFRS) ainsi qu'une cohérence dans la présentation des comptes.

En fin de chaque année, un budget détaillé est préparé pour l'exercice suivant par le Directeur Financier et validé par la Direction générale. Ce budget est présenté au Conseil d'administration. A la fin de chaque mois, les équipes comptables mettent en œuvre une clôture des comptes sociaux des sociétés du Groupe. Des revues budgétaires organisées avec l'ensemble des responsables opérationnels permettent d'assurer une validation analytique des écritures et une revue de l'ensemble des dépenses, et un reporting est préparé par le Directeur Financier à l'attention de la Direction générale et des administrateurs. Ce reporting est présenté et discuté périodiquement lors de séances du Conseil d'administration.

La direction financière est en charge de concevoir et de diffuser, après validation de la Direction générale, l'ensemble de la communication financière du Groupe à destination des marchés financiers.

Cette communication se fait selon deux vecteurs principaux :

- le rapport annuel et le document de référence, le rapport financier semestriel ;
- les communiqués à caractère économique et/ou financier.

La conception du rapport annuel valant document de référence et du rapport financier semestriel est coordonnée par la direction financière. Sa rédaction fait appel à de nombreux intervenants, experts dans leur domaine, contribuant à la richesse et à la qualité des informations données. Le document de référence est revu et adopté par le conseil d'administration avant diffusion.

Les communiqués relatifs aux annonces de résultats annuels et semestriels sont également validés par le conseil d'administration.

### **5.5.2.5 Acteurs de la gestion des risques et des procédures de contrôle interne**

Le contrôle interne est mis en œuvre par les organes de direction et par l'ensemble des collaborateurs du Groupe à travers leurs actions quotidiennes.

Les acteurs internes parties prenantes du système de contrôle interne comprennent :

- le conseil d'administration, qui valide les grandes orientations de l'activité et de la stratégie du Groupe ;
- le comité d'audit, évoqué plus avant dans le Document de Référence, dont les attributions sont définies par le Conseil d'administration, qui joue un rôle essentiel notamment dans le suivi (i) du processus d'élaboration de l'information financière et (ii) de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, (iii) du contrôle légal des comptes annuels et consolidés par les commissaires aux comptes;
- la direction générale et les directeurs de départements qui pilotent la stratégie du Groupe et les ressources humaines au travers de différents comités de management (dont le Comité stratégique interne), allouent les ressources nécessaires à leur réalisation, fixent les objectifs et contrôlent leur réalisation ;
- la direction financière, la direction de la qualité et la direction des affaires juridiques, qui ont un rôle particulier à jouer dans le contrôle interne en raison de leurs compétences transversales ;
- la direction de l'assurance qualité qui joue un rôle clé par son implication dans les différentes activités du Groupe, par son support dans la rédaction des procédures et la gestion documentaire, par la réalisation et le suivi des audits internes des départements et externes des prestataires du Groupe et par la mise en œuvre d'actions d'amélioration. Elle assure également la veille réglementaire et vise toute la documentation émise par le Groupe et transmise aux autorités réglementaires dans le cadre des essais cliniques et précliniques réalisés.
- le Comité des risques qui pilote la gestion des risques. Celle-ci est déployée à l'échelle de l'ensemble du Groupe par les responsables d'activité. Ce Comité se réunit au moins deux fois par an afin de mettre à jour la cartographie et de réfléchir à des plans d'action pour réduire l'impact des risques majeurs. Il reporte au Comité Stratégique qui valide la cartographie et les plans d'action.
- Enfin, les salariés sont responsables au quotidien du respect des normes et orientations qui concernent leur domaine ainsi que de la fiabilité et de la pertinence des informations qu'ils génèrent ou transmettent.

Ces dispositions sont complétées par l'intervention d'acteurs externes, dont les commissaires aux comptes. Ces derniers ne sont pas, dans le cadre de leur mission légale, partie prenante des dispositifs de contrôle interne et de gestion des risques. Ils en prennent connaissance, s'appuient sur les travaux de l'audit interne pour en obtenir une meilleure compréhension et se font en toute indépendance une opinion sur leur pertinence. Ils effectuent chaque année un contrôle du Groupe dans le cadre de leur mission légale de certification des comptes consolidés et d'audit des comptes individuels des sociétés du Groupe. En effet, conformément à la loi française sur les sociétés commerciales, la certification des comptes consolidés et des



comptes sociaux d'Onxeo est effectuée par deux commissaires aux comptes qui procèdent à un examen conjoint de l'ensemble des comptes, des modalités de leur établissement et de certaines procédures de contrôle interne relatives à l'élaboration de l'information comptable et financière. Les commissaires aux comptes présentent leurs observations sur le rapport du président, pour celles des procédures de contrôle interne qui sont relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et attestent l'établissement des autres informations requises par la loi.

### **5.5.3 Principales évolutions**

Le Groupe poursuit sa politique d'amélioration des dispositifs de contrôle interne.

En 2015, le Groupe a poursuivi le déploiement des principaux plans d'action identifiés au sein de ses différents départements afin de consolider le système de gestion mis en place au cours des années précédentes.

## **5.6 Rapport des Commissaires aux comptes, établi en application de l'article L.225-235 du code de commerce, sur le rapport du président du conseil d'administration de la Société Onxeo**

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société Onxeo et en application des dispositions de l'article L. 225-235 du Code de commerce, nous vous présentons notre rapport sur le rapport établi par le président de votre société conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2015.

Il appartient au président d'établir et de soumettre à l'approbation du conseil d'administration un rapport rendant compte des procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place au sein de la société et donnant les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce relatives notamment au dispositif en matière de gouvernement d'entreprise.

Il nous appartient :

- de vous communiquer les observations qu'appellent de notre part les informations contenues dans le rapport du président, concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière, et
- d'attester que ce rapport comporte les autres informations requises par l'article L. 225-37 du Code de commerce, étant précisé qu'il ne nous appartient pas de vérifier la sincérité de ces autres informations.

Nous avons effectué nos travaux conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France.

### **Informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière**

Les normes d'exercice professionnel requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à apprécier la sincérité des informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président. Ces diligences consistent notamment à :

- prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière sous-tendant les informations présentées dans le rapport du président ainsi que de la documentation existante ;
- prendre connaissance des travaux ayant permis d'élaborer ces informations et de la documentation existante ;
- déterminer si les déficiences majeures du contrôle interne relatif à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière que nous aurions relevées dans le cadre de notre mission font l'objet d'une information appropriée dans le rapport du président.

Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur les informations concernant les procédures de contrôle interne et de gestion des risques de la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du président du conseil d'administration, établi en application des dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce.

## **Autres informations**

Nous attestons que le rapport du président du conseil d'administration comporte les autres informations requises à l'article L. 225-37 du Code de commerce.

Paris et Paris-La Défense, le 15 mars 2016

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON  
Membre français de Grant Thornton International

ERNST & YOUNG Audit

Jean-Pierre Colle

Béatrice Delaunay

## **6. ETATS FINANCIERS D'ONXEO**

6.1 - Comptes consolidés .....	p.118
6.2 - Rapports des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés .....	p.152
6.3 - Comptes annuels .....	p.154
6.4 - Rapports des commissaires aux comptes sur les comptes annuels .....	p.187
6.5 - Autres informations financières .....	p.189
6.6 - Rapport des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées .....	p. 190
6.7 - Attestation de présence des informations du Décret du 24 avril 2012 .....	p. 192

### **Informations financières historiques**

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

- les comptes consolidés, les comptes sociaux et les rapports correspondants figurant aux pages 100 à 178 du document de référence de l'exercice 2013 déposé auprès de l'AMF le 7 avril 2014 sous le numéro D.14-0333
- les comptes consolidés, les comptes sociaux et les rapports correspondants figurant aux pages 110 à 208 du document de référence de l'exercice 2014 déposé auprès de l'AMF le 14 avril 2015 sous le numéro D.15-0336.

## 6.1 Comptes consolidés

### ETAT DE SITUATION FINANCIERE CONSOLIDE

<b>ACTIF milliers €</b>	<b>31/12/2015</b>	<b>31/12/2014</b>	<b>Note</b>
<b>Actifs non courants</b>			
Goodwill	20 059	20 059	6
Programmes de R&D acquis	66 300	67 873	6
Autres Immobilisations incorporelles	9	0	
Immobilisations corporelles	841	711	7
Immobilisations financières	307	409	8
Autres Actifs non courants	0	0	
Impôt différé actif	24	0	
<i>Total des actifs non courants</i>	87 539	89 052	
<b>Actifs courants</b>			
Stocks et en cours	106	65	
Clients et comptes rattachés	1 036	582	8
Autres créances	6 762	5 073	8
Placements financiers	5 307	0	8
Disponibilités	28 486	57 227	8
<i>Total des actifs courants</i>	41 696	62 946	
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>129 235</b>	<b>151 999</b>	

<b>PASSIF ET CAPITAUX PROPRES milliers €</b>	<b>31/12/2015</b>	<b>31/12/2014</b>	<b>Note</b>
<b>Capitaux propres</b>			
Capital social	10 138	10 136	9
Moins : actions détenues en propre	-157	-122	9
Primes	243 854	243 741	9
Réserves	-131 628	-124 085	9
Intérêts minoritaires	0	0	
Résultat	-19 409	-7 699	
<i>Total des capitaux propres</i>	102 798	121 971	
<b>Passifs non courants</b>			
Impôt différé passif	11 381	13 805	
Provisions	719	555	10
Autres dettes	3 731	2 748	10
<i>Total des passifs non courants</i>	15 832	17 108	
<b>Passifs courants</b>			
Emprunts et dettes financières à court terme	69	1 630	
Fournisseurs et comptes rattachés	6 362	6 676	11
Autres passifs	4 175	4 614	11
<i>Total des passifs courants</i>	10 606	12 919	
<b>TOTAL PASSIF ET CAPITAUX PROPRES</b>	<b>129 235</b>	<b>151 999</b>	

## COMPTE DE RESULTAT CONSOLIDE

En milliers €	Exercice clos 31/12/2015	Exercice clos 31/12/2014	Note
Chiffre d'affaires <b>récurrent</b> provenant des accords de licence	2 733	1 625	
Chiffre d'affaires <b>non récurrent</b> provenant des accords de licence	749	20 455	
Autre chiffre d'affaires	0	1	
<b>Total chiffre d'affaires</b>	<b>3 481</b>	<b>22 081</b>	13
Achats consommés	-337	-249	
Charges de personnel	-6 887	-7 116	13
Charges externes	-16 194	-13 563	13
Impôts et taxes	-274	-311	
Dotations nettes aux amortissements	-1 819	-972	13
Dotations nettes aux provisions	106	-63	
Autres produits d'exploitation	9	0	
Autres charges d'exploitation	-260	-424	
<b>Charges opérationnelles</b>	<b>-25 657</b>	<b>-22 697</b>	
<b>Résultat opérationnel courant</b>	<b>-22 176</b>	<b>-616</b>	
Quote part de résultat mis en équivalence	-29	-77	
Autres produits et charges opérationnels	-160	-4 861	13
<b>Résultat opérationnel après quote part de résultat mis en équivalence</b>	<b>-22 365</b>	<b>-5 554</b>	
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	1 818	3 019	
Autres produits financiers	32	149	
Charges financières	-1 248	-3 163	
<b>Résultat Financier</b>	<b>602</b>	<b>5</b>	14
<b>Résultat avant impôt</b>	<b>-21 763</b>	<b>-5 549</b>	
Charges d'impôt	2 353	-2 150	15
	0		
<b>Résultat net</b>	<b>-19 409</b>	<b>-7 699</b>	
	0		
Résultat par action	(0,48)	(0,19)	16
Résultat dilué par action	(0,48)	(0,19)	16

## ETAT DU RESULTAT GLOBAL CONSOLIDE

En milliers €	Exercice clos 31/12/2015	Exercice clos 31/12/2014	Note
Résultat de la période	-19 409	-7 699	
Autre résultat global	0	0	
Ecart de conversion	-92	14	
Pertes et Gains sur décomptabilisation d'actifs disponibles à la vente	0	0	
Couverture de flux de trésorerie	0	0	
Impôt relatif aux éléments du résultat global	0	0	
<b>Autres éléments recyclables en résultat</b>	<b>-92</b>	<b>14</b>	
Gains et pertes actuariels	-45	135	
<b>Autres éléments non recyclables en résultat</b>	<b>-45</b>	<b>135</b>	
<b>Autres éléments du résultat global de la période net d'impôts</b>	<b>-137</b>	<b>149</b>	
<b>Résultat global total de la période</b>	<b>-19 546</b>	<b>-7 549</b>	
<b>Résultat global total attribuable aux</b>			
Propriétaires de la société-mère	-19 546	-7 549	
Intérêts minoritaires			

## ETAT DE VARIATIONS DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDES

En milliers €	Variations Réserves et Résultats								TOTAL
	Capital	Actions propres	Réserves liées au capital	Réserves de conversion	Paie ments fondés sur des actions	Gains et pertes enregistrées en capitaux propres	Réserves et résultats consolidés	Total Variations	
<b>Capitaux Propres au 31/12/2013 (publié)</b>	5 171	-59	128 044	9	1 016		-126 743	-125 719	7 438
<b>Impact changement de méthode</b>							451	451	451
<b>Capitaux Propres au 31/12/2013 (retraité)</b>	5 171	-59	128 044	9	1 016		-126 293	-125 268	7 888
Résultat global total de la période				14			-7 699	-7 684	-7 684
Augmentation de capital	4 965		115 697				0	0	120 662
Réduction de capital							0	0	0
Actions propres		-64					13	13	-50
Autres mouvements							389	389	389
Paie ments fondés sur des actions					766			766	766
Dividendes							0	0	0
<b>Capitaux Propres au 31/12/2014</b>	10 136	-122	243 741	23	1 782	0	-133 589	-131 784	121 971
Résultat global total de la période				-92			-19 454	-19 546	-19 546
Augmentation de capital	2		113				0	0	115
Réduction de capital							0	0	0
Actions propres		-35					-55	-55	-90
Autres mouvements						-45	6	-38	-38
Paie ments fondés sur des actions					385			385	385
Dividendes							0	0	0
<b>Capitaux Propres au 31/12/2015</b>	10 138	-157	243 854	-69	2 167	-45	-153 091	-151 038	102 798

Les autres éléments du Résultat Global dont les montants sont nuls, n'ont pas été présentés dans des colonnes distinctes.



## ETAT DES FLUX DE TRESORERIE NETTE CONSOLIDE

En milliers €	31/12/2015	31/12/2014	31/12/2013
<b>Résultat net consolidé</b>	<b>-19 409</b>	<b>-7 699</b>	<b>-15 320</b>
+/- Dotations nettes aux amortissements et provisions (1) (à l'exclusion de celles liées à l'actif circulant)	2 207	842	3
-/+ Gains et pertes latents liés aux variations de juste valeur	-2	-14	-45
+/- Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés	385	766	300
-/+ Autres produits et charges calculés	-66	198	-15
-/+ Plus et moins-values de cession	-141	0	0
-/+ Profits et pertes de dilution			
+/- Quote-part de résultat liée aux sociétés mises en équivalence			
- Dividendes (titres non consolidés)			
<b>Capacité d'autofinancement après coût de l'endettement financier net et impôt</b>	<b>-17 027</b>	<b>-5 907</b>	<b>-15 076</b>
+ Coût de l'endettement financier net	-600	10	-72
+/- Charge d'impôt (y compris impôts différés)	-2 448		
<b>Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt</b>	<b>-20 075</b>	<b>-5 897</b>	<b>-15 148</b>
- Impôts versé			
+/- Variation du B.F.R. lié à l'activité (y compris dette liée aux avantages au personnel)	-3 042	-1 826	1 056
<b>FLUX NET DE TRESORERIE GENERE PAR L'ACTIVITE</b>	<b>-23 116</b>	<b>-7 723</b>	<b>-14 092</b>
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	-410	-2	-58
+ Encaissements liés aux cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles	161	0	13
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations financières (titres non consolidés)	-1		
+ Encaissements liés aux cessions d'immobilisations financières (titres non consolidés)	16	2	3
+/- Incidence des variations de périmètre			
+ Dividendes reçus (sociétés mises en équivalence, titres non consolidés)			
+/- Variation des prêts et avances consentis			
+ Subventions d'investissement reçues			
+/- Autres flux liés aux opérations d'investissement			
<b>FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS D'INVESTISSEMENT</b>	<b>-235</b>	<b>0</b>	<b>-43</b>
Flux de trésorerie résultant de la fusion	0	14 218	
+ Sommes reçues des actionnaires lors d'augmentations de capital			
. Versées par les actionnaires de la société mère	115	37 291	10 719
. Versées par les minoritaires des sociétés intégrées			
+ Sommes reçues lors de l'exercice des stock-options			
-/+ Rachats et reventes d'actions propres	-35	-64	-52
- Dividendes mis en paiement au cours de l'exercice			
. Dividendes versés aux actionnaires de la société mère			
. Dividendes versés aux minoritaires de sociétés intégrées			
+ Encaissements liés aux nouveaux emprunts	898	2 450	83
- Remboursements d'emprunts (y compris contrats de location financement)	-1 417	-243	75
- Intérêts financiers nets versés (y compris contrats de location financement)	-18		72
+/- Autres flux liés aux opérations de financement	509	-10	15
<b>FLUX NET DE TRESORERIE LIE AUX OPERATIONS DE FINANCEMENT</b>	<b>53</b>	<b>53 643</b>	<b>10 912</b>
+/- Incidence des variations des cours des devises	-136	-22	48
<b>VARIATION DE LA TRESORERIE NETTE</b>	<b>-23 434</b>	<b>45 898</b>	<b>-3 174</b>
<b>Trésorerie initiale</b>	<b>57 227</b>	<b>11 329</b>	<b>14 503</b>
<b>TRESORERIE FINALE</b>	<b>33 793</b>	<b>57 227</b>	<b>11 329</b>

(1) avant imputation du CIR voir note 8.3

BFR	31/12/2015	31/12/2014	Variation
Stocks	106	65	41
Clients	1 036	582	454
Autres créances	6 762	5 073	1 689
	7 904	5 720	2 184
Revenus différés non courants	-18	21	-39
Fournisseurs	6 362	6 676	-314
Autres passifs	4 175	4 614	-438
	10 519	11 310	-792
Besoin en fond de roulement	2 615	5 591	-2 976
Dettes PIDR	489	555	-66
Variation du B.F.R. lié à l'activité (y compris dette liée aux avantages au personnel)			-3 042

\* 31/12/2014 inclus l'impact de la fusion

## **NOTE 1 : PRESENTATION DE LA SOCIETE**

La société Onxeo est une société anonyme de droit français, elle a son siège social au 49, Boulevard du Général Martial Valin à Paris (15<sup>e</sup>).

La Société est cotée sur le compartiment B du marché Euronext Paris et fait l'objet d'une cotation secondaire sur le marché Nasdaq de Copenhague. Onxeo est une société innovante spécialisée dans le développement de médicaments orphelins en oncologie, issue de la fusion en juin 2014 de BioAlliance Pharma, société française basée à Paris, avec Topotarget, société danoise basée à Copenhague.

Les états financiers consolidés d'Onxeo au 31 décembre 2015 ont été établis sous la responsabilité du Directeur général et ont été arrêtés par le Conseil d'administration en date du 26 février 2016.

## **NOTE 2 : EVENEMENTS ET TRANSACTIONS SIGNIFICATIFS**

### **2.1 PROGRAMMES DE R&D**

- **Livatag<sup>®</sup> : progression de l'essai de phase III « ReLive » et renforcement de la protection industrielle**  
Onxeo a poursuivi activement en 2015 le recrutement et l'extension géographique de l'essai international de phase III « ReLive ». Cet essai vise à démontrer l'efficacité de Livatag<sup>®</sup> sur la survie chez près de 400 patients atteints de carcinome hépatocellulaire après échec ou intolérance au sorafenib. Il est mené dans 12 pays en Europe, aux Etats-Unis ainsi que dans la région Moyen Orient - Afrique du Nord. Fin 2015, 53 centres investigateurs étaient actifs et plus de 60% des patients étaient inclus dans l'essai. La société prévoit d'ouvrir 10 à 15 centres supplémentaires en 2016. Les résultats préliminaires sont attendus mi-2017.

La société a par ailleurs déposé aux États-Unis et en Europe une nouvelle demande de brevet reposant sur une composition spécifique des nanoparticules de Livatag<sup>®</sup>. Cette demande sera étendue à d'autres régions, dont plusieurs pays d'Asie, durant la procédure d'examen. S'il est délivré, ce brevet étendra la propriété industrielle et l'exclusivité commerciale de Livatag<sup>®</sup> sur le plan international jusqu'en 2036.

- **Beleodaq<sup>®</sup> : résultats positifs de l'étude Bel-CHOP**

Beleodaq<sup>®</sup> a obtenu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle par la Food and Drug Administration (FDA) en juillet 2014, pour le traitement de 2<sup>e</sup>me ligne du lymphome à cellules-T périphérique (Peripheral T-Cell Lymphoma, PTCL), une forme rare de cancer du sang. Cette autorisation a été accordée sur la base des résultats de l'étude clinique pivot de Phase IIb BELIEF, sous réserve qu'une étude de Phase III vienne confirmer ces résultats. Onxeo et son partenaire Spectrum Pharmaceutical ont décidé de poursuivre le développement de Beleodaq<sup>®</sup> en 1<sup>e</sup>me ligne de traitement en association avec le protocole de chimiothérapie « CHOP », l'actuel traitement de référence du PTCL. Dans ce cadre, une étude de phase I (Bel-CHOP) a été menée sur 23 patients aux cours de l'exercice. Les résultats, positifs, ont montré un bon profil de tolérance et des signaux d'efficacité intéressants. Dans le cadre de l'accord avec Spectrum, les coûts de développement de l'indication PTCL sont partagés et Onxeo ne paie d'une quote-part de 30%.

- **Lancement d'un nouveau programme de recherche avec Beleodaq<sup>®</sup> et Livatag<sup>®</sup>**

Onxeo a initié fin 2015 un programme de recherche préclinique visant à combiner belinostat et Livatag<sup>®</sup> avec d'autres types d'agents anticancéreux, notamment les nouveaux produits d'immunothérapies,

classe thérapeutique particulièrement prometteuse en oncologie. L'objectif est d'identifier les synergies les plus prometteuses en terme d'efficacité et de tolérance, et ainsi d'étendre le potentiel des produits clés d'Onxeo en les positionnant en première ligne de traitement dans les indications actuellement ciblées par Livatag® et belinostat, et de viser de nouvelles indications afin de maximiser le potentiel de chaque programme. Une première série de données précliniques devrait être obtenue dès le premier semestre 2016. Un développement chez l'homme pourrait ensuite être initié dans les 12 à 24 mois pour les combinaisons les plus prometteuses.

- **Validive® : présentation des résultats positifs de l'essai de phase II**

Les résultats finaux positifs de l'étude de Phase II Validive® dans le traitement de la mucite orale sévère ont été présentés dans le cadre de plusieurs congrès internationaux au cours de l'année 2015 : ASCO, MASCC/ISOO, ASTRO, permettant d'améliorer la visibilité du produit en vue des prochaines étapes de son développement.

## **2.2 AUTRES PRODUITS DEDIES AUX PARTENARIATS**

Au cours de l'année 2015, Onxeo a continué de valoriser ses produits non stratégiques Sitavig® et Loramyc®/Oravig®, au travers de nouveaux accords de partenariat :

- Accord de licence avec la société Bruno Farmaceutici pour la commercialisation de Labiriad® (acyclovir Lauriad®) en Italie. Le lancement devrait intervenir au premier trimestre 2016.
- Accord de licence avec Dara BioSciences pour la commercialisation d'Oravig® aux Etats-Unis et pouvant être étendu au Canada. La commercialisation aux Etats-Unis a débuté au cours du 4ème trimestre 2015. En décembre 2015, Dara a été acquis par Midatech Pharma PLC, permettant de renforcer ce partenariat.

Par ailleurs, le licencié Innocutis Holding LLC, en charge de la commercialisation de Sitavig® aux Etats-Unis a été acquis par Cipher Pharmaceuticals, permettant de renforcer ce partenariat.

## **2.3 EVENEMENTS POSTERIEURS AU 31 DECEMBRE 2015**

Il n'y a pas eu d'évènements postérieurs à la clôture pouvant avoir un impact sur les comptes.

## **NOTE 3 : PRINCIPES, REGLES ET METHODES COMPTABLES**

### **3.1 BASE DE PREPARATION DES ETATS FINANCIERS**

Les états financiers consolidés au 31 décembre 2015 ont été établis suivant les normes comptables internationales édictées par l'IASB (International Accounting Standards Board), en conformité avec les normes internationales telles que publiées par l'IASB au 31 décembre 2015, ainsi qu'avec les normes internationales telles qu'adoptées par l'Union Européenne au 31 décembre 2015.

Le référentiel adopté par la Commission européenne est consultable sur le site internet suivant : [http://ec.europa.eu/internal\\_market/accounting/ias/index\\_fr.htm](http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias/index_fr.htm)

Les états financiers ont été élaborés en application du principe de continuité de l'exploitation. Les principes et méthodes comptables appliqués pour les comptes consolidés au 31 décembre 2015 sont identiques à ceux utilisés dans les comptes consolidés au 31 décembre 2014, à l'exception des normes, amendements et interprétations IFRS tels qu'adoptés par l'Union européenne et l'IASB, d'application obligatoire pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2015 (et qui n'avaient pas été appliqués par anticipation par le Groupe), à savoir :

#### **Nouveaux textes appliqués au 31 décembre 2015 et textes d'application ultérieure**

<b>Normes</b>	<b>Libellé</b>
IFRS 3	Regroupement d'entreprises
IFRS 13	Juste Valeur
IFRIC 21	Droits et taxes
IAS 40	Interrelation IFRS 3-IAS 40

L'application de ces normes, amendements et interprétations n'a pas d'effets significatifs sur les états financiers consolidés du Groupe.

Par ailleurs, les autres normes, amendements ou interprétations publiées respectivement par l'IASB et l'IFRIC (International Financial Reporting Interpretations Committee) au 31 décembre 2015 n'ont pas été appliqués par anticipation par le Groupe :

- adoptés par l'Union Européenne mais dont l'application obligatoire est postérieure à l'exercice ouvert le 1er janvier 2015 (normes et amendements portant sur IAS 19 (Avantages du personnel), IFRS 11 (Partenariats), IFRS 2 (Paiements fondés sur les actions), IAS16 (Immobilisations Corporelles) , IAS 41(Agriculture), IAS 1(Présentation des Etats Financiers), IAS 38 (Immobilisations Incorporelles), et Améliorations annuelles des IFRS (2010-2012), Améliorations annuelles des IFRS (Cycle 2012-2014)). »
- non encore adoptés par l'Union Européenne au 31 décembre 2015 (normes et amendements portant sur, IFRS 9 (Instruments financiers), IFRS 10 (Etats financiers consolidés), IFRS 12 (Informations à fournir sur les intérêts détenus dans d'autres entités), IFRS 15 (Produits des activités ordinaires tirés des contrats conclus avec des clients).

#### **Jugements et estimations de la Direction du Groupe**

La préparation des états financiers nécessite de la part de la direction l'exercice du jugement, d'effectuer des estimations et de faire des hypothèses qui ont un impact sur l'application des méthodes comptables et sur les montants des actifs et des passifs, des produits et des charges. Les valeurs réelles peuvent être différentes des valeurs estimées.

Les estimations et les hypothèses sous-jacentes sont réexaminées de façon continue. L'impact des changements d'estimation comptable est comptabilisé au cours de la période du changement et de toutes périodes ultérieures affectées.

Les informations sur les principales sources d'incertitude relatives aux estimations et hypothèses et les jugements exercés pour appliquer les méthodes comptables, qui ont l'impact le plus significatif sur les montants comptabilisés dans les états financiers consolidés, concernent les éléments suivants :

- la valeur de marché des programmes de R&D acquis dans le cadre de regroupements d'entreprise (fusion/acquisitions) – voir note 6,
- les paiements fondés en actions - voir note 9.4,
- les provisions - voir note 10.2,
- la reconnaissance en chiffre d'affaires des montants reçus dans le cadre de la signature des accords de licence – voir note 12.1.

L'information fournie au titre des actifs et des passifs éventuels existant à la date de l'établissement des états financiers consolidés fait également l'objet d'estimations (voir note 16).

### **3.2 PERIMETRE DE CONSOLIDATION**

Les sociétés du groupe clôturent leurs comptes le 31 décembre de chaque année.

Le périmètre de consolidation comprend les sociétés suivantes au 31 décembre 2015 :

- Onxeo (anciennement BioAlliance Pharma),
- Laboratoires BioAlliance Pharma,
- Topotarget UK,
- Topotarget Switzerland,
- BioAlliance Pharma Switzerland,
- Topotarget Germany,
- SpeBio.

Toutes les filiales sont détenues à 100% et consolidées en intégration globale, à l'exception de SpeBio, joint-venture détenue à 50%, mise en équivalence depuis le 1er janvier 2014. Les transactions intragroupes et les soldes sur les opérations entre les sociétés du groupe ont été éliminés. Lorsque les méthodes comptables suivies par les filiales sont différentes de celles du Groupe, elles font l'objet de retraitements pour la préparation des comptes consolidés.

La filiale TopoTarget UK Limited avec la Compagnie Registration No. 02899713 est exemptée des exigences de la présente loi relatives à la vérification des comptes en vertu de l'article 479A du UK Companies Act 2006.

### **3.3 INFORMATION SECTORIELLE (IFRS 8)**

Le Groupe constitue un seul secteur d'activité. Conformément à la norme IFRS 8.32 et 33, une information sur la répartition du chiffre d'affaires par zone géographique et par portefeuille de produits (« produits orphelins en oncologie » et « autres produits») est fournie à la note 13.1. Par ailleurs, il est précisé en référence à cette norme que les actifs non courants du groupe sont localisés pour l'essentiel en France, au Danemark et au Royaume-Uni.

### **3.4 EFFETS DES VARIATIONS DES COURS DES MONNAIES ETRANGERES (IAS 21)**

#### **3.4.1. Conversion des états financiers établis dans une monnaie autre que l'euro**

La monnaie de présentation des comptes consolidés est l'euro, qui est également la monnaie fonctionnelle de la société-mère.

Les actifs et passifs des filiales dont la monnaie fonctionnelle est différente de l'euro sont convertis en euro aux cours de change en vigueur à la date de clôture. Les comptes de résultat sont convertis aux taux moyens de l'année.

Les écarts résultant de ces modalités de conversion des comptes de bilan et de résultat sont inscrits au bilan dans les capitaux propres au poste « Différences de conversion ». Lorsqu'une entité étrangère est cédée, ces différences de conversion sont recyclées dans le compte de résultat dans les pertes et profits de cession.

### **3.4.2. Comptabilisation des opérations en devises**

Les transactions libellées en monnaies étrangères sont converties en euro en utilisant les taux de change en vigueur aux dates des transactions. A la clôture, les liquidités et les créances et dettes d'exploitation en devises sont converties en euros sur la base du dernier cours de change de l'exercice. Les pertes et les gains latents résultant de cette conversion sont comptabilisés en résultat de l'exercice.

## **3.5 IMMOBILISATIONS INCORPORELLES**

### **• BREVETS**

Les brevets créés par BioAlliance sont comptabilisés en charges ou actifs conformément au traitement des frais de recherche et développement explicités ci-après.

Les brevets acquis à titre onéreux par Onxeo sont immobilisés et amortis. La durée d'amortissement généralement retenue par Onxeo est de dix ans, ce qui correspond à la durée d'utilité estimée.

### **• FRAIS DE RECHERCHE ET DE DEVELOPPEMENT**

Les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges. Les frais de développement sont immobilisés lorsque toutes les conditions requises par IAS 38 sont remplies. La société considère que les six critères édictés par la norme IAS 38 ne sont remplis qu'à partir de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.

Les projets de recherche et développement qui ont fait l'objet d'une acquisition (ou d'un apport) sont comptabilisés en immobilisations incorporelles pour leur valeur d'acquisition, même en l'absence d'autorisation de mise sur le marché.

En application d'IAS 38, les actifs incorporels sont classés en deux catégories :

- Les actifs à durée d'utilité définie, dont la valeur initiale inscrite au bilan, diminuée le cas échéant de la valeur résiduelle, est amortie sur la durée d'utilisation attendue par la Société, à partir de leur mise en service (démarrage de commercialisation). Ils font l'objet d'un test de dépréciation dès l'apparition d'un indice de perte de valeur.
- Les actifs à durée d'utilité indéfinie, qui ne sont pas amortis mais soumis à des tests annuels de perte de valeur.
- **GOODWILL**

Dans le cadre des opérations de combinaison d'entreprise, fusions ou acquisitions, le goodwill correspond à la différence entre le montant de la transaction et la valeur de marché des actifs et dettes acquises.

Le goodwill n'est pas amorti mais sa valeur est revue de manière périodique.

### **• TEST DE PERTE DE VALEUR**

Le Groupe ONXEO considère qu'il correspond à une unité génératrice de trésorerie (UGT) unique, dans la mesure où les projets qu'il développe appartiennent à la même famille de produits, ont des modèles économiques imbriqués et sont donc interdépendants. Cette UGT unique inclut un goodwill et des actifs de R&D acquis dans le cadre du rachat de Topotarget.

Conformément à la norme IAS 36 «Dépréciation d'actifs», l'UGT unique, dès lors qu'elle inclut un goodwill, fait l'objet d'un test de perte de valeur une fois par an. Onxeo réalise ce test à la date de clôture.

Les actifs de R&D acquis, bien qu'étant à durée de vie définie, ont également été testés au 31 décembre 2015.

Ces tests consistent, tant pour l'UGT unique que pour les actifs de R&D acquis, à comparer leur valeur recouvrable (valeur la plus élevée entre la juste valeur nette des coûts de cession et la valeur d'utilité) à leur base testée. Une dépréciation est comptabilisée lorsque la valeur recouvrable est inférieure à leur base testée.

### **3.6 IMMOBILISATIONS CORPORELLES**

Conformément à la norme IAS 16, les immobilisations corporelles sont comptabilisées au coût d'acquisition diminué du cumul des amortissements et des pertes de valeur. L'amortissement pour dépréciation est déterminé selon le mode linéaire.

Les durées d'amortissement les plus généralement retenues sont les suivantes :

Matériel et outillage	5 ans
Installations spécialisées	5 ans
Installations générales	10 ans
Matériel de bureau et informatique	4 ans
Mobilier	5 ans

Les immobilisations corporelles font l'objet d'un test de dépréciation de valeur dès l'apparition d'un indice de perte de valeur.

### **3.7 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, en placements détenus jusqu'à leur échéance ou en actifs financiers disponibles à la vente. 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.

Le Groupe 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.

Les Actifs financiers non courants incluent des immobilisations financières, notamment :

- des SICAV de trésorerie ayant fait l'objet de nantissement ;
- des dépôts et cautionnements correspondant essentiellement à des dépôts demandés à la conclusion de contrats de location ;
- et la partie «espèces » du contrat de liquidités lié au rachat d'actions propres (note 8.2).

Les Actifs financiers courants incluent les créances clients, les autres actifs courants et la trésorerie et équivalents de trésorerie :

- les autres actifs courants comprennent les créances correspondant au Crédit d'Impôt recherche ;
- la trésorerie comprend les liquidités en compte-courants bancaires ;

- les équivalents de trésorerie comprennent des SICAV de trésorerie et fonds communs de placement, qui sont mobilisables ou cessibles à très court terme en un montant de trésorerie connu et soumis à un risque négligeable de changement de valeur.

Ces actifs sont comptabilisés en fonction de leur nature, sur la base des règles suivantes :

- *Les actifs à la juste valeur par le résultat*

Les actifs financiers à la juste valeur par le compte de résultat comprennent les instruments financiers désignés comme étant évalués à la juste valeur par le biais du compte de résultat dès leur comptabilisation initiale, conformément aux conditions d'application de l'option juste valeur qui peut trouver à s'appliquer à des éléments qui sont gérés, et dont la performance est évaluée, sur la base de la juste valeur.

Ce poste comprend les liquidités en comptes courants bancaires et les parts d'OPCVM de trésorerie, qui sont mobilisables ou cessibles à très court terme et ne présentent pas de risque significatif de perte de valeur en cas d'évolution des taux d'intérêt.

Ces actifs sont classés au bilan sous la rubrique Trésorerie et équivalents de trésorerie. Ils 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 prêts et créances*

Les prêts et créances sont des actifs financiers non dérivés, à paiements déterminés ou déterminables, qui ne sont pas cotés sur un marché actif. Après leur comptabilisation initiale, les prêts et créances sont évalués suivant la méthode du coût amorti en appliquant la méthode du taux d'intérêt effectif, diminué le cas échéant d'un montant de dépréciation.

Ce poste comprend les dépôts & cautionnements s'agissant des actifs non courants, et les créances commerciales (créances clients et autres actifs courants) s'agissant des actifs courants.

Les créances clients et comptes rattachés sont enregistrés initialement à leur juste valeur. Ils font l'objet d'une actualisation lorsque leur date d'échéance est ultérieure à 1 an. Ils sont ensuite comptabilisés au coût amorti et les intérêts sont inscrits en produits financiers au compte de résultat.

Ces actifs peuvent faire l'objet d'une dépréciation s'il existe une indication objective de perte de valeur. Le montant de la perte est égal à la différence entre la valeur comptable de l'actif et la valeur actualisée des flux de trésorerie futurs estimés (hors pertes de crédit futures qui n'ont pas été encourues), actualisée au taux d'intérêt effectif d'origine (c'est-à-dire au taux d'intérêt effectif calculé lors de la comptabilisation initiale).

S'agissant des créances commerciales, une perte de valeur est constatée, lorsque les flux de règlement attendus estimés à la clôture de l'exercice sont inférieurs à la valeur comptable. L'analyse du risque est effectuée au cas par cas en tenant compte de critères tels que la situation financière du client (probabilité de faillite ou difficultés financières significatives), l'ancienneté de la créance ou l'existence d'un litige.

- *Les actifs financiers disponibles à la vente*

Les actifs financiers disponibles à la vente sont des actifs financiers non dérivés qui sont désignés comme étant disponibles à la vente ou qui ne sont classés dans aucune des trois catégories précédentes. Après comptabilisation initiale, les actifs financiers disponibles à la vente sont évalués à la juste valeur et les gains et pertes y afférents sont comptabilisés directement en capitaux propres. Lorsqu'un actif disponible à la vente est dé-comptabilisé ou doit faire l'objet d'une dépréciation, le profit ou la perte cumulé(e) précédemment comptabilisé(e) en capitaux propres est enregistré(e) en résultat.



### **3.8 STOCKS**

Les stocks sont évalués au plus bas de leur coût ou de la valeur nette de réalisation. Le coût est déterminé à l'aide de la méthode du coût moyen pondéré. Le coût des produits finis et des travaux en cours englobe les coûts des matières premières, les coûts directs et les frais généraux de production.

La dépréciation est déterminée en comparant la valeur d'inventaire et le coût d'entrée.

### **3.9 CREANCES CLIENTS**

Les créances sont valorisées à leur valeur nominale. Une dépréciation est pratiquée lorsque la valeur probable de réalisation est inférieure à la valeur comptable et en fonction du risque encouru.

Les créances et dépréciations qui découlent des règles ci-dessus font l'objet d'un examen au cas par cas afin de tenir compte de situations particulières.

### **3.10 PAIEMENTS EN ACTIONS (IFRS 2)**

Les options de souscription d'actions attribuées au personnel font l'objet d'une évaluation en date d'attribution conformément à la norme IFRS 2, afin de donner lieu à la comptabilisation d'une charge au compte de résultat. L'évaluation est faite selon les méthodes Black & Scholes et binomiale/trinomiale. La mise en œuvre de ces méthodes nécessite notamment de retenir des hypothèses sur le cours de l'action Onxeo sous-jacente ainsi que sur sa volatilité. La charge est généralement étalée sur la période d'acquisition.

L'acquisition définitive des options de souscription d'actions attribuées aux salariés du Groupe est soumise à une condition de présence à la date d'acquisition. En cas de départ d'un salarié avant cette date, la condition n'est plus remplie et le salarié perd le bénéfice de ses droits. Dans cette situation, le Groupe applique la méthode dite de « forfeiture » qui consiste à reprendre en résultat l'ensemble des charges antérieurement comptabilisées.

### **3.11 PASSIFS NON COURANTS**

#### **3.11.1. ENGAGEMENTS ENVERS LES SALARIES (IAS 19)**

- **ENGAGEMENTS DE RETRAITE**

Les engagements de retraite sont comptabilisés en provisions. Conformément à la norme IAS 19, la méthode d'évaluation actuarielle retenue est la méthode d'évaluation prospective (Projected Unit Credit Method with Service Prorate) qui s'appuie sur des hypothèses financières (taux d'actualisation, taux d'inflation) et démographiques (taux d'augmentation des salaires, taux de rotation du personnel).

Cette méthode, permet de déterminer la valeur actuelle des prestations sur la base des services rendus par le salarié à la date d'évaluation. . Les écarts actuariels sont comptabilisés en « autres éléments du résultat global ».

- **AUTRES ENGAGEMENTS ENVERS LES SALARIES**

Les autres engagements envers les salariés, notamment ceux relatifs aux médailles du travail représentent un caractère non significatif.

#### **3.11.2. PROVISIONS POUR LITIGES**

Une provision est comptabilisée lorsque le Groupe a une obligation actuelle juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un évènement passé dont il est probable 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.

### 3.12. PASSIFS FINANCIERS

Les emprunts bancaires et les instruments de dettes sont initialement enregistrés à la juste valeur, diminuée des coûts de transaction directement attribuables à l'opération. Postérieurement à la comptabilisation initiale, ils sont évalués au coût amorti, en utilisant la méthode du taux d'intérêt effectif.

Les profits et pertes sont enregistrés en résultat lorsque les dettes sont décomptabilisées, ainsi qu'au travers du mécanisme du coût amorti. La charge d'amortissement telle que déterminée en application de la méthode du taux d'intérêt effectif est comptabilisée en « *Résultat financier, Coût de l'endettement* ».

### 3.13. AUTRES PASSIFS COURANTS

Les autres passifs courants sont évalués à leur juste valeur.

### 3.14. CHIFFRE D'AFFAIRES

Le chiffre d'affaires du Groupe comprend les revenus de ventes de produits pharmaceutiques, les revenus générés par les accords de licence, les redevances sur ventes perçues, ainsi que des facturations de prestations de services.

Les **ventes de produits** sont reconnues en chiffre d'affaires lors du transfert au client des risques et avantages liés à la propriété et sur la base du prix prévu dans le contrat de vente.

Les **accords par lesquels le Groupe licencie** à un tiers les droits de commercialisation d'un ou plusieurs produits de son portefeuille comportent généralement un paiement initial à la signature, divers paiements complémentaires conditionnés à l'atteinte d'objectifs règlementaires et commerciaux, ainsi que des redevances sur le chiffre d'affaires.

Conformément à la norme IAS 18 :

- les paiements initiaux reçus à la signature d'un contrat de licence, représentant la participation du co-contractant aux investissements de R&D engagés par la société, sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés jusqu'à la date estimée d'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché.
- Les paiements ultérieurs liés à la réalisation d'un jalon défini contractuellement « milestone » sont comptabilisés en chiffre d'affaires au cours de l'exercice où la condition contractuelle est remplie.

Les **redevances sur ventes perçues** sont enregistrées en produits en fonction des chiffres d'affaires réalisés sur la période par les partenaires et en application des taux de redevances contractuels. Dans le cas où un partenaire serait dans l'impossibilité de transmettre des données de ventes nettes, bases des redevances, avant le délai de publication des comptes, une évaluation serait effectuée en valorisant les quantités réelles de la période avec les ventes nettes unitaires constatées historiquement sur le produit concerné.

### **3.15. SUBVENTIONS D'EXPLOITATION**

Conformément à la norme IAS 20 « Comptabilité des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique », les subventions dont les montants sont rapportés au rythme des dépenses correspondantes, sont classés en diminution des charges correspondantes.

### **3.16. AUTRES PRODUITS ET CHARGES OPERATIONNELS**

Ce poste comprend des événements non récurrents, non opérationnels et significatifs.

### **3.17. AVANCES REMBOURSABLES**

En application de la norme IAS 20 sur la comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique, les avantages liés aux prêts à taux d'intérêt nul ou faible par rapport à ceux du marché sont pris en compte et donc comptabilisés en subventions. Les avances remboursables diminuées du montant de la subvention sont comptabilisées en dettes financières. Les charges d'intérêt sont calculées sur la base des taux d'intérêt du marché.

Les avances remboursables sans taux préférentiel sont comptabilisées conformément à IAS 39 selon la règle du « coût amorti » ; les charges financières sont calculées au taux d'intérêt effectif.

Les avances remboursables sont comptabilisées en "Autres dettes". Elles sont évaluées à leur juste valeur lors de leur comptabilisation initiale qui, dans la plupart des cas, correspond à la valeur nominale, puis au coût amorti.

### **3.18. IMPOTS DIFFERES**

Un impôt différé actif est constaté pour le report en avant de pertes fiscales et de crédits d'impôt non utilisés dans le cas où il est probable de disposer de bénéfices imposables futurs sur lesquels ces pertes fiscales et crédits d'impôt non utilisés pourront être imputés.

Un impôt différé passif est comptabilisé pour toutes les différences temporelles imposables ainsi que pour la fiscalité latente sur les immobilisations de R&D acquises.

### **3.19. CREDIT D'IMPOT RECHERCHE**

Des crédits d'impôt recherche (CIR) sont octroyés aux entreprises par l'État français afin de les inciter à réaliser des recherches d'ordre technique et scientifique. Les entreprises qui justifient de dépenses remplissant les critères requis pour bénéficier du CIR peuvent l'utiliser pour le paiement de l'impôt sur les sociétés de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, ainsi que dans les trois années suivantes. Si le montant de l'impôt n'est pas suffisant pour couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois années, la différence est remboursée par l'État en trésorerie à l'entité. Si l'entreprise remplit certains critères en termes de ventes, d'effectifs ou d'actifs pour être éligible à la catégorie PME, elle peut demander le remboursement immédiat du CIR. Onxeo remplit ces critères. Onxeo bénéficie d'un mécanisme similaire au Danemark.

Le Groupe utilise les CIR pour les dépenses de recherche engagées au cours de chaque exercice et comptabilise le montant à recevoir en diminution de ces charges au cours du même exercice.

#### NOTE 4 - FUSION AVEC TOPOTARGET (IFRS 3)

Onxeo est issue de la fusion en 2014 des sociétés BioAlliance Pharma et Topotarget. Pour les besoins de l'arrêté des comptes conformément aux normes comptables internationales, il a été considéré que BioAlliance Pharma prenait le contrôle de Topotarget à la date de la dernière assemblée générale votant la fusion soit le 30 juin 2014, aucune condition suspensive autre que formelle ne subsistant après cette date. Les résultats pris en compte sur le premier semestre 2014 ont donc été limités à ceux de BioAlliance Pharma. Afin d'assurer une parfaite comparabilité entre l'exercice 2015 et l'exercice 2014, un compte de résultat consolidé pro forma est présenté ci-après au 31 décembre 2014.

Ce dernier a été déterminé en reprenant les comptes semestriels consolidés de Topotarget au 30 juin 2014, ayant fait l'objet d'une revue limitée par les commissaires aux comptes, ainsi que les comptes consolidés d'Onxeo au 31 décembre 2014 ayant fait l'objet d'un audit par les commissaires aux comptes. Aucun retraitement, ni ajustement n'a été nécessaire. La présentation par destination du compte de résultat de Topotarget a été modifiée pour être en ligne avec la présentation par nature de dépense adoptée par BioAlliance Pharma.

(en milliers euros) - Valeur nette	Données Onxeo	Données Topotarget	Ajustements Pro forma	Données Pro forma combinées 2014
Chiffre d'affaires récurrent provenant des accords de licence	1 625			1 625
Chiffre d'affaires non récurrent provenant des accords de licence	20 455	13 219		33 674
Autre chiffre d'affaires	1			1
<b>Total chiffre d'affaires</b>	<b>22 081</b>	<b>13 219</b>		<b>35 300</b>
Autres produits de l'activité	0			0
Achats consommés	-249			-249
Frais de personnel	-7 116	-1 150		-8 266
Charges externes	-13 563	-1 083		-14 646
Impôts et taxes	-311			-311
Dotations nettes aux amortissements	-972	-54		-1 025
Dotations nettes aux provisions	-63			-63
Autres charges d'exploitation	-424			-424
<b>RESULTAT D'EXPLOITATION</b>	<b>-616</b>	<b>10 933</b>		<b>10 317</b>
Quote part de résultat mis en équivalence	-77			-77
Autres produits et charges opérationnels	-4 861	-4 873		-9 734
<b>RESULTAT OPERATIONNEL</b>	<b>-5 554</b>	<b>6 059</b>		<b>505</b>
Produits de trésorerie	3 019	0		3 019
Autres produits financiers	149			149
Charges financières	-3 163	49		-3 113
<b>RESULTAT FINANCIER</b>	<b>5</b>	<b>49</b>		<b>55</b>
<b>RESULTAT COURANT AVANT IMPÔT</b>	<b>-5 549</b>	<b>6 109</b>		<b>560</b>
Impôt sur les bénéfices	-2 150	-816		-2 966
<b>RESULTAT NET</b>	<b>-7 699</b>	<b>5 292</b>		<b>-2 406</b>

La fusion étant une combinaison d'entreprises au sens de la norme IFRS 3R, elle est comptabilisée comme une acquisition et en conséquence les actifs et passifs apportés à Onxeo sont comptabilisés à leur valeur de marché, comme suit :

En milliers €	Valeur de marché	Valeur comptable historique chez Topotarget	Ecart
Goodwill	20 059		20 059
Immobilisations incorporelles	68 700	30 661	38 039
Immobilisations corporelles	54	54	0
Immobilisations financières	46	46	0
Créances clients	192	192	0
Autres créances	409	409	0
Valeurs mobilières de placement	5 961	5 961	0
Disponibilités	8 257	8 257	0
Dettes fournisseurs	-3 702	-3 702	0
Impôt différé	-13 805		-13 805
Dettes fiscales et sociales	-2 798	-2 798	0
<b>Actif net apporté</b>	<b>83 371</b>	<b>39 079</b>	<b>44 292</b>

La valeur de marché des actifs de R&D acquis, inclus dans le poste immobilisations incorporelles, a été déterminée en utilisant la méthode des revenus sur une base par projet. Pour chaque projet identifié, un plan de financement pluriannuel a été établi, prenant en compte les revenus devant être générés par ce projet diminués des frais de recherche et développement restant à engager et des autres coûts attribuables au projet. Cette méthode comporte une évaluation des probabilités de succès des projets ainsi que la prise en compte d'un taux d'actualisation spécifique à la société. La valorisation initiale des actifs de R&D acquis est fondée sur les informations qui existaient à la date de la fusion concernant le plan de développement des projets et prend en compte des hypothèses considérées comme raisonnables par la direction de la société. Toutefois, il n'est pas certain que ces hypothèses se réalisent comme prévu et en cas de retard ou d'échec, la valeur des actifs de R&D acquis pourrait ne pas être recouvrable ce qui pourrait impacter négativement le résultat opérationnel. A cet égard, un test de valeur a été effectué au 31 décembre 2015 (voir note 6).

En raison de la fiscalité différée sur les actifs de R&D réévalués localisés au Danemark (voir note 3.3), un impôt différé a été calculé selon les règles de droit commun au Danemark et comptabilisé dans les comptes consolidés par contrepartie du goodwill. Ce dernier inclut également les diverses synergies attendues de la fusion.

#### **Note 5 : Gestion des risques liés aux instruments financiers (IFRS 7)**

Les activités opérationnelles et financières du groupe l'exposent aux principaux risques suivants en lien avec les instruments financiers utilisés :

##### **5.1. RISQUES DE LIQUIDITE**

La société n'est structurellement pas emprunteur. Les seuls passifs financiers sont des avances d'organismes publics (notamment BPI France) dans le cadre des programmes de R&D, dont le

remboursement n'est exigible qu'en cas de succès technique et commercial. Il n'y a pas de risque à court terme et le remboursement sera lié à l'existence de revenus générés par les projets ainsi financés.

## **5.2. RISQUE DE MARCHE**

Seuls les actifs financiers disponibles à la vente (voir note 11) sont soumis au risque de marché. Ils correspondent à la part investie en actions Onxeo du contrat de liquidité mis en place par la société auprès de CM-CIC Securities. La valeur de ces actifs est en effet dépendante du cours de l'action cotée sur le marché NYSE Euronext Paris.

## **5.3. RISQUE DE CONTREPARTIE FINANCIERE**

Le risque de contrepartie est limité aux placements effectués par la société. Ces placements sont effectués dans des établissements de premier plan et la société suit de manière continue son exposition au risque de contreparties financières.

## **5.4. RISQUE DE CHANGE**

La société n'ayant pas mis en place d'instruments de couverture de change, ce point n'est pas applicable.

## **5.5. RISQUE DE TAUX**

La Société n'a pas contracté d'emprunts, ce point n'est pas applicable.

## **Note 6 : Immobilisations incorporelles**

Les immobilisations incorporelles d'un montant net de 86.367 milliers d'euros au 31 décembre 2015 sont constituées pour l'essentiel :

- D'actifs de R&D acquis dans le cadre de la fusion avec Topotarget à hauteur de 66.300 milliers d'euros,
- D'un goodwill comptabilisé à l'occasion de la fusion avec Topotarget de 20.059 milliers d'euros,

Les actifs de R&D ont fait l'objet d'un amortissement à hauteur de 1.600 milliers d'euros sur l'année. Cet amortissement correspond aux actifs liés au produit Beleodaq® pour son indication en 2<sup>e</sup> ligne dans le traitement des lymphomes à cellules T périphériques, enregistrée en juillet 2014 aux Etats-Unis et générant des revenus au travers de la commercialisation par le partenaire Spectrum Pharmaceuticals. Ces actifs sont amortis sur la durée de commercialisation estimée du produit dans cette indication (17 ans).

Les actifs de R&D et le goodwill ont fait l'objet d'un test de valeur au 31 décembre 2015. Dès lors que le marché du titre Onxeo peut être considéré comme un marché actif au sens d'IFRS 13.38.a, la juste valeur de l'UGT unique a été appréciée par référence à sa capitalisation boursière au 31 décembre 2015. Celle-ci étant sensiblement supérieure à la base testée (actif net comptable consolidé à cette date), aucune dépréciation du goodwill (20,1 M€) n'a été constatée.

Le Groupe a estimé la juste valeur des actifs de R&D acquis dans le cadre de l'acquisition de Topotarget sur la base des flux de trésorerie prévisionnels, intégrant l'ensemble des revenus et charges liés aux indications actuellement en portefeuille, y compris les développements potentiels sur ces indications. Un taux d'actualisation de 16% a été appliqué aux flux de trésorerie, prenant en compte le risque de marché

et les risques spécifiques liés à Onxeo. La juste valeur obtenue étant supérieure à la base testée, aucune dépréciation des actifs de R&D acquis (66,3 M€) n'a été constatée. Par ailleurs, le Groupe a effectué des tests de sensibilité sur les paramètres clés du modèle qui ont permis de conclure dans le même sens.

Les frais de recherche et de développement engagés sur l'exercice 2015 ont été comptabilisés en charge pour un montant de 16.350 milliers d'euros dont 3.509 milliers d'euros pour les dépenses de personnel, 73 milliers d'euros relatifs aux frais et taxes règlementaires et 12.676 milliers d'euros pour les charges externes.

Aucun nouveau frais de développement significatif n'a été engagé sur les produits enregistrés par la société et en conséquence, il n'y a pas eu d'immobilisation de frais de développement sur le semestre.

## Note 7 : Immobilisations corporelles

### 7.1. VARIATION DU POSTE

En milliers €	01/01/2015	Augmentation	Diminution	31/12/2015
Valeur brute	7 022	395	141	7 276
Amortissements	-6 245	-314	-141	-6 418
Subvention d'investissement	-116		-37	-80
Crédit bail valeur origine	118	45		163
Crédit bail amortissement	-67	-34		-100
<b>Valeurs nettes des immobilisations corporelles</b>	<b>711</b>	<b>93</b>	<b>-37</b>	<b>841</b>

La variation des immobilisations corporelles est essentiellement due à des acquisitions de divers matériels de laboratoire et de recherche, et de matériel informatique.

## Note 8 : Autres Actifs

### 8.1. IMMOBILISATIONS FINANCIERES

En milliers €	01/01/2015	Augmentation	Diminution	Réactualisation en juste valeur	Actualisation	31/12/2015
Créance rattachées à des participations	1					1
Dépôts et cautionnements	214	1	-16	2		201
<i>Contrat de liquidité</i>						
- Actions propres	0					0
- Espèces	195	224	-314			105
<b>Valeur nette des Immobilisations financières</b>	<b>409</b>	<b>225</b>	<b>-329</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>307</b>

### 8.2. CREANCES CLIENTS

En milliers €	31/12/2015	< 1 an	> 1 an	31/12/2014
<b>Clients et comptes rattachés nets</b>	<b>1 036</b>	<b>1 036</b>		<b>582</b>

Les créances clients correspondent principalement à des créances vis-à-vis du partenaire Spectrum Pharmaceuticals correspondant aux redevances sur ventes dues par ce partenaire et à des refacturations.

### 8.3. AUTRES CREANCES

En milliers €	31/12/2015	< 1 an	> 1 an	31/12/2014
Personnel et comptes rattachés	2	2		3
Crédit impôt recherche	3 814	3 814		2 251
Autres créances fiscales	2 202	2 202		1 343
Autres créances	104	104		771
Charges constatées d'avance	640	640		705
<b>Valeur nette des Autres créances</b>	<b>6 762</b>	<b>6 762</b>	<b>0</b>	<b>5 073</b>

La variation du poste « crédit d'impôt recherche (CIR) » est liée à l'encaissement de la créance constatée au 31 décembre 2014, correspondant au CIR 2014, et à la constatation du CIR au titre de l'année 2015, à hauteur de 3.508 milliers d'euros. Ce poste comprend également le CIR danois pour un montant de 306 milliers d'euros. Ces créances sont récupérables de façon anticipée et ont donc été classées en totalité à moins d'un an. Conformément à la norme IAS 20, les crédits d'impôts recherche au titre de l'exercice 2015 ont été présentés en diminution des postes de charges et produits en fonction de leur nature, comme suit :

En milliers €	31/12/2015	31/12/2014
Diminution du poste personnel	749	603
Diminution des charges externes	3 014	1 423
Diminution des amortissements	51	56
<b>Total Crédit Impôt Recherche</b>	<b>3 814</b>	<b>2 083</b>

Les autres créances fiscales correspondent au remboursement attendu d'une retenue à la source pour un montant de 1.379 milliers d'euros et de divers crédits de TVA.

### 8.4. TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE

En milliers €	Valeurs nettes au 31/12/2015	Valeurs nettes au 31/12/2014	Variation de trésorerie
Disponibilités	28 486	57 227	-28 741
Placements financiers	5 307	0	5 307
<b>Total de la Trésorerie Nette</b>	<b>33 793</b>	<b>57 227</b>	<b>-23 434</b>

La variation de la trésorerie nette, d'un montant de 23.434 milliers d'euros, est liée aux dépenses opérationnelles de la société, notamment en matière de recherche et développement, pour un montant de 11.886 milliers d'euros, ainsi qu'à des frais liés à l'augmentation de capital de décembre 2014 non décaissés au 31 décembre 2014 pour un montant de 1.308 milliers d'euros.

Les comptes bancaires courants concernent des comptes en euros et dollars US ouverts auprès de Neuflyze-OBC et du Crédit du Nord. Les placements sont essentiellement composés :



- Bons Moyen Terme Négociables (BMTN), disponibles à tout moment et présentant une faible volatilité et un risque très faible de changement de valeur en cas d'évolution des taux d'intérêt.
- des placements à terme de moins de 3 mois avec garantie du capital (comptes bancaires courants), acquis auprès des banques Neufilize-OBC et Crédit du Nord, permettant de dynamiser les performances et répondant aux définitions d'équivalents de trésorerie conformément aux dispositions d'IAS 7.6 et IAS 7.7.

## Note 9 : Capitaux propres

### 9.1. CAPITAL SOCIAL

#### 9.1.1. Politique de gestion du capital

Depuis sa création, le Groupe a financé sa croissance essentiellement au moyen de levées de fonds privées et publiques. Même si Onxeo poursuit une politique active d'accord et licences permettant des entrées de trésorerie précoces et significatives, les apports en fonds propres représentent une source importante de financement du Groupe et ce levier doit lui permettre de disposer d'un niveau de trésorerie suffisant pour financer sa croissance, notamment à court terme pendant les années où le Groupe ne génèrera pas encore de revenus permettant de couvrir ses dépenses de développement.

Afin de réduire la volatilité du titre, le Groupe dispose d'un contrat de liquidité avec un partenaire financier de premier plan.

Enfin, le Groupe entend fidéliser son personnel par des attributions régulières d'options de souscription d'actions ou d'actions gratuites.

#### 9.1.2. Evolution du capital social

Au 31 décembre 2015, le capital social s'élève à 10.138.020,75 euros, divisé en 40.552.083 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,25 € chacune, toutes de même catégories et entièrement libérées.

Au cours de l'exercice, le capital social a évolué comme suit :

		Nominal	Nb Actions	€
Actions entièrement libérées au 31/12/2014		0,25	40 544 204	10 136 051
Conseil d'administration du 22/01/2015	(1)	0,25	7 049	1 762,25
Conseil d'administration du 30/07/2015	(2)	0,25	830	207,50
<b>Actions entièrement libérées au 31/12/2015</b>		<b>0,25</b>	<b>40 552 083</b>	<b>10 138 020,75</b>

(1) Augmentation du capital résultant de l'exercice de 7.049 options de souscriptions d'actions constatée par le conseil d'administration du 22 janvier 2015. Cette opération a donné lieu à l'émission de 7.049 actions nouvelles ordinaires d'une valeur nominale de 0,25 euro chacune correspondant à une augmentation du capital social de 1.762,25 euros.

(2) Augmentation du capital résultant de l'exercice de 830 options de souscriptions d'actions constatée par le conseil d'administration du 30 juillet 2015. Cette opération a donné lieu à l'émission de 830 actions nouvelles ordinaires d'une valeur nominale de 0,25 euro chacune correspondant à une augmentation du capital social de 207,50 euros.

## 9.2. ACTIONS PROPRES

Conformément à la norme IAS 32 §33, les actions propres acquises dans le cadre du contrat de liquidité signé avec CM-CIC Securities ont été portées en déduction des capitaux propres, pour un montant de 157 milliers d'euros. Le mali sur rachat d'actions, d'un montant de 55 milliers d'euros au 31 décembre 2015, a été annulé du résultat en application de la norme.

## 9.3. RESERVES

Les réserves, d'un montant négatif de 131.628 milliers euros sont essentiellement constituées du report à nouveau débiteur à hauteur de 125.175 milliers d'euros.

## 9.4. PAIEMENTS EN ACTIONS

L'intégralité des informations concernant les plans de bons de souscription d'actions (BSA), options de souscription d'actions (SO) et actions gratuites (AGA) attribués par le Groupe est jointe en Note 17 de cette annexe.

La charge 2015 relative aux paiements en actions représente 385 milliers d'euros.

### 9.4.1. Bons de souscriptions d'actions (BSA)

La valorisation de ces BSA a été effectuée selon la méthode Black & Scholes, valeur confortée par la méthode binomiale/trinomiale afin de tenir compte des différentes dates d'exercice possibles.

Le conseil d'administration a procédé à deux attributions suivantes de bons de souscriptions d'actions (BSA 2015 et BSA 2015-2) aux administrateurs n'ayant pas la qualité de dirigeants ou de salariés de la société, comme suit :

	BSA 2015	BSA 2015 -2
Date d'attribution	04/03/2015	27/10/2015
Nombre de bons attribués	35 500	80 000
Nombre de bons souscrits	19 000	65 000
Vesting	04/03/2025	27/10/2025
Prix d'exercice (€)	6,26	3,61

La charge correspondante sur l'exercice est de 40 milliers d'euros.

### 9.4.2. Options de souscription d'actions (SO)

La valorisation de ces BSA a été effectuée selon la méthode Black & Scholes, valeur confortée par la méthode binomiale/trinomiale afin de tenir compte des différentes dates d'exercice possibles.

Le conseil d'administration du 27 octobre 2015 a procédé à deux attributions d'options de souscription d'actions, au profit des salariés (plan « SO salariés 2015 ») et des dirigeants (plan « SO dirigeants 2015 »).

	SO 2015
Date d'attribution	27/10/2015
Nombre d'options	350 000
Vesting	4 ans
Prix d'exercice (€)	6,42

La charge correspondante sur l'exercice est de 13 milliers d'euros.

Le conseil d'administration du 27 octobre 2015 a évalué l'atteinte des conditions de performance pour le plan SO Dirigeants 2014 et pour les membres du comité exécutif (faisant partie du plan SO salariés 2014) et a en conséquence décidé l'annulation de 6.875 SO Dirigeants 2014 et 13.750 SO salariés 2014.

Le Conseil d'administration du 22 janvier 2016 a constaté l'annulation de plein droit, du fait du départ de salariés, de 16.200 options SO 2010(1), 15.500 options SO 2011(1), 2.000 options SO 2011(2), 19.500 options SO 2012, 19.500 options SO 2013 et 12.000 SO 2014.

L'impact de ces annulations est une diminution de la charge totale de 62 milliers d'euros.

#### **9.4.3. Actions gratuites (AGA)**

Le conseil d'administration du 27 octobre 2015 a évalué l'atteinte des conditions de performance pour le plan AGA Dirigeants 2014 et pour les membres du comité exécutif (faisant partie du plan AGA SAL 2014) et a en conséquence décidé l'annulation de 4.440 AGA DIR 2014 et 5.550 AGA SAL 2014.

Le Conseil d'administration du 22 janvier 2016 a constaté l'annulation de plein droit, du fait du départ de salariés, de 3.150 AGA 2014.

L'impact de ces annulations est une diminution de la charge totale de 46 milliers d'euros.

### **Note 10 : Passifs non courants**

#### **10.1. IMPOT DIFFERE PASSIF**

Ce poste de 11.381 milliers d'euros est relatif aux actifs de recherche et développement acquis dans le cadre de la fusion.

#### **10.2. PROVISIONS**

En milliers €	31/12/2014	Dotations	Reprises		31/12/2015
			utilisées	non utilisées	
Engagements de retraite	555			66	489
Provision pour litiges et autres	0	230			230
<b>Total provision pour risques et charges non courantes</b>	<b>555</b>	<b>230</b>	<b>0</b>	<b>66</b>	<b>719</b>

#### **10.3. ENGAGEMENTS DE RETRAITE (IAS 19 REVISEE)**

La provision pour engagements de retraite s'élève à 489 milliers d'euros contre 555 milliers d'euros en 2014, soit une diminution du résultat de 111 milliers d'euros. L'écart actuariel de 44 milliers d'euros a été inscrit directement en réserves en application de la norme.

Les hypothèses actuarielles retenues ont été les suivantes :

	31/12/2015	31/12/2014
Convention Collective	CNN des Entreprises du Médicament	CNN des Entreprises du Médicament
Age de départ en retraite	Entre 65 et 67 ans, en application de la loi du 10 novembre 2010 portant réforme sur les retraites	Entre 65 et 67 ans, en application de la loi du 10 novembre 2010 portant réforme sur les retraites
Date de calcul	31/12/2015	31/12/2014
Table de mortalité	INSEE 2015	INSEE 2014
Taux d'actualisation	2,26% (taux AA Reuters)	1,81% (taux AA Reuters)
Taux de revalorisation des salaires	3%	3%
Taux de turn over	Par structure d'âge : - 0 % de 16 à 24 ans - 2,30 % de 25 à 34 ans - 8,05 % de 35 à 44 ans - 2,30 % de 45 à 54 ans - 0,57 % au-dessus de 55 ans	Par structure d'âge : - 0 % de 16 à 24 ans - 4,55 % de 25 à 34 ans - 4,55 % de 35 à 44 ans - 1,52 % de 45 à 54 ans - 1,01 % au-dessus de 55 ans
Taux de charges sociales	46% pour Onxeo FR	46% pour Onxeo FR

#### 10.4. PROVISIONS POUR LITIGES

Les provisions pour litige concernent des provisions avec d'anciens salariés ainsi qu'une provision relative à des intérêts non déductibles.

Comme au 31 décembre 2014, les risques éventuellement encourus dans le cadre des litiges en cours avec les sociétés Eurofins et SpePharm ne peuvent pas être évalués de manière fiable. La société estimant être dans son bon droit, aucune provision n'a été constituée au 31 décembre 2015.

- **Litige avec Eurofins à propos d'une technologie de mesure de la résistance du VIH**

Le Tribunal de Commerce de Paris a rendu ses conclusions concernant la procédure de litige entre Onxeo et les sociétés du Groupe Eurofins et ABL (« Advanced Biological Laboratories ») courant septembre 2015. Considérant qu'Onxeo avait manqué à son obligation contractuelle d'information envers Eurofins, et dans le même temps reconnaissant qu'Eurofins était redevable envers Onxeo d'un montant équivalent au prix de l'Option initialement prévue au contrat, le Tribunal de Commerce a annulé les créances et dettes respectives des deux sociétés. Aucune des parties n'a donc eu à verser à l'autre une somme en réparation. Aucune des parties n'ayant fait appel de cette décision, ce litige est considéré comme clos.

- **Litige avec SpeBio/SpePharm**

Comme au 31 décembre 2014, les risques éventuellement encourus dans le cadre du litige en cours avec les sociétés SpePharm et SpeBio ne peuvent pas être évalués de manière fiable. La société estimant être dans son bon droit, aucune provision n'a été constituée au 31 décembre 2015.

En date du 27 février 2009, Onxeo a rompu la collaboration avec SpePharm et a repris à la joint-venture SpeBio les droits de commercialisation du Loramyc® en Europe.

Onxeo a saisi la Cour Internationale d'Arbitrage de la Chambre de Commerce Internationale à l'encontre des sociétés SpePharm et SpeBio pour obtenir réparation du préjudice subi en raison des violations contractuelles commises par ces sociétés au titre du partenariat qui avait été convenu pour le lancement commercial du Loramyc®. Cette procédure s'inscrit dans la continuité de l'assignation qui avait été délivrée par Onxeo à SpeBio devant le Tribunal de Commerce de Paris le 27 février 2009 et qui n'a pas été placée par Onxeo. La société SpeBio a elle-même placé cette assignation au greffe du Tribunal de commerce alors qu'elle n'ignorait pas la saisine du Tribunal arbitral par Onxeo.

A titre reconventionnel, SpePharm devant le Tribunal arbitral et SpeBio devant le Tribunal de commerce ont présenté des demandes de dommages et intérêts.

Dans une sentence arbitrale partielle sur la seule question de sa compétence le Tribunal Arbitral a reconnu sa compétence au titre du seul contrat-cadre et à l'encontre de SpePharm uniquement.

SpePharm a souhaité que la procédure arbitrale soit suspendue dans l'attente de la décision du Tribunal de commerce sur le fond du litige entre Onxeo et SpeBio. Cette procédure arbitrale est suspendue mais toujours en cours.

La procédure est aujourd'hui en cours au Tribunal de commerce de Paris.

Onxeo maintient sa position de rassembler le litige afin de faire juger SpeBio et Spepharm devant une même juridiction et a, dans cette perspective, en septembre 2015, assigné Spepharm en intervention forcée sur un fondement délictuel. Onxeo demande naturellement aujourd'hui la jonction des deux affaires. »

## **10.5. AUTRES DETTES NON COURANTES**

Ce poste comprend pour l'essentiel :

- Une avance BPI France versée dans le cadre du programme Livatag (consortium NICE), remboursable en cas de succès commercial. Un montant de 876 milliers d'euros a été encaissé au cours de l'exercice en contrepartie du franchissement d'étapes clés contractuelles au niveau du développement clinique et industriel du produit et le solde de l'avance au 31 décembre 2015 est de 4.427 milliers d'euros dont 882 milliers d'euros restant à recevoir au cours des prochaines années selon l'échéancier de financement prévu au contrat.
- Des revenus différés à plus d'un an correspondent aux revenus de licences du partenaire Sosei (Japon) sur Loramyc® pour un montant de 18 milliers d'euros (étalement en chiffre d'affaires du montant reçu à la signature de l'accord).

## **Note 11 : Passifs courants**

### **11.1. EMPRUNTS ET DETTES FINANCIERES A COURT TERME**

Ce poste comprenait essentiellement l'avance en compte courant de Financière de la Montagne pour un montant de 1.552 milliers d'euros au 31/12/2014. Cette avance a été intégralement remboursée au cours de l'exercice.

### **11.2. FOURNISSEURS ET COMPTES RATTACHES**

Aucune actualisation n'a été pratiquée dans la mesure où les dettes fournisseurs ne présentent pas d'antériorité supérieure à 1 an.

En milliers €	31/12/2015	31/12/2014
Fournisseurs et comptes rattachés	6 362	6 676

Les dettes fournisseurs en 2014 comprenaient des dettes liées à l'augmentation de capital de décembre 2014 pour un montant pour 1, 3 millions, en dehors de cet élément non récurrent, les dettes courantes liées à l'activité augmentent de 1 millions d'euros principalement dû à des dépenses cliniques et pharmaceutiques liés au programme de R&D.

### **11.3. AUTRES PASSIFS**

En milliers €	31/12/2015	31/12/2014
Dettes sociales	2 177	3 665
Dettes fiscales	1 637	119
Autres dettes	362	829
<b>Total</b>	<b>4 175</b>	<b>4 614</b>

Les dettes fiscales augmentent de manière significative en raison de la comptabilisation d'une retenue à la source pour un montant de 1.379 milliers d'euros dont le remboursement sera demandé sur l'exercice 2016.

Les autres dettes au 31 décembre 2015 comprennent essentiellement des revenus de licence différés à moins d'un an à hauteur de 108 milliers d'euros. Ces revenus de licence sont étalés en fonction d'une date estimée d'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Le montant des revenus de licence différés à moins d'un an repris en résultat 2015 et comptabilisés en chiffre d'affaires est détaillé ci-dessous :

En milliers €	Solde au 31/12/2014	Augmentation	Transfert de poste (1)	Reprise au résultat	Solde au 31/12/2015
Novamed	83		2	67	18
Sosci	448			358	90
Daewong	74			74	0
<b>Total</b>	<b>604</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>499</b>	<b>108</b>

## Note 12 : Instruments financiers

La valeur comptable des instruments financiers par catégorie en application d'IAS 39 se détaille de la manière suivante :

En milliers €	Catégorie en application de IAS 39	Net au 31/12/2014	Net au 31/12/2015	Montants du bilan selon IAS 39			Juste valeur selon IFRS7
				Coût amorti	Juste valeur en capitaux propres	Juste valeur en résultat	
Prêts	P&C	0	0	0	0	0	0
Dérivés à la juste valeur	AJVPR	0	0	0	0	0	0
Clients et créances rattachées	P&C	885	1 036	1 036	0	0	1 036
Autres créances	P&C	5 936	6 762	6 762	0	0	6 762
Dépôts de garantie	P&C	210	201	201	0	0	201
Autres actifs disponibles à la vente	ADV	196	106	0	0	106	0
Trésorerie et équivalents	AJVPR	42 923	33 793	28 486	0	5 307	33 793
<b>Total Actifs</b>		<b>50 149</b>	<b>41 897</b>	<b>36 485</b>	<b>0</b>	<b>5 412</b>	<b>41 791</b>
Emprunts obligataires	DACA	0	0	0	0	0	0
Emprunts dettes / Ets de crédit	DACA	1 777	69	69	0	0	69
Dérivés à la juste valeur	PJVPR	0	0	0	0	0	0
Avances BPI	DACA	2 527	3 545	3 545	0	0	3 545
Dettes fournisseurs	DACA	5 409	6 362	6 362	0	0	6 362
Autres dettes/ autres passifs	DACA	3 144	4 362	4 362	0	0	4 362
<b>Total Passifs</b>		<b>12 857</b>	<b>14 337</b>	<b>14 337</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>14 337</b>

Ventilation des actifs et passifs financiers à la juste valeur :

Le tableau ci-après présente les instruments financiers à la juste valeur répartis par niveau :

- Niveau 1 : instruments financiers cotés sur un marché actif

- Niveau 2 : instruments financiers dont la juste valeur est évaluée par des comparaisons avec des transactions de marchés observables sur des instruments similaires ou basée sur une méthode d'évaluation dont les variables incluent seulement des données de marchés observables
- Niveau 3 : instruments financiers dont la juste valeur est déterminée intégralement ou en partie à l'aide d'une méthode d'évaluation basée sur une estimation non fondée sur des prix de transactions de marché sur des instruments similaires.

En milliers €	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Dérivés à la juste valeur par résultat			
Dérivés à la juste valeur par les capitaux propres	0	0	0
Actifs financiers disponibles à la vente	0	106	0
Titres monétaires disponibles à la vente	0	5 307	0
<b>Total Actifs financiers</b>	<b>0</b>	<b>5 412</b>	<b>0</b>
Dérivés à la juste valeur par le résultat	0	0	0
Dérivés à la juste valeur par les capitaux propres	0	0	0
<b>Total Passifs financiers</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

## Note 13 : Produits et charges opérationnels

### 13.1. CHIFFRE D'AFFAIRES

En milliers €	31/12/2015	31/12/2014
Chiffre d'affaires <b>récurrent</b> provenant des accords de licence	2 733	1 625
Chiffre d'affaires <b>non récurrent</b> provenant des accords de licence	749	20 455
Autre chiffre d'affaires	0	1
<b>Total chiffre d'affaires</b>	<b>3 481</b>	<b>22 081</b>

Le chiffre d'affaires récurrent provient des ventes de produits et royalties sur ventes liées aux accords de licence mis en place par la Société. L'augmentation par rapport à 2014 s'explique par le déploiement des ventes de Beleodaq® et de Sitavig® aux Etats-Unis, respectivement par Spectrum Pharmaceuticals et Innocutis/Cipher ainsi que par le démarrage de la commercialisation d'Oravig® par le nouveau partenaire américain Dara/Midatech.

Le chiffre d'affaires non récurrent provenant des accords de licence comprend une quote-part des montants reçus au cours des années précédentes, à la signature de ces accords, étalés dans le temps conformément à la norme IAS 18 (voir ci-dessus §10.5). Pour rappel en 2014, ce poste représentait pour l'essentiel le paiement à la signature de l'accord avec Innocutis d'un montant de 2 millions de dollars (1,5 millions d'euros) ainsi que le versement par Spectrum Pharmaceuticals d'un montant de 25 millions de dollars (20 millions d'euros) en conséquence de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché de Beleodaq® aux Etats-Unis.

Conformément à la norme IFRS 8.32 et 33, le tableau ci-dessous précise l'origine du chiffre d'affaires en termes de zone géographique ainsi que par rapport aux deux portefeuilles de produits de la société :

Répartition du chiffre d'affaires	31/12/2015	31/12/2014
Produits orphelins en Oncologie	3 046	19 094
Autres Produits	436	2 987
<b>Total</b>	<b>3 481</b>	<b>22 081</b>
Europe	846	560
Reste du monde	2 636	21 520
<b>Total</b>	<b>3 481</b>	<b>22 081</b>

### 13.2. CHARGES DE PERSONNEL

Les charges de personnel se décomposent comme suit :

En milliers €	31/12/2015	31/12/2014
Salaires	5 233	5 228
Charges	2 068	2 356
Avantages au personnel (IFRS 2)	385	766
Crédit Impôt Recherche Imputé	-749	-603
Subventions d'exploitation Imputées	-51	-631
<b>Total charges de personnel</b>	<b>6 887</b>	<b>7 116</b>
<b>Effectif au 31/12/2015</b>	<b>53</b>	<b>55</b>

### 13.3. CHARGES EXTERNES

Les charges externes sont composées des postes suivants :

En milliers €	31/12/2015	31/12/2014
Frais de R&D	12 676	9 613
Subventions d'exploitation Imputées	-9	-1 300
Crédit Impôt Recherche Imputé	-3 014	-1 423
Frais généraux et administratifs	6 541	6 674
<b>Total</b>	<b>16 194</b>	<b>13 563</b>

L'augmentation des frais de R&D s'explique par le déploiement et l'internationalisation des programmes cliniques de Livatag®.

### 13.4. DOTATIONS AUX AMORTISSEMENTS

Comme expliqué à la note 6, une dotation aux amortissements d'une partie des programmes de recherche et développement acquis dans le cadre de la fusion a été comptabilisée pour un montant de 1.600 milliers d'euros.

### 13.5. AUTRES PRODUITS ET CHARGES OPERATIONNELS

Ce poste d'un montant de 4.861 milliers d'euros au 31 décembre 2014 représentait les dépenses relatives aux prestations de conseil juridique et financier engagées pour l'opération de fusion par Onxeo.



## Note 14 : résultat financier

En milliers €	Cash	Non Cash	31/12/2015	31/12/2014
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	1 793	12	1 805	2 995
Coût de l'endettement financier brut	-943	-262	-1 205	-3 005
<b>Coût de l'endettement financier net</b>	<b>851</b>	<b>-250</b>	<b>600</b>	<b>-10</b>
Autres produits et charges financiers	0	2	2	15
<b>Résultat financier</b>	<b>851</b>	<b>-249</b>	<b>602</b>	<b>5</b>

Les produits de trésorerie correspondent essentiellement à un gain de change, d'un montant de 1.580 milliers d'euros, ainsi qu'aux intérêts des placements à court terme.

Les charges financières comprennent pour l'essentiel des pertes de change pour 841 milliers d'euros, les intérêts relatifs à l'avance en compte-courant de Financière de la Montagne pour 137 milliers d'euros ainsi que des charges d'intérêts relative à l'avance remboursable calculées sur le taux d'intérêt effectif selon la norme IAS 39.

## Note 15 : Impôt

Une reprise d'impôt différé passif de 2.424 milliers d'euros relatif aux actifs de recherche et développement acquis dans le cadre de la fusion a été constatée en 2015.

Une charge d'impôt de 94 milliers d'euros correspondant à un ajustement de l'impôt sur les sociétés a été constatée au titre de 2014 payable au Danemark sur le résultat taxable de l'établissement stable danois Onxeo DK.

Au 31 décembre 2015, Le groupe Onxeo dispose de déficits fiscaux français reportables à hauteur de 182 millions d'euros, dont 148 millions d'euros au titre de l'intégration fiscale comprenant les Laboratoires BioAlliance Pharma. Aucun impôt différé actif n'a été constaté dans la mesure où la société n'est pas en mesure de pouvoir récupérer à court terme cet actif d'impôt.

## Note 16 : Résultat par action

### 16.1. RESULTAT NET PAR ACTION

En milliers €	31/12/2015	31/12/2014
Résultat net attribuable aux porteurs de capitaux ordinaires	-19 409	-7 699
Nombre d'actions ordinaires	40 544 204	40 544 204
Nombre d'actions propres	36 774	20 908
<b>Résultat net par action</b>	<b>(0,48)</b>	<b>(0,19)</b>

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat attribuable aux porteurs d'actions ordinaires (le numérateur) par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation (le dénominateur) au cours de la période.

### 16.2. RESULTAT DILUE PAR ACTION

En milliers €	31/12/2015	31/12/2014
Résultat net attribuable aux porteurs de capitaux ordinaires	-19 409	-7 699
Nombre d'actions ordinaires	40 544 204	40 544 204
Effet de la dilution (1)	-	-
Nombre d'actions ajusté pour le résultat net dilué	40 544 204	40 544 204
<b>Résultat net dilué</b>	<b>(0,48)</b>	<b>(0,19)</b>

(1) en tenant compte de la conversion en actions de la totalité des BSA BSCE et options de souscription attribués à la date de clôture, 1 911 707 actions supplémentaires seraient créées, l'impact de la dilution n'est pas présenté car relatif en raison d'un résultat négatif

Pour calculer le résultat dilué par action, le nombre moyen d'actions en circulation est ajusté afin de tenir compte de la conversion de toutes les actions ordinaires potentiellement dilutives, notamment des options de souscriptions d'actions et des attributions d'actions gratuites en période d'acquisition.

L'effet dilutif est calculé selon la méthode du « rachat d'actions ». Le nombre ainsi calculé vient s'ajouter au nombre moyen d'actions en circulation et constitue le dénominateur. Pour le calcul du résultat dilué le résultat attribuable aux actionnaires ordinaires de Onxeo est ajusté de :

- tout dividende ou autre élément au titre des actions ordinaires potentielles dilutives qui a été déduit pour obtenir le résultat attribuable aux porteurs d'actions ordinaires
- des intérêts comptabilisés au cours de la période au titre des actions ordinaires potentielles dilutives
- de tout changement dans les produits et charges qui résulterait de la conversion des actions ordinaires potentielles dilutives.

## Note 17 : Engagements hors bilan

### 17.1. ENGAGEMENTS HORS BILAN LIES AUX ACTIVITES OPERATIONNELLES DE LA SOCIETE

#### 17.1.1. CONTRATS DE LOCATION SIMPLE (IAS 17)

La société a conclu des contrats de locations immobilières correspondant à son siège social situé 49 boulevard du Général Martial Valin, Paris 15° et le siège de son établissement au Danemark ainsi qu'un contrat concernant la location de véhicules de sociétés. La charge future minimum est la suivante :

< 1 an	entre 1 et 5 ans	> 5 ans
887	61	0

### 17.2. ENGAGEMENTS HORS BILAN LIES AU FINANCEMENT DE LA SOCIETE

#### 17.2.1. Avances remboursables

En cas de succès du projet, l'avance fera l'objet d'un remboursement prenant en compte les prévisions d'exploitation des produits issus du projet, remboursement égal à 3 % du chiffre d'affaires sur une durée qui n'excédera pas 15 ans. En cas d'échec, les avances justifiées, dues et versées demeureront acquises.

### 17.3. AUTRES ENGAGEMENTS LIES AUX SOCIETES DU PERIMETRE DE CONSOLIDATION

Néant

## Note 18 : Bilan des BSA/BCE/SO au 31 Décembre 2015

### Récapitulatif des bons de souscription d'actions au 31 décembre 2015

Type	Date d'autorisation	BSA autorisés	Date d'attribution	BSA attribués	Bénéficiaires	BSA en circulation au 31/12/15 ajustés (1)	BSA exerçables au 31/12/15 ajustés (1)	Prix de souscription par action en euros ajusté (1)	Date d'expiration
<b>BSA 2011</b>	29 juin 2011 Résolution 18	100 000	21/09/2011	70 000	Membres du CA non salariés et non dirigeants	41 864	41 864	3,63	21/09/2017
<b>BSA 2012</b>	31 mai 2012 Résolution 15	100 000	13/09/2012	85 000	Membres du CA non salariés et non dirigeants	41 857	41 857	3,75	13/09/2018
<b>BSA 2013</b>	26 juin 2013 Résolution 17	100 000	19/09/2013	85 000	Membres du CA non salariés et non dirigeants	88 490	88 490	3,85	19/09/2023
<b>BSA 2014</b>	30 juin 2014 Résolution 19	314 800	22/09/2014	107 500	Membres du CA non salariés et non dirigeants	85 886	57 257	6,17	22/09/2024
			04/03/2015	35 500		19 000	6 333	6,26	04/03/2025
<b>BSA 2015</b>	20 mai 2015 Résolution 18	405 000	27/10/2015	80 000	Membres du CA non salariés et non dirigeants	65 000	0	3,61	27/10/2025
<b>TOTAL</b>						<b>342 097</b>	<b>235 801</b>		

( 1) Ajustement du nombre et du prix de souscription des bons suite aux augmentations de capital de juillet 2011, juillet 2013 et décembre 2014, conformément à l'article L.228-99 du code de commerce (CA du 28 juillet 2011, du 14 novembre 2013 et du 22 janvier 2015)

## Récapitulatif des options de souscription d'actions au 31 décembre 2015

Désignation du Plan	Date d'autorisation	Nombre d'options autorisées	Date d'attribution	Nombre d'options attribuées	Bénéficiaires	Options en circulation au 31/12/15 ajustées (1)	Options exerçables au 31/12/15 ajustées (1)	Prix de souscription par action en euros ajusté (1)	Date d'expiration
SO Salariés 2010 (1)	22/04/2010 Résolutions 20 et 21	150 500	25/08/2010	120 800	salariés	51 721	51 721	5,28	25/08/2020
SO Salariés 2010 (2)			16/12/2010	16 000	salariés	17 491	17 491	5,23	16/12/2020
SO Dirigeants 2010		25 000	25 000	dirigeants	10 791	10 791	5,28	25/08/2020	
<b>TOTAL SO 2010</b>		<b>175 500</b>		<b>161 800</b>		<b>80 003</b>	<b>80 003</b>		
SO Salariés 2011 (1)	29/06/2011 Résolutions 16 et 17	300 000	21/09/2011	218 500	salariés	145 575	145 575	3,63	21/09/2021
SO Salariés 2011 (2)			26/01/2012	4 000	salariés	1 570	1 570	3,63	26/01/2022
SO Dirigeants 2011		210 000	210 000	dirigeants	219 782	219 782	3,63	21/09/2021	
<b>TOTAL SO 2011</b>		<b>510 000</b>		<b>432 500</b>		<b>366 927</b>	<b>366 927</b>		
SO Salariés 2012	31/05/2012 Résolutions 13 et 14	333 000	13/09/2012	268 000	salariés	214 096	173 665	3,75	13/09/2022
SO Dirigeants 2012		110 000	13/09/2012	110 000	dirigeants	103 597	89 470	3,75	13/09/2022
<b>TOTAL SO 2012</b>		<b>443 000</b>		<b>378 000</b>		<b>317 693</b>	<b>263 135</b>		
SO Salariés 2013	26/06/2013 Résolution 15	283 000	19/09/2013	195 500	salariés	160 939	80 502	3,85	19/09/2023
<b>TOTAL SO 2013</b>		<b>283 000</b>		<b>195 500</b>		<b>160 939</b>	<b>80 502</b>		
SO Salariés 2014	30/06/2014 Résolution 17	314 800	22/09/2014	138 700	salariés	118 178	29 528	6,17	22/09/2024
SO Dirigeants 2014			22/09/2014	40 000	dirigeants	34 487	20 334	6,17	22/09/2024
<b>TOTAL SO 2014</b>		<b>314 800</b>		<b>178 700</b>		<b>152 665</b>	<b>49 862</b>		
SO Salariés 2015	20/05/2015 Résolution 16	405 000	27/10/2015	290 000	salariés	290 000	0	3,61	27/10/2025
SO Dirigeants 2015			27/10/2015	60 000	dirigeants	60 000	0	3,61	27/10/2025
<b>TOTAL SO 2015</b>		<b>405 000</b>		<b>350 000</b>		<b>350 000</b>	<b>0</b>		
<b>TOTAL SO</b>						<b>1 428 227</b>	<b>840 429</b>		

( 1) Ajustement du nombre et du prix de souscription des options suite aux augmentations de capital de juillet 2011, juillet 2013 et décembre 2014, conformément à l'article L.228-99 du code de commerce (CA du 28 juillet 2011, du 14 novembre 2013 et du 22 janvier 2015)

## Récapitulatif des droits à actions gratuites au 31 décembre 2015

Désignation du Plan	Date d'autorisation	Nombre d'actions gratuites autorisées	Date d'attribution	Nombre d'actions attribuées	Bénéficiaires	Droits à actions gratuites en circulation au 31/12/15 ajustés (1)	Actions définitivement acquises au 31/12/15 ajustés (1)
AGA Salariés 2014	30/06/2014 Résolution 18	314 800	22/09/2014	72 000	salariés	66 180	52 885
AGA Dirigeants 2014			22/09/2014	76 500	dirigeants	75 203	71 177
<b>TOTAL SO 2014</b>		<b>314 800</b>		<b>148 500</b>		<b>141 383</b>	<b>124 062</b>
<b>TOTAL SO</b>						<b>141 383</b>	<b>124 062</b>

( 1) Ajustement du nombre et du prix de souscription des options suite aux augmentations de capital de juillet 2011, juillet 2013 et décembre 2014, conformément à l'article L.228-99 du code de commerce (CA du 28 juillet 2011, du 14 novembre 2013 et du 22 janvier 2015)

**Note 19 : Rémunérations des mandataires sociaux**

Le tableau ci-dessous récapitule les rémunérations comptabilisées au 31 décembre 2015 pour Judith Greciet (Directeur général), mandataire social non salarié ainsi que pour les membres du Conseil d'administration non salariés.

En milliers €	31/12/2015	31/12/2014
<b>Dirigeants et mandataires</b>		
Avantages à court terme (fixe/variable/except.)	502	785
Avantages postérieurs à l'emploi	76	96
Avantages à long terme	0	0
Paiements fondés sur des actions	218	462
Avantages en nature	7	7
Indemnités de rupture de contrat de travail	311	0
Jetons de présence	125	162
Honoraires (convention règlementée)	24	24
<b>Total</b>	<b>1 262</b>	<b>1 535</b>

Onxeo a mis en place un mode de rémunération de ses administrateurs au moyen de jetons de présence. L'assemblée générale du 30 juin 2014 a fixé le montant des jetons de présence à répartir entre les membres du Conseil d'administration pour l'exercice en cours à 200.000 euros.

Le montant des indemnités retraites des mandataires sociaux s'élève à 76.406 euros.

**Note 20 : Parties liées**

Par référence au paragraphe 9 d'IAS 24, les parties liées à Onxeo SA sont :

- Financière de la Montagne qui, en sa qualité de principal actionnaire de la société avec 13,96% du capital et de membre du conseil d'administration, est considérée comme exerçant une influence notable sur la société.

Les transactions avec Financière de la Montagne sont : la convention de prêt de 10 millions d'euros consenti à la société le 18 juillet 2014 et l'augmentation de capital par compensation de créances de 11,1 millions d'euros de décembre 2014, dont le terme a été atteint le 31 juillet 2015. La charge financière liée à ce prêt est de 137 135 euros.

- Le président du Conseil d'administration, en tant que l'un des principaux dirigeants présentant les états financiers.

Les transactions avec le président du Conseil d'administration sont pour l'essentiel des dépenses d'honoraires et frais concernant le contrat de consulting de la société P JL Conseils autorisé par le Conseil d'administration en date du 17 juillet 2013 pour un montant de 24 000 euros.

**Note 21 : transactions intra groupe**

Les transactions intervenues entre la société mère et les autres sociétés du groupe sont résumées en valeurs brutes dans le tableau suivant :

En milliers €	31/12/2015	31/12/2014
<b>Actif</b>	28 225	25 479
<b>Passif</b>	4 689	2 841
<b>Produits</b>	100	589
<b>Charges</b>	172	65

Le montant de l'actif correspond principalement au compte courant de la filiale Topotarget Switzerland.

### Note 22 : honoraires commissaires aux comptes

Les honoraires des Commissaires aux comptes d'Onxeo pris en charge par la société en 2015 et 2014 sont les suivants :

En milliers €	Grant Thornton				Ernst & Young			
	Montant		%		Montant		%	
	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014
Audit, Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes en normes françaises et IFRS								
Emetteur	73	65	88%	42%	94	72	100%	35%
Filiale intégrée globalement	9	3	10%	2%			0%	0%
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du C. aux comptes	2	89	2%	57%		130	0%	65%
<b>Sous-total</b>	<b>84</b>	<b>156</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>94</b>	<b>202</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
Autres prestations rendues par les réseaux aux filiales intégrées globalement								
<b>Sous-total</b>								
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>156</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>94</b>	<b>202</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

## **6.2 Rapports des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés**

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2015, sur :

- le contrôle des comptes consolidés de la société Onxeo, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- la vérification spécifique prévue par la loi.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

### **I. Opinion sur les comptes consolidés**

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes consolidés. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.



## II. Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

- Le paragraphe 3.5 « Immobilisations incorporelles » de la note 3 « Principes, règles et méthodes comptables » de l'annexe des comptes consolidés expose les règles et les méthodes comptables relatives à la valorisation des écarts d'acquisition et des immobilisations incorporelles de recherche et développement. Nos travaux ont consisté à examiner les modalités de mise en œuvre des tests de dépréciation de ces actifs telles qu'exposées dans la note 6 « Immobilisations incorporelles » de l'annexe des comptes consolidés, à apprécier les données et les hypothèses sur lesquelles se fondent les prévisions de flux de trésorerie futurs actualisés, ainsi qu'à revoir les calculs effectués par votre groupe. Dans le cadre de nos appréciations, nous avons vérifié le caractère raisonnable de ces estimations et le caractère approprié des informations fournies dans les notes de l'annexe des comptes consolidés.
- Le paragraphe 3.14 « Chiffre d'affaires » de la note 3 « Principes, règles et méthodes comptables » de l'annexe des comptes consolidés expose les règles et les méthodes comptables relatives à la reconnaissance du revenu et notamment la méthode retenue pour comptabiliser les paiements dûs à la signature des accords de licence. Nous nous sommes assurés du caractère approprié de cette méthode et en avons vérifié la correcte mise en œuvre. Nos travaux ont notamment consisté à vérifier le caractère raisonnable des estimations et des hypothèses sur lesquelles se fonde la reconnaissance des revenus se rapportant à ces accords.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes consolidés, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

## III. Vérification spécifique

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au groupe, données dans le rapport de gestion.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Paris et Paris-La Défense, le 15 mars 2016

Les Commissaires aux Comptes

GRANT THORNTON  
*Membre français de Grant Thornton  
International*

ERNST & YOUNG Audit

Jean-Pierre Colle

Béatrice Delaunay

## 6.3 Comptes annuels

### Bilan Actif

Rubriques	Brut	Amortissement / Dépréciation	Net 2015	Net 2014
<b>CAPITAL SOUSCRIT NON APPELE</b>				
<b>IMMOBILISATIONS INCORPORELLES</b>				
Frais d'établissement				
Frais de développement	61 830 000	2 240 000	59 590 000	67 900 000
Concessions, brevets et droits similaires	178 293	176 164	2 130	2 085
Fonds commercial	4 449 952		4 449 952	4 449 952
Autres immobilisations incorporelles	564 461	558 060	6 401	19 700
Avances et acomptes sur immo. incorporelles				
<b>Total immobilisations incorporelles</b>	<b>67 022 707</b>	<b>2 974 224</b>	<b>64 048 483</b>	<b>72 371 737</b>
<b>IMMOBILISATIONS CORPORELLES</b>				
Terrains				
Constructions				
Installations techniques, mat. et outillage industriels	821 844	801 583	20 261	48 622
Autres immobilisations corporelles	5 907 500	5 295 887	611 613	679 543
Immobilisations en cours	226 740		226 740	
Avances et acomptes				
<b>Total immobilisations corporelles</b>	<b>6 956 084</b>	<b>6 097 470</b>	<b>858 614</b>	<b>728 165</b>
<b>IMMOBILISATIONS FINANCIERES</b>				
Participations évaluées par mise en équivalence				
Autres participations	86 284 012	76 038 630	10 245 383	6 764 375
Créances rattachées à des participations				
Autres titres immobilisés	157 057		157 057	122 040
Prêts				
Autres immobilisations financières	307 939		307 939	411 728
<b>Total immobilisations financières</b>	<b>86 749 009</b>	<b>76 038 630</b>	<b>10 710 379</b>	<b>7 298 143</b>
<b>ACTIF IMMOBILISE</b>	<b>160 727 799</b>	<b>85 110 323</b>	<b>75 617 476</b>	<b>80 398 045</b>
<b>STOCKS</b>				
Matières premières, approvisionnements				
En cours de production de biens				
En cours de production de services				
Produits intermédiaires et finis				
Marchandises	106 198		106 198	65 171
<b>Total des stocks</b>	<b>106 198</b>		<b>106 198</b>	<b>65 171</b>
<b>CREANCES</b>				
Avances et acomptes versés sur commandes				
Clients et comptes rattachés	2 138 852	957 623	1 181 229	895 517
Autres créances	35 128 936	25 407 851	9 721 085	5 333 717
Capital souscrit et appelé, non versé				
<b>Total des créances</b>	<b>37 267 788</b>	<b>26 365 474</b>	<b>10 902 314</b>	<b>6 229 234</b>
<b>DISPONIBILITES ET DIVERS</b>				
Valeurs mobilières dont actions propres :	5 306 681		5 306 681	
Disponibilités	28 225 576		28 225 576	56 829 563
Charges constatées d'avance	629 203		629 203	694 996
<b>Total disponibilités et divers</b>	<b>34 161 459</b>		<b>34 161 459</b>	<b>57 524 558</b>
<b>ACTIF CIRCULANT</b>	<b>71 535 445</b>	<b>26 365 474</b>	<b>45 169 971</b>	<b>63 818 963</b>
Frais d'émission d'emprunt à étaler				
Primes de remboursement des obligations				
Ecart de conversion actif	281 027		281 027	85 454
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>232 544 271</b>	<b>111 475 797</b>	<b>121 068 474</b>	<b>144 302 462</b>

## Bilan Passif

Rubriques		Net 2015	Net 2014
<b>SITUATION NETTE</b>			
Capital social ou individuel	Dont versé :	10 138 021	
		10 138 021	10 136 051
Primes d'émission, de fusion, d'apport, ...		230 554 853	230 441 383
Écarts de réévaluation			
Réserve légale			
Réserves statutaires ou contractuelles			
Réserves réglementées			
Autres réserves		37 125	37 125
Report à nouveau		(116 381 346)	(124 903 104)
<b>RÉSULTAT DE L'EXERCICE (bénéfice ou perte)</b>		<b>(25 163 280)</b>	<b>8 521 759</b>
Total situation nette		<b>99 185 373</b>	<b>124 233 214</b>
Subventions d'investissement		79 520	116 219
Provisions réglementées			
<b>CAPITAUX PROPRES</b>		<b>99 264 892</b>	<b>124 349 433</b>
Produits des émissions de titres participatifs			
Avances conditionnées		4 426 567	3 655 910
<b>AUTRES FONDS PROPRES</b>		<b>4 426 567</b>	<b>3 655 910</b>
Provisions pour risques		594 807	89 660
Provisions pour charges			
<b>PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES</b>		<b>594 807</b>	<b>89 660</b>
<b>DETTES FINANCIERES</b>			
Emprunts obligataires convertibles			
Autres emprunts obligataires			
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		8 791	10 308
Emprunts et dettes financières divers		204 663	1 753 532
Total dettes financières		<b>213 454</b>	<b>1 763 840</b>
<b>DETTES D'EXPLOITATION</b>			
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		49 200	
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		6 309 953	6 674 641
Dettes fiscales et sociales		2 415 902	3 881 648
Total dettes d'exploitation		<b>8 775 056</b>	<b>10 556 289</b>
<b>DETTES DIVERSES</b>			
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		116 450	
Autres dettes		4 672 513	2 819 755
Total dettes diverses		<b>4 788 963</b>	<b>2 819 755</b>
<b>COMPTES DE REGULARISATION</b>			
Produits constatés d'avance		343 346	850 027
<b>DETTES</b>		<b>14 120 819</b>	<b>15 989 911</b>
Ecart de conversion passif		2 661 389	217 549
<b>TOTAL GENERAL</b>		<b>121 068 474</b>	<b>144 302 462</b>

## Compte de résultat (partie 1)

Rubriques	France	Export	Net 2015	Net 2014
Vente de marchandises		435 537	435 537	173 201
Production vendue de biens				
Production vendue de services		374 805	374 805	283 572
<b>CHIFFRES D'AFFAIRES NETS</b>		<b>810 343</b>	<b>810 343</b>	<b>456 774</b>
Production stockée				
Production immobilisée				
Subventions d'exploitation			59 586	1 930 519
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges			63 794	13 521 846
Redevances de licences et autres produits			2 898 437	31 668 407
<b>TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION</b>			<b>3 832 159</b>	<b>47 577 545</b>
<b>CHARGES EXTERNES</b>				
Achat de marchandises (y compris droits de douane)			298 028	216 866
Variation de stock (marchandises)			(41 027)	(62 026)
Achat de matières premières et autres approvisionnements (y compris droits de douane)			80 010	92 616
Variation de stock (matières premières et approvisionnements)				
Autres achats et charges externes			19 106 108	28 362 010
<b>Total charges externes</b>			<b>19 443 119</b>	<b>28 609 466</b>
<b>IMPOTS, TAXES ET ASSIMILES</b>			<b>293 454</b>	<b>564 398</b>
<b>CHARGES DE PERSONNEL</b>				
Salaires et traitements			5 447 799	8 023 027
Charges sociales			2 063 410	2 392 857
<b>Total charges de personnel</b>			<b>7 511 210</b>	<b>10 415 884</b>
<b>DOTATIONS D'EXPLOITATION</b>				
Dotations aux amortissements sur immobilisations			1 712 880	1 157 634
Dotations aux provisions sur immobilisations				
Dotations aux provisions sur actif circulant			29 260	1 560 483
Dotations aux provisions pour risques et charges				
<b>Total dotations d'exploitation</b>			<b>1 742 140</b>	<b>2 718 116</b>
<b>AUTRES CHARGES D'EXPLOITATION</b>			<b>241 032</b>	<b>314 477</b>
<b>TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION</b>			<b>29 230 955</b>	<b>42 622 341</b>
<b>RESULTAT D'EXPLOITATION</b>			<b>(25 398 796)</b>	<b>4 955 204</b>

## Compte de résultat (partie 2)

Rubriques	Net 2015	Net 2014
<b>RESULTAT D'EXPLOITATION</b>	<b>(25 398 796)</b>	<b>4 955 204</b>
<b>OPERATIONS EN COMMUN</b>		
Bénéfice attribué ou perte transférée		
Perte supportée ou bénéfice transféré		
<b>PRODUITS FINANCIERS</b>		
Produits financiers de participations	99 718	1 074 654
Produits des autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé	234 555	65 972
Autres intérêts et produits assimilés	27 274	158 658
Reprises sur provisions et transferts de charges	74 395	3 106 844
Différences positives de change	1 571 397	3 733 798
Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement		1 041
<b>TOTAL DES PRODUITS FINANCIERS</b>	<b>2 007 339</b>	<b>8 140 968</b>
<b>CHARGES FINANCIERES</b>		
Dotations financières aux amortissements et provisions	3 687 720	201 086
Intérêts et charges assimilées	572 234	2 881 672
Différences négatives de change	733 065	720 062
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		
<b>TOTAL DES CHARGES FINANCIERES</b>	<b>4 993 019</b>	<b>3 802 820</b>
<b>RESULTAT FINANCIER</b>	<b>(2 985 679)</b>	<b>4 338 147</b>
<b>RESULTAT COURANT</b>	<b>(28 384 475)</b>	<b>9 293 351</b>
<b>PRODUITS EXCEPTIONNELS</b>		
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	250	261 469
Produits exceptionnels sur opérations en capital	57 100	63 340
Reprises sur provisions et transferts de charges	2 962	101 135
<b>TOTAL DES PRODUITS EXCEPTIONNELS</b>	<b>60 312</b>	<b>425 944</b>
<b>CHARGES EXCEPTIONNELLES</b>		
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	120 880	265 131
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	123 770	49 847
Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	312 536	4 206
<b>TOTAL DES CHARGES EXCEPTIONNELLES</b>	<b>557 186</b>	<b>319 184</b>
<b>RESULTAT EXCEPTIONNEL</b>	<b>(496 873)</b>	<b>106 760</b>
Participation des salariés aux résultats		
Impôts sur les bénéfices	(3 718 068)	878 352
<b>TOTAL DES PRODUITS</b>	<b>5 899 811</b>	<b>56 144 457</b>
<b>TOTAL DES CHARGES</b>	<b>31 063 091</b>	<b>47 622 698</b>
<b>BENEFICE ou PERTE</b>	<b>(25 163 280)</b>	<b>8 521 759</b>

ONXEO SA est une société innovante spécialisée dans le développement de médicaments orphelins en oncologie, issue de la fusion en juin 2014 de BioAlliance Pharma, société française basée à Paris, avec Topotarget, société danoise basée à Copenhague. Les comptes ont été arrêtés par décision du Conseil d'administration du 26/02/2016.

## 1. Principes et méthodes comptables

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2015 ont été élaborés et présentés conformément aux dispositions du Code de Commerce et du Plan Comptable Général, dans le respect du principe de prudence et de l'indépendance des exercices.

Les états financiers ont été élaborés en application du principe de continuité de l'exploitation sur la base des prévisions de trésorerie de l'entreprise.

L'évaluation des éléments inscrits en comptabilité a été pratiquée par référence à la méthode dite des coûts historiques. Les méthodes d'évaluation retenues pour cet exercice n'ont pas été modifiées par rapport à l'exercice précédent.

### 1.1. Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont comptabilisées à leur coût d'acquisition ou à leur valeur d'apport, diminué du cumul des amortissements et des éventuelles pertes de valeur.

Les frais de recherche et de développement engagés par la société sont directement inscrits en charges. Ils peuvent être immobilisés lorsque les conditions suivantes sont simultanément remplies :

- Les projets en cause sont nettement individualisés,
- Chaque projet doit avoir à la date d'établissement des comptes de sérieuses chances de réussite technique et de rentabilité commerciale,
- Leur coût peut être distinctement établi.

Ces critères sont considérés comme non remplis tant qu'une autorisation de mise sur le marché n'a pas été obtenue.

Les projets de recherche et développement acquis sont comptabilisés en immobilisations incorporelles pour leur valeur d'apport même en l'absence d'autorisation de mise sur le marché.

Lorsque leur durée d'utilité est définie, le coût des immobilisations incorporelles, diminué le cas échéant, de la valeur résiduelle, est amorti sur la durée d'utilisation attendue par la Société. Cette durée est déterminée au cas par cas en fonction de la nature et des caractéristiques des éléments inclus dans cette rubrique. En particulier, les concessions et brevets sont amortis sur une durée de 10 ans en mode linéaire et les logiciels sont amortis sur une période de 12 mois en mode linéaire et les actifs de R&D à durée de vie définie (en phase de commercialisation) sont amortis sur la durée d'utilisation attendue par la Société.

Lorsque leur durée d'utilité est indéfinie, les immobilisations incorporelles ne sont pas amorties mais sont soumises à des tests annuels de perte de valeur.

## 1.2. Immobilisations corporelles

La valeur brute des éléments corporels de l'actif immobilisé correspond à la valeur d'entrée des biens dans le patrimoine, compte tenu des frais nécessaires à la mise en état d'utilisation de ces biens, mais à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

L'amortissement pour dépréciation est déterminé selon le mode linéaire. Les durées et méthodes d'amortissement les plus généralement retenues sont les suivantes :

-Matériel et outillage	5 ans
-Installations spécialisées	5 ans
-Installations générales	10 ans
-Matériel de bureau et informatique	4 ans
-Mobilier	5 ans

## 1.3. Immobilisations financières

Les titres de participation ainsi que les autres titres immobilisés sont évalués au prix pour lequel ils ont été acquis, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

Une provision pour dépréciation est comptabilisée dans le cas où, à la clôture de l'exercice, la valeur actuelle serait inférieure à la valeur comptable.

Les sommes mises en jeu dans le cadre d'un contrat de liquidité géré par un Prestataire de Services d'Investissement (PSI) sont comptabilisées :

- au poste "Autres titres immobilisés" pour les actions propres (la partie investie en actions de la société),
- au poste "Autres immobilisations financières" pour la partie conservée en espèces.

## 1.4. Stocks et en-cours

Les stocks et en-cours sont évalués au coût d'achat selon la méthode du coût moyen pondéré.

Une provision pour dépréciation est comptabilisée dans le cas où la valeur actuelle est inférieure à la valeur comptable.

## 1.5. Créances et dettes

Les créances et dettes sont évaluées à leur valeur nominale. Une provision pour dépréciation est comptabilisée dans le cas où, à la clôture de l'exercice, la valeur actuelle des créances serait inférieure à la valeur comptable.

Les dettes et les créances en devises étrangères sont comptabilisées au cours du jour de l'opération et sont réévaluées au cours de clôture. Les écarts de change ainsi constatés sont comptabilisés en écarts de conversion. Une provision pour charge est constatée en cas de perte de change latente.

Les créances font l'objet d'un examen au cas par cas et une provision pour dépréciation est constituée en fonction du risque encouru.

## 1.6. Valeurs mobilières de placement

Les valeurs mobilières de placement sont évaluées à leur coût d'acquisition, à l'exclusion des frais engagés pour leur acquisition.

En cas de cession portant sur un ensemble de titres de même nature conférant les mêmes droits, la valeur d'entrée des titres cédés est estimée selon la méthode P.E.P.S.

## 1.7. Disponibilités

Les liquidités disponibles en caisse ou en banque sont évaluées à leur valeur nominale.

## 1.8. Provisions pour risques et charges

Les provisions 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.

## 1.9. Accords de licence

### 1.9.1. Licences consenties à des tiers

Les accords par lesquels la Société licencie à un tiers le droit de commercialisation d'un ou plusieurs produits de son portefeuille comportent généralement un paiement à la signature ainsi que des paiements ultérieurs et des redevances sur le chiffre d'affaires.

Les paiements dus au titre de la signature d'un contrat de licence, représentant la participation du co-contractant aux investissements de R&D engagés par la société, sont initialement comptabilisés en produits constatés d'avance et étalés sur la durée du contrat ou une durée plus courte, en fonction de l'implication de la société ou des spécificités du contrat.

En général, les paiements ultérieurs sont conditionnels et dépendent de l'atteinte de certains objectifs : enregistrement des produits, mise sur le marché des produits, obtention d'un prix et/ou atteinte de seuils de chiffre d'affaires (performances de ventes). Ils sont immédiatement comptabilisés en autres produits au cours de l'exercice où ils sont reçus par la Société.

## 1.10 Subventions

Les subventions d'exploitation sont rapportées au résultat au rythme des dépenses engagées.

Les avances remboursables sont comptabilisées en "Autres fonds propres". En cas de succès du projet, ces avances feront l'objet d'un remboursement prenant en compte les prévisions d'exploitation des produits issus du projet. En cas d'échec, les avances justifiées, dues et versées demeureront acquises.



## 2. Faits significatifs survenus au cours de l'exercice

### 2.1. Programmes de R&D

- **Livatag® : progression de l'essai de phase III « ReLive » et renforcement de la protection industrielle**

Onxeo a poursuivi activement en 2015 le recrutement et l'extension géographique de l'essai international de phase III « ReLive ». Cet essai vise à démontrer l'efficacité de Livatag® sur la survie chez près de 400 patients atteints de carcinome hépatocellulaire après échec ou intolérance au sorafenib. Il est mené dans 12 pays en Europe, aux Etats-Unis ainsi que dans la région Moyen Orient - Afrique du Nord. Fin 2015, 53 centres investigateurs étaient actifs et plus de 60% des patients étaient inclus dans l'essai. La société prévoit d'ouvrir 10 à 15 centres supplémentaires en 2016. Les résultats préliminaires sont attendus mi-2017.

La société a par ailleurs déposé aux États-Unis et en Europe une nouvelle demande de brevet reposant sur une composition spécifique des nanoparticules de Livatag®. Cette demande sera étendue à d'autres régions, dont plusieurs pays d'Asie, durant la procédure d'examen. S'il est délivré, ce brevet étendra la propriété industrielle et l'exclusivité commerciale de Livatag® sur le plan international jusqu'en 2036.

- **Beleodaq® : résultats positifs de l'étude Bel-CHOP**

Beleodaq® a obtenu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle par la Food and Drug Administration (FDA) en juillet 2014, pour le traitement de 2ème ligne du lymphome à cellules-T périphérique (Peripheral T-Cell Lymphoma, PTCL), une forme rare de cancer du sang. Cette autorisation a été accordée sur la base des résultats de l'étude clinique pivot de Phase IIb BELIEF, sous réserve qu'une étude de Phase III vienne confirmer ces résultats. Onxeo et son partenaire Spectrum Pharmaceutical ont décidé de poursuivre le développement de Beleodaq® en 1e ligne de traitement en association avec le protocole de chimiothérapie « CHOP », l'actuel traitement de référence du PTCL. Dans ce cadre, une étude de phase I (Bel-CHOP) a été menée sur 23 patients au cours de l'exercice. Les résultats, positifs, ont montré un bon profil de tolérance et des signaux d'efficacité intéressants. Dans le cadre de l'accord avec Spectrum, les coûts de développement de l'indication PTCL sont partagés et Onxeo ne paie d'une quote-part de 30%.

- **Lancement d'un nouveau programme de recherche avec Beleodaq® et Livatag®**

Onxeo a initié fin 2015 un programme de recherche préclinique visant à combiner belinostat et Livatag® avec d'autres types d'agents anticancéreux, notamment les nouveaux produits d'immunothérapies, classe thérapeutique particulièrement prometteuse en oncologie. L'objectif est d'identifier les synergies les plus prometteuses en terme d'efficacité et de tolérance, et ainsi d'étendre le potentiel des produits clés d'Onxeo en les positionnant en première ligne de traitement dans les indications actuellement ciblées par Livatag® et belinostat, et de viser de nouvelles indications afin de maximiser le potentiel de chaque programme. Une première série de données précliniques devrait être obtenue dès le premier semestre 2016. Un développement chez l'homme pourrait ensuite être initié dans les 12 à 24 mois pour les combinaisons les plus prometteuses.

- **Validive® : présentation des résultats positifs de l'essai de phase II**

Les résultats finaux positifs de l'étude de Phase II Validive® dans le traitement de la mucite orale sévère ont été présentés dans le cadre de plusieurs congrès internationaux au cours de l'année 2015 : ASCO, MASCC/ISOO, ASTRO, permettant d'améliorer la visibilité du produit en vue des prochaines étapes de son développement.

## 2.2. Autres produits dédiés aux partenariats

Au cours de l'année 2015, Onxeo a continué de valoriser ses produits non stratégiques Sitavig® et Loramyc®/Oravig®, au travers de nouveaux accords de partenariat :

- Accord de licence avec la société Bruno Farmaceutici pour la commercialisation de Labiriad® (acyclovir Lauriad®) en Italie. Le lancement devrait intervenir au premier trimestre 2016.
- Accord de licence avec Dara BioSciences pour la commercialisation d'Oravig® aux Etats-Unis et pouvant être étendu au Canada. La commercialisation aux Etats-Unis a débuté au cours du 4ème trimestre 2015. En décembre 2015, Dara a été acquis par Midatech Pharma PLC, permettant de renforcer ce partenariat.

Par ailleurs, le licencié Innocutis Holding LLC, en charge de la commercialisation de Sitavig® aux Etats-Unis a été acquis par Cipher Pharmaceuticals, permettant de renforcer ce partenariat.

## 2.3. Evènements postérieurs au 31 décembre 2015

Il n'y a pas eu d'évènements postérieurs à la clôture pouvant avoir un impact sur les comptes.

## 3. Notes sur le bilan

### 3.1. Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles brutes s'élèvent à 67 022 707 euros au 31 décembre 2015, et se composent principalement de :

- 61 830 milliers d'euros en Frais de Développement, correspondant au coût d'acquisition de Beleodaq® (belinostat) à l'occasion de l'opération de fusion-absorption de la société Topotarget en 2014.
- Un fonds commercial d'un montant de 4 450 milliers d'euros représentant la différence entre la valeur d'acquisition de Topotarget et l'actif net apporté.

Le poste immobilisations incorporelles comporte par ailleurs des brevets, marques et logiciels acquis par l'entreprise pour un montant brut total de 743 milliers d'euros.

Les amortissements de ce poste s'élèvent à 2 974 224 euros, dont 2 240 000 euros résultent de l'amortissement des actifs liés au produit Beleodaq® pour son indication en 2e ligne dans les lymphomes périphériques à cellules T, enregistrée en juillet 2014 aux Etats-Unis et générant des revenus depuis août 2014 au travers de la commercialisation par le partenaire Spectrum Pharmaceuticals. Ces actifs sont amortis sur la durée de commercialisation estimée du produit dans cette indication (17 ans).

Les actifs incorporels issus de la fusion avec Topotarget (actifs de R&D et fonds commercial) ont fait l'objet d'un test de perte de valeur au 31 décembre 2015. Ce test, réalisé au moins une fois par an à la date de clôture, a consisté à comparer la valeur nette comptable des actifs concernés avec leur valeur recouvrable. Une dépréciation est comptabilisée lorsque la valeur recouvrable est inférieure à la valeur comptable.

La valeur recouvrable du fonds commercial a été estimée par référence au cours de bourse d'Onxeo. La valeur ainsi obtenue étant supérieure à la valeur comptable du fonds commercial aucune dépréciation n'est apparue nécessaire.

La valeur recouvrable des actifs de R&D a été estimée sur la base des flux de trésorerie prévisionnels, intégrant les revenus et charges liés à Beleodaq dans l'indication PTCL, ainsi que dans d'autres indications potentielles du produit qui pourront être développées à l'avenir. Un taux d'actualisation de 16% a été appliqué aux flux de trésorerie, prenant en compte le risque de marché et les risques spécifiques liés à Onxeo. Il en résulte que les valeurs recouvrables des actifs de R&D sont supérieures à leurs valeurs comptables et qu'il n'y a pas lieu de les déprécier.

### 3.2. Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles se composent essentiellement de matériel de laboratoire et de recherche, de matériel informatique ainsi que d'autres agencements et équipements acquis par l'entreprise.

Au cours de l'exercice 2015, les acquisitions se sont élevées à 439 439 euros, dont 226 740 euros d'immobilisation en cours et les diminutions à 141 185 euros.

### 3.3. Immobilisations financières

Les immobilisations financières correspondent pour l'essentiel aux titres de participation détenus par Onxeo dans ses filiales en France et à l'étranger.

L'augmentation de la valeur brute des titres de participation correspond à un reclassement de 6 870 000 euros correspondant à une quote part des actifs de R&D détenue par une filiale.

Une provision sur titres de participation a été comptabilisée sur l'exercice pour un montant de 3 406 693 euros afin d'ajuster la valeur nette des titres aux situations nettes positives des filiales, principalement sur la filiale Topotarget UK.

Le montant des actions propres détenues dans le cadre du contrat de liquidité au 31 décembre 2015 est de 119 497 euros correspondant à 31 866 actions comptabilisées en "Autres titres immobilisés" et les espèces non investies se montaient à 105 135 euros.

### 3.4. Clients

Les créances clients représentent un montant net de 1 181 229 euros au 31 décembre 2015, comprenant principalement des créances vis-à-vis du partenaire Spectrum Pharmaceuticals correspondant aux livraisons de produits effectuées par la société et aux redevances sur ventes dues par ces partenaires.

### 3.5. Autres créances

Les autres créances représentent un montant net de 9 721 085 euros au 31 décembre 2015 et comprennent pour l'essentiel :

- Crédit d'impôt recherche France et Danemark 2015 : 3 813 669 euros
- Créances sur impôts étrangers : 1 379 534 euros
- Subventions à recevoir : 881 567 euros
- Remboursement de TVA demandé : 337 685 euros
- TVA déductible sur achats et sur FNP : 463 012 euros

L'augmentation de ce poste de 1,7 millions d'euros entre 2014 et 2015 provient essentiellement de l'augmentation du Crédit d'impôt recherche qui passe de 2,3 millions d'euros à 3,8 millions d'euros. Le montant du CIR français en 2014 avait été diminué d'un montant de 2,5 millions d'euros en raison de l'encaissement d'une avance remboursable de BPI France (programme NICE pour Livatag) et aucun CIR danois n'avait été comptabilisé au titre de cet exercice dans la mesure où Onxeo DK avait dégagé un bénéficiaire (le CIR danois se monte à 0,3 millions d'euros en 2015).

La créance sur impôts étranger correspond à une retenue à la source, dont le remboursement sera demandé sur l'exercice 2016.

Les comptes courants intra-groupes d'un montant brut de 28 048 301 euros, sont dépréciés, en raison de l'absence de revenus des filiales, à 100% de leur valeur nominale, soit un montant total de dépréciation de 25 407 851 euros. La valeur nette des comptes courants est de 2 640 450 euros.

### 3.6. Trésorerie

Au 31 décembre 2015, la trésorerie s'élève à 33 532 257 euros, dont 5 306 681 euros de valeurs mobilières de placement (bons à moyen terme négociables) et des disponibilités d'un montant total de 28 225 576 euros investies en comptes à terme à hauteur de 25.300.000 euros.

La variation de la trésorerie nette est une diminution de 23,3 millions d'euros.

Elle provient pour l'essentiel des dépenses opérationnelles de la société, notamment en matière de recherche et développement, pour un montant de 16,2 millions d'euros, ainsi qu'à des frais liés à l'augmentation de capital de décembre 2014 non décaissés au 31 décembre 2014 pour un montant de 1,3 millions d'euros.

### 3.7. Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance au 31 décembre 2015 se montent à 629 203 euros et correspondent pour l'essentiel à des prestations de sous-traitance et à des honoraires.

### 3.8. Capitaux propres

Au 31 décembre 2015, le capital s'élève à 10 138 021 euros, divisé en 40.552.083 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,25 € chacune, toutes de même catégories et entièrement libérées.

Au cours de l'exercice 2015, le capital social a évolué de 10.136.051,00 euros à 10.138.020,75 euros en conséquence de l'exercice d'options de souscriptions d'actions, comme suit :

- Augmentation du capital de 1.762,25 euros constatée par le conseil d'administration du 22 janvier 2015 correspondant à l'émission de 7.049 actions nouvelles ordinaires d'une valeur nominale de 0,25 euro chacune en contrepartie de de l'exercice de 7.049 options de souscriptions d'actions.
- Augmentation du capital de 207,50 euros constatée par le conseil d'administration du 30 juillet 2015 correspondant à l'émission de 830 actions nouvelles ordinaires d'une valeur nominale de 0,25 euro chacune en contrepartie de l'exercice de 830 options de souscriptions d'actions.

Le poste prime d'émission a augmenté de 230.441.383,24 euros à 230.554.852,99 euros suite à l'exercice de ces options.

### 3.9. Autres fonds propres

Les autres fonds propres correspondent à :

- une avance BPI France versée dans le cadre du programme Livatag (consortium NICE), remboursable en cas de succès commercial. Un montant de 876 000 euros a été encaissé au cours de l'exercice en contrepartie du franchissement d'étapes clés contractuelles au niveau du développement clinique et industriel du produit et le solde de l'avance au 31 décembre 2015 est de 4 426 567 euros, dont 881 567 euros restant à recevoir au cours des prochaines années selon l'échéancier de financement prévu au contrat.

### 3.10. Subventions d'investissement

La subvention d'investissement correspond à la prise en charge par le bailleur d'une partie des travaux d'aménagement du nouveau siège social engagés en 2008 pour un montant brut de 367.000€, amorti sur 10 ans. Le montant des amortissements au 31 décembre 2015 est de 287.480,47 euros.

### 3.11. Provisions pour risques et charges

Les provisions pour risques et charges représentent un montant de 594 807 euros correspondant essentiellement à des provisions sur situations nettes négatives des filiales pour 240 780 euros et à des risques de pertes de change latentes pour 281 027 euros.

### **Litige avec Eurofins à propos d'une technologie de mesure de la résistance du VIH**

Le Tribunal de Commerce de Paris a rendu ses conclusions concernant la procédure de litige entre Onxeo et les sociétés du Groupe Eurofins et ABL (« **Advanced Biological Laboratories** ») courant septembre 2015. Considérant qu'Onxeo avait manqué à son obligation contractuelle d'information envers Eurofins, et dans le même temps reconnaissant qu'Eurofins était redevable envers Onxeo d'un montant équivalent au prix de l'Option initialement prévue au contrat, le Tribunal de Commerce a annulé les créances et dettes respectives des deux sociétés. Aucune des parties n'a donc eu à verser à l'autre une somme en réparation.

Aucune des parties n'ayant fait appel de cette décision, ce litige est considéré comme clos.

### **Litige avec SpeBio/SpePharm**

Comme au 31 décembre 2014, les risques éventuellement encourus dans le cadre du litige en cours avec les sociétés SpePharm et SpeBio ne peuvent pas être évalués de manière fiable. La société estimant être dans son bon droit, aucune provision n'a été constituée au 31 décembre 2015.

En date du 27 février 2009, Onxeo a rompu la collaboration avec SpePharm et a repris à la joint-venture SpeBio les droits de commercialisation du Loramyc® en Europe.

Onxeo a saisi la Cour Internationale d'Arbitrage de la Chambre de Commerce Internationale à l'encontre des sociétés SpePharm et SpeBio pour obtenir réparation du préjudice subi en raison des violations contractuelles commises par ces sociétés au titre du partenariat qui avait été convenu pour le lancement commercial du Loramyc®. Cette procédure s'inscrit dans la continuité de l'assignation qui avait été délivrée par Onxeo à SpeBio devant le Tribunal de Commerce de Paris le 27 février 2009 et qui n'a pas été placée par Onxeo. La société SpeBio a elle-même placé cette assignation au greffe du Tribunal de commerce alors qu'elle n'ignorait pas la saisine du Tribunal arbitral par Onxeo.

A titre reconventionnel, SpePharm devant le Tribunal arbitral et SpeBio devant le Tribunal de commerce ont présenté des demandes de dommages et intérêts.

Dans une sentence arbitrale partielle sur la seule question de sa compétence le Tribunal Arbitral a reconnu sa compétence au titre du seul contrat-cadre et à l'encontre de SpePharm uniquement.

SpePharm a souhaité que la procédure arbitrale soit suspendue dans l'attente de la décision du Tribunal de commerce sur le fond du litige entre Onxeo et SpeBio. Cette procédure arbitrale est suspendue mais toujours en cours.

La procédure est aujourd'hui en cours au Tribunal de commerce de Paris.

Onxeo maintient sa position de rassembler le litige afin de faire juger SpeBio et Spepharm devant une même juridiction et a, dans cette perspective, en septembre 2015, assigné Spepharm en intervention forcée sur un fondement délictuel. Onxeo demande naturellement aujourd'hui la jonction des deux affaires.

Ce poste comprend essentiellement à une indemnité COFACE perçue dans le cadre du développement export des produits non stratégiques pour un montant de 204.663,15 d'euros.

### 3.13. Dettes fournisseurs

Les dettes fournisseurs évoluent de 6 674 641 euros au 31 décembre 2014 à 6 309 953 euros au 31 décembre 2015.

### 3.14. Dettes fiscales et sociales

La diminution de 1,4 millions d'euros provient essentiellement d'une baisse de 1,1 millions d'euros en raison de primes exceptionnelles liées à la fusion en 2014.

### 3.15. Autres dettes

Ce poste de 4 672 513 euros correspond aux comptes courants créditeurs des filiales Laboratoires BioAlliance et Topotarget UK. Ainsi qu'à la comptabilisation d'une dette intragroupe avec la filiale Topotarget Switzerland d'un montant de 1.4 millions d'euros en contrepartie d'une créance sur impôts étranger (cf 3.5).

### 3.16. Produits constatés d'avance

Les produits constatés d'avance se composent principalement de subventions à recevoir pour un montant de 217.061 euros. Il comprend également les paiements reçus à la signature des accords de licence du Loramyc® avec les sociétés Sosei et NovaMed, dont la constatation en résultat est étalée sur plusieurs exercices et dont le solde au 31 décembre 2015 s'établit à 126 285 euros.

## 4. Notes sur le résultat

### 4.1. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires de l'exercice 2015 d'un montant de 810 343 euros provient des ventes de produits aux partenaires en licences pour 435 537 euros ainsi que diverses prestations de service pour 374 805 euros.

### 4.2. Subventions d'exploitation

La diminution de ce poste provient essentiellement de l'acquisition définitive en 2014 pour 1,7 millions d'euros d'une subvention suite à l'arrêt du projet AMEP™.

### 4.3. Redevances de licences et autres produits

Ce poste d'un montant de 2 898 437 euros, en forte diminution par rapport à l'exercice 2014, comprend une quote-part des montants reçus à la signature des accords de licence de commercialisation pour 748 615 euros, étalés dans le temps, ainsi que les redevances sur les ventes des partenaires pour 2 149 747 euros.

En 2014, le poste avait fortement augmenté suite au versement de 35 millions de dollars par le partenaire Spectrum Pharmaceuticals en contrepartie de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du Beleodaq® aux Etats-Unis.

#### 4.4. Charges d'exploitation

Les charges d'exploitation évoluent de 42 622 341 euros sur 2014 à 29 230 955 euros sur 2015. Hors frais de fusion et d'augmentation de capital comptabilisés sur 2014 pour un montant de 13,2 millions d'euros, les charges d'exploitation sont restées stables

Les principales variations de l'année sont :

- Une augmentation de 3,9 millions d'euros des charges externes, provenant essentiellement d'une augmentation de 1,6 millions d'euros des dépenses de soustraction scientifiques et d'une augmentation de 1,4 millions d'euros des dépenses liées aux essais cliniques, principalement du fait de l'internationalisation et de la progression du recrutement des patients dans l'essai de phase III avec Livatag.
- Une diminution de 2,9 millions d'euros des frais de personnel, liée majoritairement à la comptabilisation en 2014 de rémunérations exceptionnelles dans le cadre de la fusion et à l'évolution des effectifs.

Les frais de recherche et développement sur 2015 s'élèvent à 16,4 millions d'euros.

Le crédit d'impôt compétitivité emploi (CICE) au titre de l'exercice 2015 a été constaté pour un montant de 21.632,56 euros et a été comptabilisé en diminution des charges d'exploitation. Il a été affecté exclusivement à l'effort de recherche et développement de la société.

#### 4.5. Résultat financier

Les produits financiers comprennent des reprises de provisions financières à hauteur de 74 395 euros, des gains de change à hauteur de 1 571 397 euros, des intérêts de comptes courants groupe pour 99 718 euros, et des produits générés par les placements à court terme pour 261 829 euros.

Les charges financières comprennent des intérêts relatifs aux avances en compte-courant pour un montant total de 310 234 euros, un montant de 262 000 euros correspondant aux intérêts sur avance remboursable BPI calculés au taux d'intérêt effectif. Des pertes de changes à hauteur de 733 065 euros et des provisions sur titres de participations à hauteur de 3 406 693 euros.

#### 4.6. Résultat exceptionnel

Le résultat exceptionnel négatif de (496 873) euros correspond principalement provisions pour risques et charges.

#### 4.7. Impôts sur les bénéfices

Le poste Impôts de l'exercice, d'un montant négatif de (3 718 068) euros se compose :



Un produit d'impôt de 3 813 668 euros correspondant au montant des crédits d'impôt recherche français et danois.

Un complément de charges d'impôts danois au titre de l'exercice 2014 pour 95 600 euros.

La société ONXEO SA dispose d'un déficit reportable qui s'élève à 182 millions euros, dont 148 millions d'euros en tant que tête de groupe de l'intégration fiscale comprenant les déficits de la société Laboratoires Bioalliance Pharma.

## 5. ENGAGEMENTS hors bilan

### 5.1. Engagements de retraite

La méthode d'évaluation actuarielle retenue est la méthode d'évaluation rétrospective. Cette méthode prévoit de déterminer la valeur actuelle des prestations sur la base des services rendus par le salarié à la date d'évaluation. Il s'agit d'un régime à prestations définies.

Les hypothèses actuarielles retenues sont les suivantes :

Convention Collective : CNN des Entreprises du Médicament

Age de départ en retraite :

Entre 65 et 67 ans, en application de la loi du 10 novembre 2010 portant réforme sur les retraites

Date de calcul : 31/12/2015

Table de mortalité : INSEE 2015

Taux d'actualisation : 2,26 %

Taux de revalorisation des salaires : (taux d'augmentation des salaires + inflation) 3 %

Taux de rotation (turn-over) : Par structure d'âge

Taux de charges sociales : 46 %

Au 31 décembre 2015, les engagements de retraite s'élèvent à 489 milliers euros.

### 5.2. Engagements de crédit-bail

Les engagements en matière de crédit-bail s'élèvent à 81 584 euros au 31 décembre 2015.

## 6. Rémunération des mandataires sociaux

Les rémunérations des mandataires sociaux s'élèvent à 1 262 000 euros.

Le montant de leurs indemnités de retraite représente 76 406 euros.

## 7. Parties liées

Les transactions intervenues avec d'autres sociétés apparentées au Groupe concernent exclusivement les sociétés incluses dans le périmètre de consolidation. Il s'agit pour l'essentiel de ventes de produits finis et de services, de facturations de redevances de licence de

commercialisation ainsi que de prêts et emprunts intra-groupe dans le cadre de conventions de trésorerie.

Le tableau ci-dessous présente l'impact des transactions intra-groupes au 31 décembre 2015 :

en €	31/12/2015	31/12/2014
Actif	114 429 649	104 875 776
Passif	4 683 358	2 836 014
Produits	99 718	1 130 987
Charges	309 312	73 926

Le montant de l'actif correspond principalement au compte courant de la filiale Topotarget Switzerland et aux titres de participation.

Financière de la Montagne qui, en sa qualité de principal actionnaire de la société avec 13.96% du capital et de membre du conseil d'administration, est considérée comme exerçant une influence notable sur la société.

Les transactions avec Financière de la Montagne sont la convention de prêt de 10 millions d'euros consenti à la société le 18 juillet 2014. Ce prêt a été intégralement remboursé à son échéance le 31 juillet 2015. La charge financière liée à ce prêt est de 137 135 euros.

Les transactions avec le président du Conseil d'administration sont pour l'essentiel des dépenses d'honoraires et frais concernant le contrat de consulting de la société PJJ Conseils autorisé par le Conseil d'administration en date du 17 juillet 2013 pour un montant de 24 000 euros.

## Immobilisations

	Montant début 2015	Augmentations	Diminutions	Montant fin 2015
<b>Frais d'établissement et de développement</b>	68 700 000	(6 870 000)		61 830 000
<b>Autres postes d'immobilisations incorporelles</b>	5 370 092	14 274	191 660	5 192 707
<b>TOTAL DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES</b>	<b>74 070 092</b>	<b>(6 855 726)</b>	<b>191 660</b>	<b>67 022 707</b>
<b>Terrains</b>				
<b>Constructions sur sol propre</b>				
<b>Constructions sur sol d'autrui</b>				
<b>Inst. générales, agencements des constructions</b>				
<b>Inst. techniques, mat. , et outillages industriels</b>	859 891	7 612	45 659	821 844
<b>Inst. générales, agencnts, aménagements divers</b>	3 622 809	61 610	53 255	3 631 163
<b>Matériel de transport</b>	21 621		21 621	
<b>Matériel de bureau et mobilier informatique</b>	2 197 510	99 477	20 650	2 276 337
<b>Emballages récupérables et divers</b>				
<b>Immobilisations corporelles en cours</b>		226 740		226 740
<b>Avances et acomptes</b>				
<b>TOTAL DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES</b>	<b>6 701 830</b>	<b>395 439</b>	<b>141 185</b>	<b>6 956 084</b>
<b>Participations évaluées par mise en équivalence</b>				
<b>Autres participations</b>	79 396 312	6 887 700		86 284 012
<b>Autres titres immobilisés</b>	122 040	244 025	209 007	157 057
<b>Prêts et autres immobilisations financières</b>	411 728	225 330	329 119	307 939
<b>TOTAL DES IMMOBILISATIONS FINANCIERES</b>	<b>79 930 080</b>	<b>7 357 055</b>	<b>538 126</b>	<b>86 749 009</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>160 702 002</b>	<b>896 768</b>	<b>870 971</b>	<b>160 727 799</b>

## Tableau des amortissements

	Montant début 2015	Augmentations	Diminutions	Montant fin 2015
Frais d'établissement, de recherche et de dév.	800 000	1 440 000		2 240 000
Autres postes d'immobilisations incorporelles	898 355	7 828	171 960	734 224
<b>TOTAL DES IMMOBILISATIONS INCORPORELLES</b>	<b>1 698 355</b>	<b>1 447 828</b>	<b>171 960</b>	<b>2 974 224</b>
Terrains				
Constructions sur sol propre				
Constructions sur sol d'autrui				
Installations générales, agencements des constr.				
Installations techniques, matériel et outillage indust.	811 269	35 973	45 659	801 583
Installations générales, agencements, aménagement	2 952 841	205 939	53 318	3 105 462
Matériel de transport	21 621		21 621	
Matériel de bureau et informatique, mobilier	2 187 935	23 140	20 650	2 190 424
Emballages récupérables et divers				
<b>TOTAL DES IMMOBILISATIONS CORPORELLES</b>	<b>5 973 665</b>	<b>265 052</b>	<b>141 248</b>	<b>6 097 470</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>7 672 020</b>	<b>1 712 880</b>	<b>313 207</b>	<b>9 071 694</b>

## Tableau des provisions

Nature des provisions	Montant au début 2015	Augmentations : Dotations de l'exercice	Diminutions :			Montant à la fin 2015
			Utilisées au cours de l'exercice	Non Utilisées au cours de l'exercice	Reprises de l'exercice	
Provisions réglementées						
Provisions pour reconst. des gisements (mines, pétrole)						
Provisions pour investissement						
Provisions pour hausse des prix						
Amortissements dérogatoires						
Dont majorations exceptionnelles de 30%						
Provisions fiscales pour impl. à l'étranger (av.1.1.92)						
Provisions fiscales pour impl. à l'étranger (ap.1.1.92)						
Provisions pour prêts d'installation						
Autres provisions règlementées						
<b>TOTAL DES PROVISIONS REGLEMENTEES</b>						
Provisions pour risques et charges						
Provisions pour litiges						
Provisions pour garanties données aux clients						
Provisions pour pertes sur marchés à terme						
Provisions pour amendes et pénalités						
Provisions pour pertes de change	85 454	281 027			85 454	281 027
Provisions pour pensions et obligations similaires						
Provisions pour impôts						
Provisions pour renouvellement des immobilisations						
Provisions pour gros entretien et grandes révisions						
Prov. pour charges soc. et fisc. sur congés à payer						
Autres provisions pour risques et charges	4 206	312 536			2 962	313 780
<b>TOTAL DES PROV. POUR RISQUES ET CHARGES</b>	<b>89 660</b>	<b>593 563</b>			<b>88 416</b>	<b>594 807</b>
Provisions pour dépréciation						
Sur immobilisations incorporelles						
Sur immobilisations corporelles						
Sur immobilisation de titres mis en équivalence						
Sur immobilisation de titres de participation	72 631 937	3 406 693				76 038 630
Sur autres immobilisations financières						
Sur stocks et en-cours						
Sur comptes clients	951 836	5 787				957 623
Autres provisions dépréciations	25 397 680	23 472			13 302	25 407 851
<b>TOTAL DES PROVISIONS POUR DEPRECIATION</b>	<b>98 981 453</b>	<b>3 435 952</b>			<b>13 302</b>	<b>102 404 104</b>
<b>TOTAL GENERAL</b>	<b>99 071 114</b>	<b>4 029 515</b>			<b>101 718</b>	<b>102 998 911</b>

Dont dotations et reprises d'exploitation	29 260			13 302
Dont dotations et reprises financières	3 687 720			85 454
Dont dotations et reprises exceptionnelles	312 536			2 962

## Etat des stocks

	Valeur Brute	Provisions pour	Valeur Nette
<b>Matières premières, approvisionnements</b>			
<b>En cours de production de biens</b>			
<b>En cours de production de services</b>			
<b>Produits intermédiaires et finis</b>			
<b>Marchandises</b>	106 198		106 198
<b>Total des stocks</b>	106 198		106 198

## Créances

ETAT DES CREANCES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
Créances rattachées à des participations			
Prêts (1) (2)			
Autres immobilisations financières	307 939	307 939	
<b>Total actif immobilisé</b>	307 939	307 939	
Clients douteux ou litigieux	957 623	957 623	
Autres créances clients	1 181 229	1 181 229	
Créances représentatives de titres prêtés			
Personnel et comptes rattachés	2 139	2 139	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux			
Impôts sur les bénéfices	3 813 669	3 813 669	
Taxe sur la valeur ajoutée	800 698	800 698	
Autres impôts, taxes et versements assimilés			
Divers	1 436 989	1 436 989	
Groupe et associés (2)	28 048 301	28 048 301	
Débiteurs divers	1 027 139	1 027 139	
<b>Total actif circulant</b>	<b>37 267 788</b>	<b>37 267 788</b>	
Charges constatées d'avance	629 203	629 203	
<b>TOTAL DES CREANCES</b>	<b>38 204 930</b>	<b>38 204 930</b>	

(1) Montant des prêts accordés en cours d'exercice	
(1) Montant des remboursements obtenus en cours d'exercice	
(2) Prêts et avances consentis aux associés (personnes physiques)	

## Dettes

ETAT DES DETTES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an 5 ans au plus	A plus de 5 ans
Emprunts obligataires convertibles (1)				
Autres emprunts obligataires (1)				
Emprunts et dettes auprès des ets de crédit à un an maxi	8 791	8 791		
Emprunts et dettes auprès des ets de crédit à + de un an				
Emprunts et dettes financières divers (1) (2)	204 663	204 663		
Fournisseurs et comptes rattachés	6 309 953	6 309 953		
Personnel et comptes rattachés	1 183 462	1 183 462		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	993 366	993 366		
Impôts sur les bénéfices				
Taxe sur la valeur ajoutée	150 270	150 270		
Obligations cautionnées				
Autres impôts, taxes et assimilés	88 805	88 805		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	116 450	116 450		
Groupe et associés (2)				
Autres dettes	4 721 713	4 721 713		
Dettes représentatives de titres empruntés				
Produits constatés d'avance	343 346	324 977	18 369	
<b>TOTAL DES DETTES</b>	<b>14 120 819</b>	<b>14 102 450</b>	<b>18 369</b>	

(1) Emprunts souscrits en cours d'exercice	
(1) Emprunts remboursés en cours d'exercice	
(2) Montant des emprunts et dettes dus aux associés	

## Ecarts de conversion

POSTES CONCERNES	ACTIF				PASSIF
	Montant brut	Compensé par couverture de change	Provision	Montant net	Montant
Acomptes sur immobilisations					
Prêts					
Autres créances immobilisées					
Créances d'exploitation					
Créances diverses					
Dettes financières					
Dettes d'exploitation					
Dettes sur immobilisations					
Autres					
Ecart de conversion compte courant	172 316		172 316		2 637 977
Ecart de conversion compte client					20 529
Ecart de conversion compte four.	106 918		106 918		2 284
<b>TOTAL</b>	<b>279 234</b>		<b>279 234</b>		<b>2 660 790</b>

## Produits à recevoir

Produits à recevoir	2015	2014
Immobilisations financières		
Créances rattachées à des participations		
Autres immobilisations financières		
Total immobilisations financières		
Créances		
Créances clients et comptes rattachés	749 273	599 108
Autres créances	153 455	389 571
Total créances	902 728	988 679
Disponibilités et divers		
Valeurs mobilières de placement	6 681	
Disponibilités	3 810	11 858
Total disponibilités et divers	10 491	11 858
Autres		
Total autres		
<b>TOTAL</b>	<b>913 219</b>	<b>1 000 537</b>



## Charges à payer

Nature des charges	2015	2014
Dettes financières		
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	6 678	8 193
Emprunts et dettes financières divers		
Avances et acomptes reçus sur commande en cours	49 200	
Total dettes financières	55 878	8 193
Dettes d'exploitation		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	3 128 472	3 744 898
Dettes fiscales et sociales	1 711 373	2 833 870
Total dettes d'exploitation	4 839 845	6 578 767
Dettes diverses		
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés	116 450	
Autres dettes		18 112
Total dettes d'exploitation	116 450	18 112
Autres		
Total autres dettes		
<b>TOTAL</b>	<b>5 012 173</b>	<b>6 605 072</b>

## Charges et produits constatés d'avance

<b>Nature des charges</b>	<b>2015</b>	<b>2014</b>
Charges d'exploitation :		
CHARGES CONSTATEES D AVANCES	629 203	694 996
Total	629 203	694 996
Charges financières :		
Total		
Charges exceptionnelles :		
Total		
TOTAL DES CHARGES CONSTATEES D'AVANCE	629 203	694 996
<b>Comparatif BILAN (Bilan Actif : 2050 rubrique CH)</b>	<b>629 203</b>	<b>694 996</b>
<b>Nature des produits</b>	<b>2015</b>	<b>2014</b>
Produits d'exploitation :		
PRODUITS CONSTATES D AVANCES	343 346	850 027
Total	343 346	850 027
Produits financiers :		
<b>Total</b>		
Produits exceptionnels :		
Total		
<b>TOTAL DES PRODUITS CONSTATES D'AVANCE</b>	<b>343 346</b>	<b>850 027</b>
Comparatif BILAN (Bilan Passif : 2051 rubrique EB)	343 346	850 027
TOTAL DES CHARGES ET PRODUITS CONSTATES D'AVANCE	285 857	(155 031)

## Composition du capital social

Catégories de titres	Nombre de titres			Total	Valeur nominale
	Clôture N-1	créés pendant l'exercice N	Remboursés pendant l'exercice N		
Actions ordinaires	40 544 204	7 879		40 552 083	0.25
Actions amorties					
Actions à dividende prioritaire					
Actions préférentielles					
Parts sociales					
Certificats d'investissements					
<b>Total</b>	<b>40 544 204</b>	<b>7 879</b>		<b>40 552 083</b>	

## Tableau des variations des capitaux propres

	Rubriques	Montant
A	Situation à l'ouverture de l'exercice	
1	Capitaux propres à la clôture de l'exercice N-1 avant affectations	115 827 674
2	Affectation du résultat à la situation nette par l'AGO	8 521 759
3	Capitaux propres à l'ouverture de l'exercice N	124 349 433
B	Apports reçus avec effet rétroactif à l'ouverture de l'exercice N	
1	Variation du capital	
2	Variation des autres postes	
C	(= A3 + B) Capitaux propres de l'exercice après apports rétroactifs	124 349 433
D	Variations en cours d'exercice	
1	Variations du capital	1 970
2	Variations des primes, réserves, report à nouveau	113 470
3	Variations des "provisions" relevant des capitaux propres	
4	Contreparties de réévaluations	
5	Variations des provisions réglementées et subventions d'équipement	(36 700)
6	Autres variations	
7	Résultat de l'exercice	(25 163 280)
E	Capitaux propres au bilan de clôture de l'exercice N avant AGO (= C + ou - D)	99 264 892
F	VARIATION TOTALE DES CAPITAUX PROPRES AU COURS DE L'EXERCICE (= E - C)	(25 084 541)
G	dont : variations dues à des modifications de structures au cours de l'exercice	
<b>H</b>	<b>Variation des capitaux propres au cours de l'exercice hors opérations de structure (F - G)</b>	<b>(25 084 541)</b>

## Tableau des variations des capitaux propres

	01/01/2015	Augmentation de capital	Diminution de capital	Affectation résultat N-1	Autres mouvements	Résultat N	31/12/2015
Capital en nombre d'actions							
Valeur nominale							

Capital social ou individuel	10 136 051	1 970					10 138 021
Primes d'émission, de fusion, d'apport ...	230 441 383	41 365			72 105		230 554 853
Ecart de réévaluation							
Réserve légale							
Réserves statutaires ou contractuelles							
Réserves réglementées							
Autres réserves	37 125						37 125
Report à nouveau	(124 903 104)			8 521 759			(116 381 346)
Résultat de l'exercice	8 521 759			(8 521 759)		(25 163 280)	(25 163 280)
Subventions d'investissement	116 219				(36 700)		79 520
Provisions réglementées							
Dividendes versés							
<b>Total capitaux propres</b>	<b>124 349 433</b>	<b>43 334</b>			<b>35 405</b>	<b>(25 163 280)</b>	<b>99 264 892</b>

### Ventilation du chiffre d'affaires

Détail du chiffre d'affaires	2015			2014		
	France	Export	Total	France	Export	Total
ventes marchandises		435 537	435 537		173 201	173 201
produits des activités annexes		374 805	374 805	58 585	8 495	67 080
prestations de services					216 493	216 493
<b>TOTAL</b>		<b>810 343</b>	<b>810 343</b>	<b>58 585</b>	<b>398 189</b>	<b>456 774</b>

## Charges exceptionnelles HORS DOTATIONS ET AMORTISSEMENTS

Nature des charges	2015	2014
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion		
Pénalités sur marchés	98 309	
Pénalités et amendes fiscales et pénales	21 413	347
Dons, libéralités		
Créances devenues irrécouvrables dans l'exercice		235 915
Subventions accordées		
Rappels d'impôts		
Autres charges exceptionnelles sur opérations de gestion	12	7 933
<b>Total</b>	<b>119 734</b>	<b>244 195</b>
<b>Charges sur exercices antérieurs</b>	<b>1 146</b>	<b>20 936</b>
Valeurs comptables des éléments d'actif cédés		
Immobilisations incorporelles		
Immobilisations corporelles	19 637	
Immobilisations financières		
Autres éléments d'actif (sauf stocks et valeurs mobilières)		
<b>Total</b>	<b>19 637</b>	
Autres charges exceptionnelles		
Malis provenant de clauses d'indexation		
Lots		
Malis provenant du rachat de titres propres	104 133	49 847
Charges exceptionnelles diverses		
<b>Total</b>	<b>104 133</b>	<b>49 847</b>
Total		
<b>TOTAL</b>	<b>244 650</b>	<b>314 978</b>

## Produits exceptionnels HORS REPRISES DE PROVISIONS ET AMORTISSEMENTS

Nature des produits	2015	2014
Produits exceptionnels sur opérations de gestion		
Dédits et pénalités perçus sur achats et ventes		
Libéralités reçues		
Rentrées sur créances amorties		
Subventions d'équilibre		
Dégrèvements d'impôts (autres qu'impôts sur les bénéfices)		
Autres produits exceptionnels sur opérations de gestion	250	27 326
<b>Total</b>	<b>250</b>	<b>27 326</b>
Produits sur exercices antérieurs		234 142
Produits des cessions d'éléments d'actif		
Immobilisations incorporelles		
Immobilisations corporelles	7 687	
Immobilisations financières		
Autres éléments d'actif (sauf stocks et valeurs mobilières)		
<b>Total</b>	<b>7 687</b>	
Quote-part des subventions d'invest. virée au résultat		
Autres produits exceptionnels		
Bonis provenant de clauses d'indexation		
Lots		
Bonis provenant de rachat ou de ventes de titres propres	49 413	63 340
Produits exceptionnels divers		
<b>Total</b>	<b>49 413</b>	<b>63 340</b>
<b>Total</b>		
<b>TOTAL</b>	<b>57 350</b>	<b>324 809</b>

## Crédit-bail

IMMOBILISATIONS EN CREDIT-BAIL	Coût d'entrée	Dotations aux amortissements		Valeur nette
		de l'exercice	cumulées	
Terrains				
Constructions				
Installations techniques, matériel, outillage	45 000	6 750	6 750	38 250
Autres immobilisations corporelles	117 620	26 787	93 734	23 886
Immobilisations en cours				
<b>TOTAL</b>	<b>162 620</b>	<b>33 537</b>	<b>100 484</b>	<b>62 136</b>

ENGAGEMENTS DE CREDIT-BAIL	Redevances payées		Redevances restant à payer				Prix d'achat résiduel
	de l'exercice	cumulées	jusqu'à 1 an	de 1 à 5 ans	plus de 5 ans	Total	
Terrains							
Constructions							
Installations techniques, ...	7 932	7 932	10 576	42 303		52 879	881
Autres immo corporelles	32 184	107 241	17 160	11 545		28 705	100
Immobilisations en cours							
<b>TOTAL</b>	<b>40 116</b>	<b>115 173</b>	<b>27 736</b>	<b>53 848</b>		<b>81 584</b>	<b>981</b>

## Effectif moyen

Catégories	Effectif moyen salarié		Effectif moyen mis à disposition		Total	
	2015	2014	2015	2014	2015	2014
Cadres	42	48			42	48
Agents de maîtrise						
Employés et techniciens	11	11			11	11
Autres :						
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>59</b>			<b>53</b>	<b>59</b>

## Entreprises liées et participations

Postes	Montant concernant les entreprises	
	liées	avec lesquelles la société a un lien de participation
Immobilisations financières		
Avances et acomptes sur immobilisations		
Participations		86 284 112
Créances rattachées à des participations		
Prêts		
Total immobilisations financières		86 284 112
Créances		
Avances et acomptes versés sur commandes		
Créances clients et comptes rattachés		97 235
Autres créances		28 048 301
Capital souscrit appelé non versé		
Total créances		28 145 537
Passif		
Emprunts obligataires convertibles		
Autres emprunts obligataires		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		
Emprunts et dettes financières divers		
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés		1 390 379
Autres dettes		3 292 979
Total dettes		4 683 358
Éléments financiers		
Produits de participation		
Autres produits financiers		99 718
Charges financières		(309 312)
Total éléments financiers		(209 594)
Autres		
<b>Total autres</b>		



## Tableau des filiales et participations

Sociétés	Capital	Quote-part du capital détenu (en %)	Valeur comptable des titres détenus		Prêts et avances consentis par la société et non encore remboursés	Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos)
			Brute	Nette		
LABORATOIRES BIOALLIANCE PHARMA	336 837	100	16 000 000	192 138		(6 484)
BIOALLIANCE PHARMA SWITZERLAND	81 460	100	31 918		199 841	(8 562)
SPEBIO	40 000	50	20 000		1 475 000	(58 349)
TOPOTARGET SWITZERLAND	559 949	100	9 917 835		26 370 979	(267 682)
TOPOTARGET UK LTD	1 636 474	100	38 659 221	10 053 245		190 507
TOPOTARGET GERMANY AG	98 312	100	21 655 038		2 481	(29 929)

## RESULTATS DES CINQ DERNIERS EXERCICES

Nature des indications	2011	2012	2013	2014	2015
<b><u>Capital en fin d'exercice</u></b>					
Capital social	4414929	4414929	5170748	10136051	10138021
Nombre des actions ordinaires existantes	17659715	17659715	20682992	40544204	40552083
Nombre des actions à dividende prioritaire existantes					
Nombre maxi d'actions futures à créer :					
Par conversion d'obligations					
Par exercice du droit de souscription					
<b><u>Opérations et résultats de l'exercice</u></b>					
Chiffres d'affaires hors taxes	1182769	911214	643656	456774	810343
Résultat avant impôt, participation des salariés, amortissements et provisions	-	-11778599	-	8842926	-23266312
Impôt sur les bénéfices	14874396		17162260		
Participation des salariés due au titre de l'exercice	-1032677	-1978587	-2389161	878352	-3718068
Résultat après impôt, participation des salariés, amortissements et provisions	-	-10417994	-	8521759	-25163280
Résultat distribué	14613225		15022175		
<b><u>Résultats par action</u></b>					
Résultat après impôt, participation des salariés, mais avant amortissements et provisions	-0.78	-0.55	-0.71	0.20	-0.48
Résultat après impôt, participation des salariés, amortissements et provisions	-0.83	-0.59	-0.73	0.21	-0.62
Dividende attribué à chaque action					
<b><u>Personnel</u></b>					
Effectif moyen des salariés pendant l'exercice	59	53	51	59	53
Montant de la masse salariale de l'exercice	5023815	3698761	3945900	8023027	5447799
Sommes versées au titre des avantages sociaux	2201092	1850493	1944581	2392857	2063410

## 6.4 Rapports des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Aux Actionnaires,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2015, sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société Onxeo, tels qu'ils sont joints au présent rapport,
- la justification de nos appréciations,
- les vérifications et informations spécifiques prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le Conseil d'Administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

### 1 Opinion sur les comptes annuels

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

### 2 Justification des appréciations

En application des dispositions de l'article L. 823-9 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

- Le paragraphe 1.1 « Immobilisations incorporelles » de l'annexe des comptes annuels présente les règles et les méthodes comptables relatives à la valorisation du fonds commercial et des actifs de recherche et de développement. Nos travaux ont consisté à examiner les modalités de mise en œuvre des tests de dépréciation de ces actifs telles qu'exposées dans le paragraphe 3.1 « Immobilisations incorporelles » de l'annexe des comptes annuels, à apprécier les données et les hypothèses sur lesquelles se fondent les prévisions de flux de trésorerie futurs actualisés, ainsi qu'à revoir les calculs effectués par votre société. Dans le cadre de nos appréciations, nous avons vérifié le caractère raisonnable de ces estimations et le caractère approprié des informations fournies dans cette note de l'annexe des comptes annuels.
- Le paragraphe 1.9.1. « Licences consenties à des tiers » de l'annexe des comptes annuels présente la méthode retenue pour comptabiliser les paiements dus à la signature des accords de licence. Nous nous sommes assurés du caractère approprié de cette méthode et en avons vérifié la correcte mise en œuvre. Nos travaux ont notamment consisté à vérifier le caractère

raisonnable des estimations et des hypothèses significatives sur lesquelles se fonde la reconnaissance des revenus se rapportant à ces accords.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion exprimée dans la première partie de ce rapport.

### 3 Vérifications et informations spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Conseil d'Administration et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Paris et Paris-La Défense, le 15 mars 2016

Les commissaires aux comptes

**Grant Thornton**  
**Membre français de Grant Thornton**  
**International**

**ERNST & YOUNG Audit**

Jean-Pierre Colle

Béatrice Delaunay

## **6.5 Autres informations financières**

### ***Date des dernières informations financières***

Le 26 février 2016 : Publication du communiqué de presse sur les comptes annuels 2015 audités et arrêtés par le Conseil d'administration du 26 février 2016.

### ***Informations financières intermédiaires et autres***

Néant.

### ***Politique de distribution des dividendes***

Onxeo n'a, compte tenu de ses pertes, jamais procédé à une distribution de dividendes.

Dans l'intérêt de ses actionnaires, la Société compte consacrer l'ensemble de ses ressources financières à l'augmentation de la valeur de l'entreprise. Les éventuels résultats distribuables durant la phase de développement de l'activité seront conservés par la Société et utilisés pour développer ses activités.

Par la suite, en fonction des réserves distribuables, la Société entend adopter une politique de distribution de dividendes reflétant l'augmentation des gains et des liquidités générés par l'activité. La Société ne prévoit cependant pas le versement de dividendes dans un futur proche.

## **6.6 Rapport spécial des Commissaires aux Comptes sur les conventions et engagements réglementés**

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

### **Conventions et engagements soumis à l'approbation de l'assemblée générale**

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement autorisés au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce.

### **Conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale**

En application de l'article R. 225-30 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

#### **Convention d'avance en compte courant avec Financière de la Montagne**

Personne concernée

Financière de la Montagne, actionnaire à 13,96 % de votre société et administrateur, représentée par Monsieur Nicolas Trebouta.

Nature de la convention

Le Conseil d'administration du 21 mai 2014 a autorisé la conclusion d'une convention d'avance en compte courant entre votre société et Financière de la Montagne.

La convention, qui a été signée le 18 juillet 2014, est consentie pour une durée d'environ un an, jusqu'au 31 juillet 2015 et assortie d'un taux d'intérêt annuel de 15 % payable *in fine*.

#### Modalités

En application de la clause de remboursement anticipé, l'avance et les intérêts du compte courant ont été en majeure partie remboursés par voie de compensation avec le prix d'émission des actions souscrites par Financière de la Montagne dans le cadre de l'augmentation du capital réalisée par votre société au mois de décembre 2014. Le solde du compte courant avec Financière de la Montagne au 31 décembre 2014 s'élevait à 1 570 586 euros, dont 18 112 euros d'intérêts courus.

Ce compte courant a été intégralement remboursé le 31 juillet 2015. La charge d'intérêts comptabilisée à ce titre dans les comptes de l'exercice 2015 s'élève à 137 135 euros.

#### **Avec la société PJI Conseils EURL**

##### Personne concernée

Monsieur Patrick Langlois, président du Conseil d'administration d'Onxeo au cours de l'année 2015 et gérant associé de PJI Conseils EURL.

##### Nature et objet

Contrat de consulting entre votre société et la société PJI Conseils EURL, autorisé par votre Conseil d'administration en date du 17 juillet 2012.

##### Modalités

Cette convention porte sur des prestations de conseils stratégiques et de communication dans le cadre de la stratégie de développement et de création de valeur de votre société.

Au titre de cette convention, votre société a constaté en charges un montant de 24 000 euros hors taxes au titre des honoraires au 31 décembre 2015.

Paris et Paris-La Défense, le 15 mars 2016

Les Commissaires aux Comptes

**Grant Thornton**  
**Membre Français de Grant Thornton**  
**International**

Jean-Pierre Colle

**ERNST & YOUNG Audit**

Béatrice Delaunay

## **6.7 Rapport de l'organisme tiers indépendant sur les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées figurant dans le rapport de gestion**

Aux Actionnaires,

En notre qualité d'organisme tiers indépendant accrédité par le COFRAC<sup>1</sup> sous le numéro 3-1050 et membre du réseau de l'un des commissaires aux comptes de la société Onxeo, nous vous présentons notre rapport sur les informations sociales, environnementales et sociétales consolidées relatives à l'exercice clos le 31 décembre 2015, présentées dans le chapitre 10 du rapport de gestion, ci-après les « Informations RSE », en application des dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce.

### **Responsabilité de la société**

Il appartient au conseil d'administration d'établir un rapport de gestion comprenant les Informations RSE prévues à l'article R. 225-105-1 du Code de commerce, conformément aux référentiels utilisés par la société (ci-après les « Référentiels ») et disponibles sur demande au siège de la Société.

### **Indépendance et contrôle qualité**

Notre indépendance est définie par les textes réglementaires, le code de déontologie de la profession ainsi que les dispositions prévues à l'article L. 822-11 du Code de commerce. Par ailleurs, nous avons mis en place un système de contrôle qualité qui comprend des politiques et des procédures documentées visant à assurer le respect des règles déontologiques, des normes professionnelles et des textes légaux et réglementaires applicables.

### **Responsabilité de l'organisme tiers indépendant**

Il nous appartient, sur la base de nos travaux :

- d'attester que les Informations RSE requises sont présentes dans le rapport de gestion ou font l'objet, en cas d'omission, d'une explication en application du troisième alinéa de l'article R. 225-105 du Code de commerce (Attestation de présence des Informations RSE) ;
- d'exprimer une conclusion d'assurance modérée sur le fait que les Informations RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées, dans tous leurs aspects significatifs, de manière sincère, conformément aux Référentiels (Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE).

Nos travaux ont été effectués par une équipe de quatre personnes en février 2016 pour une durée d'environ deux semaines.

Nous avons conduit les travaux décrits ci-après conformément aux normes professionnelles applicables en France et à l'arrêté du 13 mai 2013 déterminant les modalités dans lesquelles l'organisme tiers indépendant conduit sa mission et concernant l'avis motivé de sincérité, à la norme internationale ISAE 3000<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> ISAE 3000 – Assurance engagements other than audits or reviews of historical information



## **1. Attestation de présence des Informations RSE**

Nous avons pris connaissance, sur la base d'entretiens avec les responsables des directions concernées, de l'exposé des orientations en matière de développement durable, en fonction des conséquences sociales et environnementales liées à l'activité de la société et de ses engagements sociétaux et, le cas échéant, des actions ou programmes qui en découlent.

Nous avons comparé les Informations RSE présentées dans le rapport de gestion avec la liste prévue par l'article R. 225-105-1 du Code de commerce.

En cas d'absence de certaines informations consolidées, nous avons vérifié que des explications étaient fournies conformément aux dispositions de l'article R. 225-105 alinéa 3 du Code de commerce.

Nous avons vérifié que les Informations RSE couvraient le périmètre consolidé, à savoir la société ainsi que ses filiales au sens de l'article L. 233-1 du Code de commerce et les sociétés qu'elle contrôle au sens de l'article L. 233-3 du même code avec les limites précisées dans le chapitre 10.1 du rapport de gestion, notamment que tous les indicateurs sociaux hors effectifs et sorties, ne concernent que la France.

Sur la base de ces travaux, et compte tenu des limites mentionnées ci-dessus, nous attestons de la présence dans le rapport de gestion des Informations RSE requises.

## **2. Avis motivé sur la sincérité des Informations RSE**

### **Nature et étendue des travaux**

Nous avons mené deux entretiens avec les personnes responsables de la préparation des Informations RSE auprès des directions en charge des processus de collecte des informations et, le cas échéant, responsables des procédures de contrôle interne et de gestion des risques, afin :

- d'apprécier le caractère approprié des Référentiels au regard de leur pertinence, leur exhaustivité, leur fiabilité, leur neutralité et leur caractère compréhensible, en prenant en considération, le cas échéant, les bonnes pratiques du secteur.
- de vérifier la mise en place d'un processus de collecte, de compilation, de traitement et de contrôle visant à l'exhaustivité et à la cohérence des Informations RSE et prendre connaissance des procédures de contrôle interne et de gestion des risques relatives à l'élaboration des Informations RSE.

Nous avons déterminé la nature et l'étendue de nos tests et contrôles en fonction de la nature et de l'importance des Informations RSE au regard des caractéristiques de la société, des enjeux sociaux et environnementaux de ses activités, de ses orientations en matière de développement durable et des bonnes pratiques sectorielles.

Pour les informations RSE que nous avons considérées les plus importantes<sup>2</sup> :

---

<sup>2</sup> Périmètre pour les effectifs et les sorties : France et Danemark, pour les autres indicateurs : France

- au niveau de l'entité consolidante, nous avons consulté les sources documentaires et mené des entretiens pour corroborer les informations qualitatives (organisation, politiques, actions, etc.), nous avons mis en oeuvre des procédures analytiques sur les informations quantitatives et vérifié, sur la base de sondages, les calculs ainsi que la consolidation des données et nous avons vérifié leur cohérence et leur concordance avec les autres informations figurant dans le rapport de gestion ;
- au niveau d'un échantillon représentatif d'entités, nous avons mené des entretiens pour vérifier la correcte application des procédures et mis en oeuvre des tests de détail sur la base d'échantillonnages, consistant à vérifier les calculs effectués et à rapprocher les données des pièces justificatives. L'échantillon ainsi sélectionné représente 100% des effectifs pour les indicateurs effectifs et sorties et 91% des effectifs pour les autres indicateurs.

Pour les autres informations RSE consolidées, nous avons apprécié leur cohérence par rapport à notre connaissance de la société.

Enfin, nous avons apprécié la pertinence des explications relatives, le cas échéant, à l'absence totale ou partielle de certaines informations.

---

**Informations environnementales et sociétales :**

-

- *Informations qualitatives* : les actions de formation et d'information des salariés, les moyens consacrés à la prévention des risques et pollutions, la pollution et la gestion des déchets (les mesures de prévention, de recyclage et d'élimination des déchets), les mesures prises en faveur de la santé et de la sécurité des consommateurs.

**Informations sociales :**

- *Informations quantitatives* : l'emploi (l'effectif total et la répartition, les embauches et les licenciements), l'absentéisme, les conditions de santé sécurité au travail, les accidents du travail, notamment leur fréquence et leur gravité, ainsi que les maladies professionnelles, le nombre total d'heures de formation.

Nous estimons que les méthodes d'échantillonnage et tailles d'échantillons que nous avons retenues en exerçant notre jugement professionnel nous permettent de formuler une conclusion d'assurance modérée ; une assurance de niveau supérieur aurait nécessité des travaux de vérification plus étendus. Du fait du recours à l'utilisation de techniques d'échantillonnages ainsi que des autres limites inhérentes au fonctionnement de tout système d'information et de contrôle interne, le risque de non-détection d'une anomalie significative dans les Informations RSE ne peut être totalement éliminé.

**Conclusion**

Sur la base de nos travaux, nous n'avons pas relevé d'anomalie significative de nature à remettre en cause le fait que les Informations RSE, prises dans leur ensemble, sont présentées, de manière sincère, conformément aux Référentiels.

Paris-La Défense, le 26 février 2016

L'Organisme Tiers Indépendant  
ERNST & YOUNG et Associés

Eric Duvaud  
Associé Développement durable

Bruno Perrin  
Associé

## **7. INFORMATIONS ECONOMIQUES ET JURIDIQUES COMPLEMENTAIRES**

### **7.1 Le capital et la bourse**

#### **7.1.1 Onxeo et ses actionnaires**

L'ensemble des actionnaires a accès à une information complète, transparente et claire, adaptée aux besoins de chacun et utile à une appréciation objective de la stratégie de croissance et des résultats d'Onxeo. Cette politique de communication financière vise à assurer à l'ensemble des actionnaires une information en conformité avec les usages de place.

Une très large variété de documents publics dont ceux diffusés au titre de l'information réglementée couvre l'activité, la stratégie et l'information financière de l'entreprise : document de référence, rapport annuel, rapport financier semestriel, communiqués aux actionnaires, statuts de la Société, règlement intérieur du conseil. Tous ces documents sont facilement accessibles sur le site Internet de la Société [www.onxeo.com](http://www.onxeo.com) sous la rubrique Investisseurs, en français et en anglais, et sur demande auprès de la Direction générale d'Onxeo. Une adresse e-mail ([contact@onxeo.com](mailto:contact@onxeo.com)) permet à ceux qui le désirent de recevoir directement ces documents (rapport annuel, brochure institutionnelle, communiqués de presse).

Onxeo publie au Bulletin des Annonces Légales (BALO) et diffuse au titre de l'information réglementée les informations périodiques et annuelles requises d'une société cotée. L'information financière est complétée par les communiqués de presse à destination de la communauté financière et plus largement du public qui concernent des sujets d'importance significative pour la compréhension de l'activité et de la stratégie de l'entreprise. La Société organise des réunions périodiques destinées aux analystes financiers et aux journalistes économiques expliquant, sur un mode interactif, les enjeux de la Société, ses produits, ses projets et ses résultats.

Onxeo a assuré en 2015 de nombreux rendez-vous avec des investisseurs institutionnels, principalement en France mais également en Europe et aux Etats-Unis, ainsi qu'avec des investisseurs individuels en France et au Danemark.

Le rapport annuel présenté et déposé comme document de référence auprès de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF) ainsi que le rapport sur les comptes semestriels font l'objet d'une large diffusion au sein de la communauté financière.

#### **CALENDRIER 2016**

- **26 février 2016**                    **Comptes consolidés 2015**
- **6 avril 2016**                      **Assemblée Générale des Actionnaires**
- **28 avril 2016**                    **Chiffre d'affaires du 1<sup>er</sup> trimestre 2016**
- **28 juillet 2016**                  **Comptes consolidés du 1<sup>er</sup> semestre 2016**
- **25 octobre 2016**                **Chiffre d'affaires du 3<sup>ème</sup> trimestre 2016**

### 7.1.2 Le capital d'Onxeo

A la date du Document de Référence, le capital de la Société est constitué à hauteur de 83,04% d'actionnaires au porteur et de 16,96% d'actionnaires inscrits au nominatif.

L'identité des actionnaires dont le seuil dépasse 5% du capital, c'est à dire possédant plus du vingtième, du dixième, des trois vingtièmes, du cinquième, du quart, du tiers, de la moitié, des deux tiers ou des dix-neuf vingtièmes du capital social ou des droits de vote à la date du Document de Référence sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Actionnaires	Actions		Droits de vote	
	Nombre d'actions	% du capital social	Nombre de droits de vote	% du capital social
<i>Jean-Nicolas Trebouta</i>	40 500	0,10%	40 500	0,10%
<i>Lise Besancon</i>	104 240	0,25%	104 240	0,25%
<i>Louis Trebouta</i>	17 990	0,04%	17 990	0,04%
<i>Financière de la Montagne</i>	5 661 532	13,96%	5 661 532	13,96%
Concert	5 824 262	14,04%	5 824 262	14,04%
Autres	35 646 598	85,96%	35 646 598	85,96%
<b>Total</b>	<b>41 470 860</b>	<b>100,00%</b>	<b>41 470 860</b>	<b>100,00%</b>

Au cours de l'exercice 2015, la structure de l'actionnariat est resté stable, le pourcentage de détention par des investisseurs institutionnels représentant 40% de la base actionnariale. Au 31 décembre 2015 le capital était constitué de 40.552.083 actions et il a été augmenté d'un total de 918.777 action à l'occasion de l'acquisition de DNA Therapeutics, sans modification de la structure de l'actionnariat ni de la position des actionnaires clés.

Aucun pacte d'actionnaires n'a été déclaré à la Société.

Au cours de l'exercice 2015, la Société n'a reçu aucune déclaration de franchissement de seuil.

Le 17 décembre 2014, le concert, composé de la société Financière de la Montagne, de Messieurs Jean-Nicolas Trebouta et Louis Trebouta et de Madame Lise Besancon, a déclaré avoir franchi en hausse, le 16 décembre 2014, le seuil de 10% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, de concert, 5 759 812 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 14,20% de son capital et de ses droits de vote.

### 7.1.3 Evolution du titre et autres informations concernant le capital

Les actions de la Société sont cotées sur le compartiment B du marché réglementé d'Euronext Paris depuis le 28 janvier 2015. Selon le règlement d'Euronext, les changements de compartiment de marché s'effectuent annuellement sur la base de la capitalisation boursière des 60 derniers jours de bourse de l'année. Le compartiment B comprend les sociétés cotées ayant une capitalisation boursière comprise entre 150 millions d'euros et 1 milliard d'euros.

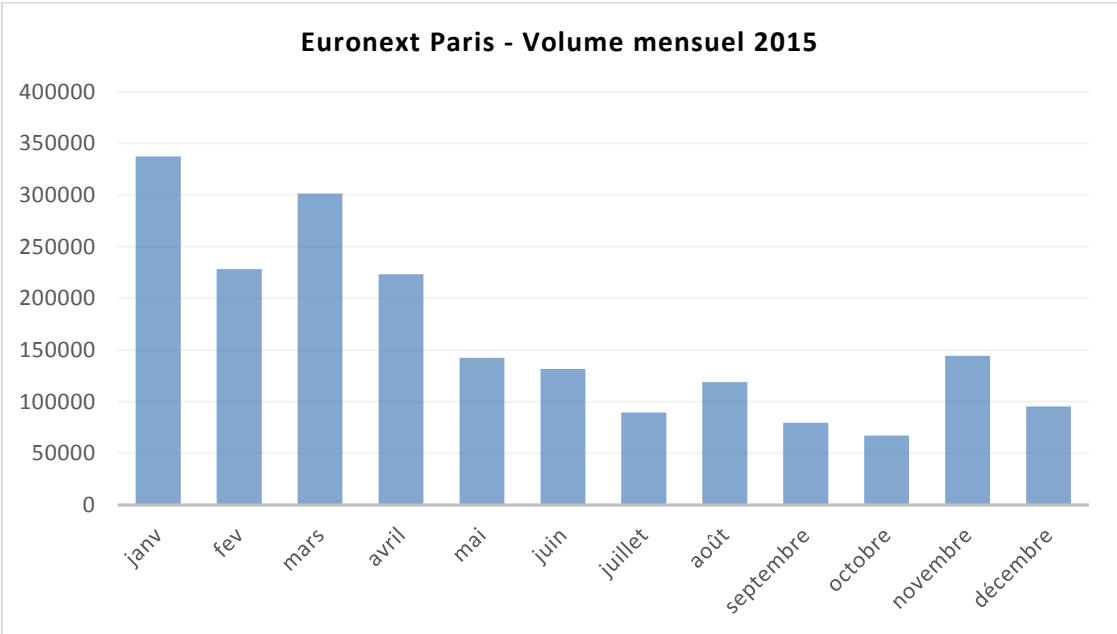
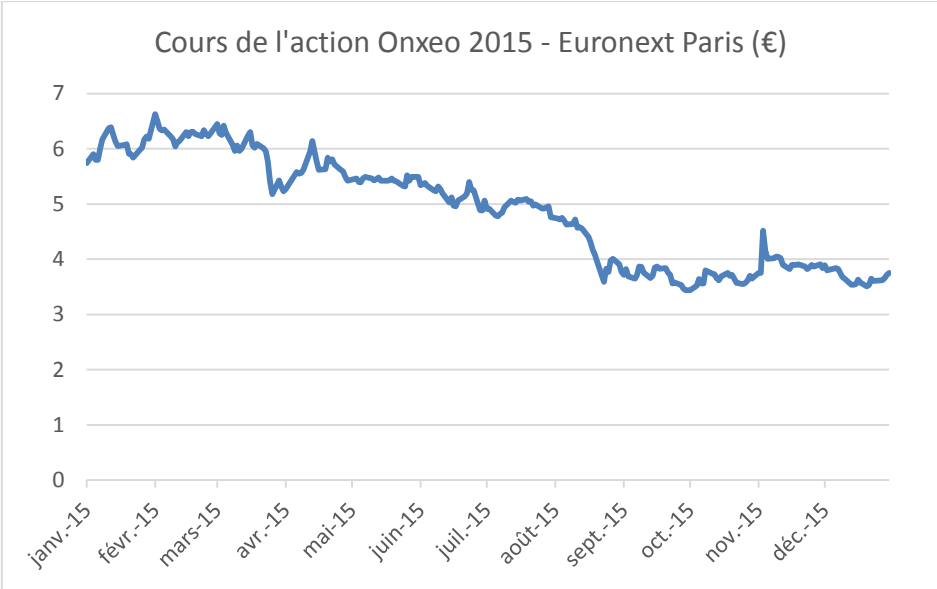
Au cours de l'exercice 2015, le cours de bourse a atteint son niveau le plus bas à 3,44 euros le 30 septembre 2015 pour clôturer à 3,75 euros le 31 décembre 2015. Le cours le plus haut a été atteint à 6,63 euros le 2 février 2015.

Par ailleurs, le titre fait l'objet d'une cotation secondaire sur le marché Nasdaq de Copenhague depuis le 1<sup>er</sup> août 2014. A titre indicatif, il vous est précisé qu'entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2015,

le cours de bourse a atteint son niveau le plus bas à 25,9 DKK le 21 décembre 2015 pour clôturer à 27,4 DKK le 31 décembre 2015. Le cours le plus haut a été atteint à 48,3 DKK le 2 février 2015.

**Evolution des cours et volumes de transaction**

Les tableaux ci-dessous retracent l'évolution du cours et le volume des transactions de l'action sur la période comprise entre le 2 janvier 2015 et le 31 décembre 2015 pour le cours de bourse sur le marché réglementé d'Euronext Paris.



## Données boursières

31/12/2015	
Capitalisation boursière en fin de période ( <i>en millions d'euros</i> )	152
Cours de l'action ( <i>en euros</i> )	
• Le plus haut	6,63
• Le plus bas	3,44
• En fin de période	3,75

## Dividendes

Actions ONXEO

Exercice	Nombre d'actions	Dividende versé au titre de l'exercice
2010	13 536 072	-
2011	17 659 715	-
2012	17 659 715	-
2013	20 682 992	-
2014	40 544 204	-
2015	40 552 083	-

## 7.2 Informations complémentaires sur le Groupe

### 7.2.1 Historique

**1997.** Création de la Société le 5 mars 1997.

**1999-2005.** La Société a financé le développement de ses premiers projets, notamment ses premiers essais cliniques sur des produits issus de deux technologies brevetées la technologie muco-adhésive buccale Lauriad<sup>®</sup> et la technologie nanoparticulaire Transdrug<sup>™</sup> au moyen de plusieurs levées de fonds auprès d'investisseurs en capital risque. Ceci lui a permis de finaliser et déposer en 2005 un dossier d'enregistrement en France pour le Loramyc<sup>®</sup>, premier produit entièrement développé par le Groupe.

**2005.** Introduction en bourse de la Société sur le marché d'Euronext Paris le 7 décembre 2005.

**2006-2008.** Obtention de l'AMM de Loramyc<sup>®</sup> en France (octobre 2006) et dans onze pays européens (2008). Lancement de Loramyc<sup>®</sup> fin 2007 sur le marché français. Accord avec la société PAR Pharmaceutical pour la commercialisation d'Oravig<sup>®</sup> aux Etats-Unis (2007) et finalisation d'un essai pivot de phase III avec ce produit sur ce même territoire (2008).

**2009.** Trois nouveaux produits sont entrés en phase clinique : deux issus de la technologie Lauriad<sup>®</sup> : fentanyl Lauriad<sup>®</sup> (phase I) dans la douleur chronique sévère du cancer et clonidine Lauriad<sup>®</sup> (phase II) dans le traitement de la mucite orale, et une nouvelle entité, la biothérapie anti-invasive AMEP<sup>®</sup> (phase I), destinée au traitement du mélanome invasif. Obtention de résultats de phase III positifs en décembre 2009.

**2010.** En avril 2010, obtention de l'AMM de Loramyc<sup>®</sup> aux Etats-Unis, sous le nom de marque Oravig<sup>®</sup>. Commercialisation d'Oravig<sup>®</sup> aux Etats-Unis fin août 2010 par Strativa Pharmaceuticals, la branche

« produits dédiés aux soins de support » de Par Pharmaceutical. Obtention de 13 nouvelles AMM pour Loramyc<sup>®</sup> en Europe, portant à vingt-six le nombre de pays européens dans lesquels le produit est enregistré.

Accord avec le groupe Therabel Pharma pour la commercialisation de Loramyc<sup>®</sup> et de Setofilm<sup>®</sup> en Europe, et transfert des opérations commerciales. Deux autres accords de partenariat ont été conclus pour la commercialisation du produit avec Handok et NovaMed en Asie.

Parallèlement, le Groupe a mené un essai pivot de phase III international pour Sitavig<sup>®</sup> dans le traitement de l'herpès labial.

**2011.** Année marquée par le départ de Dominique Costantini, Directeur général et co-fondateur de la Société, la nomination d'un nouveau Directeur général, Judith Gréciet, d'un nouveau président, Patrick Langlois, et la recomposition du conseil d'administration. Une levée de fonds de 16 millions d'euros a été réalisée pour mener le programme de développement de Livatag<sup>®</sup> et renforcer le portefeuille de médicaments orphelins du Groupe.

**2012.** Sur le plan des programmes cliniques : démarrage de l'essai de phase III de Livatag<sup>®</sup>, poursuite et élargissement géographique en Europe de la phase II de Validive<sup>®</sup> et autorisation par l'Agence du médicament du dossier d'essai clinique de phase I/II d'AMEP<sup>®</sup>.

Signature d'accords de licence : avec le groupe Teva Pharmaceutical Industries Limited pour la commercialisation en Israël de Sitavig<sup>®</sup> ; avec Vestiq Pharmaceuticals pour la commercialisation d'Oravig<sup>®</sup> aux Etats-Unis ; et la société Shafayab Gostar pour la distribution en Iran de Loramyc<sup>®</sup>.

**2013.** Poursuite de l'essai de phase III « ReLive » avec Livatag<sup>®</sup> en France et autorisation des autorités réglementaires de mener l'essai aux Etats-Unis et dans 7 autres pays en Europe. Poursuite de l'essai de phase II avec Validive<sup>®</sup> aux Etats-Unis et en Europe. Obtention de l'AMM de Sitavig<sup>®</sup> aux Etats-Unis. Augmentation de capital de 8,4 millions d'euros destinée notamment à permettre l'accélération et la finalisation de l'étude de phase II avec Validive<sup>®</sup>.

**2014.** Fusion entre Bioalliance Pharma et Topotarget au cours de l'été 2014, pour créer Onxeo, qui bénéficie d'une double cotation sur le marché réglementé d'Euronext Paris et sur le marché Nasdaq de Copenhague. Beleodaq<sup>®</sup> : autorisation de mise sur le marché américain dans le traitement du lymphome à cellules T périphérique et démarrage de la commercialisation par le partenaire américain Spectrum Pharmaceuticals. Validive<sup>®</sup> : résultats préliminaires positifs de l'étude de Phase II dans le traitement de la mucite orale sévère. Obtention du statut « Fast Track » octroyé par la FDA. Livatag<sup>®</sup> : Obtention du statut « *Fast Track* » octroyé par la FDA dans le traitement du carcinome hépatocellulaire en seconde ligne de traitement après Sorafenib. Réalisation d'une augmentation de capital de 40,7 million d'euros pour financer la poursuite du programme de développement du Groupe.

**2015.** Livatag<sup>®</sup> : Progression de l'essai de phase III « ReLive » dans le cancer primitif du foie, avec l'ouverture de 4 nouveaux centres. Dépôt d'une nouvelle demande de brevet reposant sur une composition spécifique des nanoparticules de Livatag<sup>®</sup> qui permettrait d'étendre la protection industrielle du produit jusqu'en 2036. Initiation d'un programme de développement préclinique visant à tester Livatag<sup>®</sup> et Beleodaq<sup>®</sup> en association avec d'autres anticancéreux. Beleodaq<sup>®</sup> : Publication en décembre 2015 des résultats positifs de phase I positifs de Beleodaq<sup>®</sup> (belinostat) en association avec le protocole standard CHOP<sup>36</sup> dans le traitement de 1ère intention du PTCL. Validive<sup>®</sup> : Présentation des résultats finaux positifs de l'étude de Phase II Validive<sup>®</sup> dans le traitement de la mucite orale sévère dans le cadre de plusieurs congrès internationaux. Renforcement de l'équipe de direction d'Onxeo et nomination de personnes clés aux postes de Directeur de la

---

<sup>36</sup> Le protocole CHOP est une polychimiothérapie recommandée pour le traitement des lymphomes et qui se compose en général des médicaments suivants : cyclophosphamide, hydroxydaunomycine (doxorubicine), vincristine (Oncovin<sup>®</sup>) et prednisolone (stéroïde).



Recherche et du Développement (R&D), de Directeur des Ressources Humaines et de Directeur des Partenariats.

**2016.** Beleodaq® et Livatag® : poursuite du programme de développement préclinique avec la signature d'un accord de partenariat avec l'Université de Navarre (CIMA). Acquisition de la société DNA Therapeutics et d'un nouveau produit : AsiDNA. Validive® : Décision du Groupe de poursuivre le développement de Validive® (Phase III) en partenariat. Evolution du Conseil d'administration de la Société avec l'entrée de 2 nouveaux membres et le remplacement de Patrick Langlois au poste de Président du Conseil, démissionnaire, par Joseph Zakrzewski. Ouverture d'une filiale américaine (Onxeo US) à New York.

## **7.2.2 Renseignements juridiques sur la Société**

### **7.2.2.1 Renseignements généraux**

#### ***Dénomination sociale et adresse***

- Dénomination sociale : Onxeo
- Siège social : 49 boulevard Valin – 75015 Paris – France
- Téléphone : +33 (0)1 45 58 76 00
- Fax : +33 (0)1 45 58 08 81
- [www.onxeo.com](http://www.onxeo.com)

#### ***Forme de la Société***

Onxeo est une société anonyme de droit français dont les titres sont admis aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris et font l'objet d'une cotation secondaire sur le marché Nasdaq de Copenhague, et régie par le Code de commerce et les textes pris pour son application ; elle se conforme au régime de gouvernement d'entreprise généralement reconnu en France et plus particulièrement au Code Middenext.

Onxeo applique les normes légales et réglementaires qui régissent le fonctionnement des organes sociaux des sociétés cotées et rend compte dans le Document de Référence de l'application par elle des préconisations faites dans le cadre du code précité.

#### ***Contrôleurs légaux***

Le contrôle des comptes de la Société est exercé par deux commissaires aux comptes titulaires désignés conformément à l'article L. 225-228 du Code de commerce.

#### ***Date de constitution et durée***

Date de constitution de la Société : 5 mars 1997.

Date d'expiration de la Société : 5 mars 2096.

#### ***Immatriculation***

La Société est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro : 410 910 095.

Son code APE /NAF est : 7219Z. Il correspond à l'activité de recherche et développement en sciences physiques et naturelles.

### **Consultation des documents**

Les documents sociaux suivants peuvent être consultés au siège social de la Société (une copie peut être obtenue) :

- l'acte constitutif, les statuts, les procès-verbaux des assemblées générales et autres documents sociaux 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 Document de Référence ; et
- les informations financières historiques de la Société pour chacun des deux exercices précédant la publication du Document de Référence.

L'information financière dite réglementée est disponible sur le site Internet d'Onxeo à l'adresse suivante : <http://www.onxeo.com>.

### **Objet social**

Aux termes de l'article 2 des statuts de la Société, cette dernière a pour objet :

- la conception, la recherche et le développement de produits destinés à la santé depuis la création jusqu'à l'obtention des AMM, et toutes opérations s'y rattachant ;
- 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, la recherche, le développement et le marketing dans le domaine de la santé ;
- 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.

### **Exercice social**

L'exercice social, d'une durée de douze (12) mois, commence le 1<sup>er</sup> janvier pour se terminer le 31 décembre.

### **Répartition des bénéfices**

Chaque action donne droit, dans la propriété de l'actif social, dans le partage des bénéfices, et dans le boni de liquidation à une quotité proportionnelle au nombre et à la valeur nominale des actions existantes.

Chaque fois qu'il est nécessaire de posséder plusieurs actions, qu'elles soient ou non de préférence, ou valeurs mobilières pour exercer un droit quelconque, les actionnaires ou titulaires de valeurs mobilières font leur affaire personnelle du groupement du nombre d'actions ou de valeurs mobilières nécessaire.

Sur le bénéfice de l'exercice social, diminué le cas échéant des pertes antérieures, il est obligatoirement fait un prélèvement d'au moins cinq pour cent (5 %) affecté à la formation d'un fonds

de réserve dit « réserve légale ». Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le montant de la réserve légale atteint le dixième du capital social.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et du prélèvement prévu à l'alinéa précédent, et augmenté du report bénéficiaire.

S'il résulte des comptes de l'exercice, tels qu'approuvés par l'assemblée générale, l'existence d'un bénéfice distribuable, l'assemblée générale décide de l'inscrire à un ou plusieurs postes de réserve dont elle règle l'affectation ou l'emploi, de le reporter à nouveau ou de le distribuer sous forme de dividendes.

En revanche, hors le cas de réduction de capital, aucune distribution ne peut être faite aux actionnaires lorsque les capitaux propres sont ou deviendraient à la suite de celle-ci inférieurs au montant du capital augmenté des réserves que la loi ou les statuts ne permettent pas de distribuer.

L'assemblée peut décider la mise en distribution de sommes prélevées sur les réserves facultatives soit pour fournir ou compléter un dividende, soit à titre de distribution exceptionnelle.

Après avoir constaté l'existence de réserves dont elle a la disposition, l'assemblée générale peut décider la distribution de sommes prélevées sur ces réserves. Dans ce cas, la décision indique expressément les postes de réserves sur lesquels ces prélèvements sont effectués. Toutefois, les dividendes sont prélevés en priorité sur le bénéfice distribuable de l'exercice.

Les modalités de mise en paiement des dividendes sont fixées par l'assemblée générale ou, à défaut, par le conseil d'administration.

Toutefois, la mise en paiement des dividendes doit avoir lieu dans le délai maximal de neuf mois après la clôture de l'exercice.

L'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice peut accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende mis en distribution, une option entre le paiement du dividende en numéraire ou en actions.

De la même façon, l'assemblée générale ordinaire, statuant dans les conditions prévues à l'article L. 232-12 du code de commerce, peut accorder à chaque actionnaire un acompte sur dividendes et pour tout ou partie dudit acompte sur dividende, une option entre le paiement de l'acompte sur dividende en numéraire ou en actions.

#### ***Délai de prescription des dividendes***

Les dividendes se prescrivent par un délai de cinq ans à compter de la date de mise en paiement, passé ce délai, ils sont versés au Trésor Public.

#### ***Modalités de modification des droits des actionnaires***

Les droits des actionnaires tels que figurant dans les statuts de la Société ne peuvent être modifiés que par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de la Société.

#### ***Établissement assurant le service financier de la Société***

Le service des transferts et le paiement des coupons sont assurés aux guichets de la banque Société Générale, SOCIETE GENERALE Securities Services, 32 rue du Champ de Tir - BP 81236 - 44312 NANTES CEDEX 3.

### **Marché de l'action ONXEO**

Les actions Onxeo sont cotées sur le compartiment B du marché réglementé d'Euronext Paris et font l'objet d'une cotation secondaire sur le marché Nasdaq de Copenhague depuis le 1<sup>er</sup> août 2014 : code ISIN FR0010095596.

### **Assemblées générales des actionnaires**

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi. Les réunions ont lieu au siège social ou en tout autre lieu indiqué dans l'avis de convocation.

Tout actionnaire a le droit d'assister aux assemblées générales et de participer aux délibérations personnellement ou par mandataire, quel que soit le nombre d'actions qu'il possède, s'il est justifié, dans les conditions légales, de l'inscription de ses titres à son nom ou à celui de l'intermédiaire inscrit pour son compte, au deuxième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, de Paris, soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, soit dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité.

Sont également réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, si le Conseil d'administration le décide au moment de la convocation de l'assemblée, les actionnaires qui participent à l'assemblée par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification dans les conditions fixées par la réglementation applicable au moment de son utilisation.

Le site Internet d'Onxeo tient en permanence à jour le calendrier des événements financiers du Groupe et notamment de la date de l'assemblée générale.

### **Droit de vote**

Il n'existe qu'une seule catégorie d'actions conférant à leurs titulaires des droits identiques.

Chaque action donne droit dans les bénéfiques et dans l'actif social à une part proportionnelle à la quotité du capital qu'elle représente et donne droit à une voix. Les statuts ne contiennent pas de stipulations prévoyant un droit de vote double en faveur des actionnaires ou limitant les droits de vote attachés aux actions. L'assemblée générale du 20 mai 2015 a rejeté l'instauration d'un droit de vote double légal et confirmé la règle statutaire selon laquelle à une action est attachée une seule voix.

### **Existence de seuils statutaires devant être déclarés à la Société (article 7 des statuts)**

Conformément aux dispositions du Code de commerce, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, détenant des titres de capital au porteur inscrits en compte chez un intermédiaire habilité et qui vient à posséder un nombre d'actions de la Société représentant plus du vingtième, du dixième, des trois vingtièmes, du cinquième, du quart, des trois dixièmes, du tiers, de la moitié, des deux tiers, des dix-huit vingtièmes ou des dix-neuf vingtièmes du capital ou des droits de vote informe la Société et l'AMF dans un délai de quatre jours de bourse à compter du franchissement du seuil de participation, du nombre total d'actions ou de droits de vote qu'elle possède. Ces informations sont également transmises, dans les mêmes délais et conditions, lorsque la participation au capital ou en droits de vote devient inférieure aux seuils ci-dessus visés.

Les statuts de la Société ne prévoient pas de seuils additionnels.

Au cours de l'exercice 2015, la Société n'a reçu aucune déclaration de franchissement de seuil.

Aucune autre disposition des statuts ne vient affecter les droits des actionnaires qui ne peuvent être modifiés que selon les conditions prévues par la loi.

***Existence d'accord dont la mise en œuvre pourrait entraîner un changement de contrôle de la Société ou pourrait avoir pour effet de retarder, différer ou d'empêcher un changement de contrôle***

À la connaissance de la Société, il n'existe pas à ce jour d'accord dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure, entraîner un changement de contrôle.

Il n'existe pas à ce jour dans un acte constitutif, les statuts, une charte ou un règlement, une disposition qui pourrait avoir pour effet de retarder, différer ou d'empêcher un changement de contrôle.

***Mesures prises par la Société en vue d'assurer que le contrôle ne soit pas exercé de manière abusive***

Les mesures prises par la Société en vue d'assurer que le contrôle ne soit pas exercé de manière abusive sont décrites dans le Document de Référence aux pages suivantes :

- chapitre 5 du Document de Référence : rapport du président du conseil d'administration relatif au contrôle interne ;
- chapitre 5 du Document de Référence : existence d'administrateurs indépendants au sein du conseil d'administration et des comités spécialisés ;
- chapitre 5 : section « conflit d'intérêts ».

***Contrats importants et opérations avec les apparentés***

Les contrats importants sont présentés à la section 7.2.2.2 ci-après.

Les opérations avec des apparentés sont décrites à la note 20 de l'annexe aux comptes consolidés, figurant à la section 6.1 du Document de Référence.

***Propriétés immobilières, usines et équipements***

L'activité du Groupe, du fait du large recours à la sous-traitance pour la fabrication des produits, ne justifie pas la détention d'usines ni d'équipements industriels.

La Société loue ses locaux à usage de bureaux et de laboratoires, d'une superficie totale de 2 500 m<sup>2</sup>, dans l'immeuble abritant son siège social à Paris et d'une surface de 580 m<sup>2</sup> à Copenhague au Danemark.

Par ailleurs, en vertu d'un accord d'occupation temporaire du domaine public de l'État conclu avec la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry et l'université de Paris XI, signé en 2006, la Société dispose d'un laboratoire de recherche et développement situé dans les locaux de la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry. Ce laboratoire, qui comprend une salle blanche (laboratoire en dépression permettant de travailler sur des génotoxiques) utilisée par la Société pour réaliser certaines expériences sur ses produits, a une superficie d'environ 60 m<sup>2</sup>.

***Éléments pouvant avoir un impact en cas d'offre publique***

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-100-3 du Code de commerce, les éléments pouvant avoir une incidence en cas d'offre publique sont présentés ci-après :

- la structure du capital de la Société ne comporte pas de caractéristique susceptible d'avoir une incidence en cas d'offre publique ;
- il n'existe pas de restrictions statutaires à l'exercice des droits de vote et aux transferts d'actions, ni de clauses figurant dans des conventions portées à la connaissance de la Société en application de l'article L.233-11 du Code de commerce ;

- aucune déclaration effectuée au titre des articles L. 233-7 et L.233-12 du Code de commerce ne fait état de participations directes ou indirectes dans le capital de la Société susceptibles d’avoir une incidence en cas d’offre publique ;
- il n’existe pas de titres comportant des droits de contrôle spéciaux ;
- il n’existe pas de système d’actionnariat du personnel ;
- la Société n’a pas connaissance d’accords entre actionnaires qui pourraient entraîner des restrictions au transfert d’actions et à l’exercice des droits de vote ;
- aux termes de l’article 14 des statuts de la Société, les membres du Conseil d’administration sont nommés pour une durée de trois années par l’assemblée générale ordinaire. En cas de vacance par décès ou par démission d’un ou plusieurs sièges d’administrateurs, le Conseil d’administration peut, entre deux assemblées générales, procéder à des nominations à titre provisoire, qui sont soumises à la ratification de la plus prochaine assemblée générale ordinaire. Les statuts de la Société ne peuvent être modifiés que par l’assemblée générale extraordinaire ;
- le Conseil d’administration bénéficie de délégations qui sont décrites au paragraphe « *Capital autorisé, mais non émis/titres de créance* » ci-dessous ; et
- la Société a conclu certains contrats comportant explicitement une clause de changement de contrôle. Il s’agit notamment de contrats de collaboration ou de licence qui prévoient une clause exigeant un accord préalable du contractant en cas de changement de contrôle d’Onxeo ;

Il n’existe pas à ce jour d’accord prévoyant des indemnités pour les membres de la Direction générale ou les salariés, s’ils démissionnent ou sont licenciés sans cause réelle et sérieuse ou si leur emploi prend fin en raison d’une offre publique.

### ***Informations provenant de tiers, déclarations d’experts et déclarations d’intérêts***

Néant.

#### **7.2.2.2 Contrats importants**

A l’exception des contrats décrits ci-dessous, le Groupe n’a pas conclu de contrats significatifs autres que ceux conclus dans le cours normal de ses affaires.

##### **➤ Contrats de licence**

###### **a. Contrat de licence et de collaboration avec SPECTRUM**

Le 2 février 2010, Onxeo (Topotarget) a conclu un contrat de licence et de collaboration avec Spectrum relatif à toute préparation pharmaceutique contenant le Belinostat pour toute formulation et dosage.

Aux termes de ce contrat, Onxeo a concédé à Spectrum une licence exclusive, avec redevances, lui permettant de rechercher, utiliser, développer, distribuer, importer, promouvoir, commercialiser et offrir à la vente, le produit Belinostat aux Etats Unis, Canada, Inde et Mexique.

Ce contrat a été conclu pour une durée allant du 2 février 2010 jusqu’à la date d’expiration de la dernière obligation de paiement de redevance, sous réserve d’une résiliation anticipée.

Le contrat prévoit que chaque partie a le droit de résilier le contrat en cas de violation de celui-ci par l’autre partie. Spectrum a le droit de résilier de façon anticipée et unilatéralement le contrat en

respectant un préavis de 180 jours. Onxeo a également le droit de résilier de façon anticipée et unilatéralement le contrat en cas de remise en cause de son brevet par Spectrum. Outre les causes de résiliation habituelles, le contrat prévoit la possibilité pour Spectrum de résilier le contrat en cas d'interdiction par les autorités américaines d'utiliser cliniquement le produit sur le territoire américain pour des raisons de sécurité.

Les parties ont expressément convenu que ni le contrat, ni les droits ou obligations en découlant, ne pouvaient donner lieu à une cession sans l'accord de l'autre partie, sauf dans le cas d'une cession par la partie cédante à une entité affiliée ou à un autre successeur que ce soit en cas de fusion, vente d'actifs, vente d'actions ou toute autre opération.

#### **b. Contrat de licence et de commercialisation avec CIPHER (INNOCUTIS)**

Le 17 mars 2014, Onxeo (Biolliance pharma) et Cipher (Innocutis) ont conclu un contrat de licence et de commercialisation avec relatif au produit Sitavig® et à toute formulation appropriée pour l'utilisation mucoadhésive, contenant de l'acyclovir comme seul ingrédient pharmaceutique actif pour traiter l'Herpes Labialis récurrent.

Aux termes de ce contrat, Onxeo a concédé à Cipher une licence exclusive, avec redevances pour lui permettre de développer, importer et commercialiser le produit Sitavig® aux Etats Unis, au Canada et au Mexique et en particulier, dans le secteur de la dermatologie et auprès des médecins généralistes et des professionnels de premiers soins.

Ce contrat a été conclu pour une durée allant du 17 mars 2014, jusqu'à la plus tardive des périodes suivantes pour chacun des pays concernés : (i) 15 ans après cette première commercialisation ou (ii) à l'expiration de la dernière revendication valide des brevets d'Onxeo concernant la composition du produit, la méthode de fabrication ou l'utilisation du produit Sitavig®, (iii) à l'expiration du droit octroyé par l'autorité réglementaire de commercialiser le produit sur son territoire, ou (iv) à la fin de la commercialisation du produit sous la marque Sitavig®.

Le contrat prévoit que les parties ont le droit de résilier le contrat en cas de violation de celui-ci. Onxeo a le droit de résilier de façon anticipée en cas d'échec dans l'atteinte des objectifs, en cas de remise en cause de son brevet par Cipher et en cas de non paiement d'une somme spécifique. Cipher a le droit de résilier le contrat de façon anticipée en cas de jugement invalidant ou impactant la valeur du brevet d'Onxeo et si Onxeo engage de façon substantielle des négociations avec une tierce partie pour la concession d'une licence et la commercialisation du produit sur le même territoire.

Les parties ont expressément convenu que ni le contrat, ni les droits ou obligations en découlant, ne pouvaient donner lieu à une cession sans l'accord de l'autre partie.

#### **c. Contrat de licence et de commercialisation avec SOSEI**

Le 10 mai 2011, Onxeo (Bioalliance Pharma) a conclu un contrat de licence et de commercialisation avec Sosei relatif au produit Loramyc®.

Aux termes de ce contrat, Onxeo a concédé à Sosei une licence exclusive, avec redevances pour lui permettre de détenir, utiliser, développer, vendre, offrir à la vente, avoir vendu et importer le produit Loramyc® au Japon.

Ce contrat a été conclu pour une durée allant de la première commercialisation du produit au Japon, jusqu'à la plus tardive des deux périodes suivantes : 15 ans après cette première commercialisation ou

à l'expiration de la dernière revendication valide des brevets d'Onxeo concernant la composition du produit Loramyc, de la méthode de fabrication ou de l'utilisation du ce produit au Japon.

Les parties ont expressément convenu que ni le contrat, ni les droits ou obligations en découlant, ne pouvaient donner lieu à une cession sans l'accord de l'autre partie, sauf dans le cas d'une cession au bénéfice d'une entité affiliée à la partie cédante.

Le contrat prévoit que les parties peuvent résilier de façon anticipée le contrat en cas de motif légitime. Le contrat prévoit également le droit pour Onxeo de résilier le contrat de façon anticipée en cas de remise en cause de son brevet ou bien en cas de changement de contrôle de Sosei, et pour Sosei le droit de résilier de façon anticipée le contrat avec un préavis de 6 mois.

## ➤ Principaux contrats de sous-traitance

### d. Contrat cadre conclu avec Chiltern

Onxeo (Bioalliance pharma) et Chiltern, un sous-traitant en matière d'essais cliniques, ont conclu un contrat cadre entrant en vigueur le 18 septembre 2011.

En application de ce contrat et des contrats d'applications subséquents, Chiltern organise la mise en place de l'essai clinique de phase 3 Relive pour le produit Livatag® pour le compte d'Onxeo qui agit en tant que promoteur.

Le contrat prévoit que Chiltern peut sous-traiter tout ou parties des services avec l'accord écrit préalable d'Onxeo.

Ce contrat a été conclu à compter du 18 septembre 2011 pour une durée de 5 ans.

Onxeo peut résilier le contrat ou un contrat d'application à tout moment pour n'importe quelle raison et sans motif légitime en respectant un préavis écrit de 60 jours adressé à Chiltern. Dans ce cas, Chiltern peut solliciter le paiement des services exécutés jusqu'au jour de la résiliation, date de résiliation incluse et, des coûts additionnels associés à cette résiliation.

Chiltern peut résilier le contrat ou un contrat d'application à tout moment pour n'importe quelle raison et sans motif légitime en respectant un préavis écrit de 120 jours adressé à Onxeo

Chacune des parties peut résilier le contrat ou un contrat d'application à tout moment sur le fondement d'une violation contractuelle par l'autre partie en respectant un préavis écrit de 30 jours si cette violation n'a pas été corrigée par la partie auteur de cette violation de façon satisfaisante depuis la demande de l'autre partie, dans le délai de 30 jours précité.

Si Chiltern résilie le contrat ou un contrat d'application sur le fondement d'une violation contractuelle d'Onxeo qui n'a pas été corrigée, Chiltern pourra solliciter le paiement des services exécutés jusqu'au jour de la résiliation, date de résiliation incluse et, des coûts additionnels associés à cette résiliation.

Les parties ont expressément convenu que ni le contrat, ni les droits ou obligations en découlant, ne pouvaient donner lieu à une cession ou à un transfert sans l'accord de l'autre partie, sauf dans le cas d'une cession au bénéfice d'une entité affiliée ou en lien avec une fusion, une consolidation ou la vente de la plus grande partie des actifs d'une partie concernant un essai clinique.



#### **e. Contrat cadre de fabrication conclu avec Chemcon**

Le 1<sup>er</sup> février 2016, Onxeo a conclu un contrat cadre avec Chemcon relatif à la fabrication du Monorex<sup>®</sup>, un excipient du Livatag<sup>®</sup>.

En application de ce contrat cadre et de ses contrats d'application subséquents, Chemcon doit fabriquer des lots de Monorex<sup>®</sup>, et exécuter des services associés à la fabrication de ces lots.

Ce contrat cadre a été conclu à compter du 1<sup>er</sup> février 2016 et pour une durée d'un an et tant que restent en vigueur les contrats d'application couvrant les services exécutés par Chemcon. Ce contrat cadre est automatiquement renouvelable pour la même durée, chaque année.

Le contrat cadre prévoit que chaque partie peut résilier immédiatement le contrat en cas de violation substantielle du contrat ou d'un contrat d'application par l'autre partie, sans que cette violation n'ait été corrigée pendant 30 jours à compter de la réception de la lettre de mise en demeure par écrit sollicitant le correctif.

Les parties ont expressément convenu que seul Chemcon devait obtenir l'accord écrit préalable d'Onxeo à toute cession du contrat.

#### **f. Contrat cadre de fabrication conclu avec CENEXI**

Onxeo et Cenexi ont conclu un contrat cadre prenant effet le 25 janvier 2016 relatif à la fabrication du produit Livatag<sup>®</sup>.

En application de ce contrat cadre et de ses contrats d'application subséquents, Cenexi doit fabriquer les lots du produit pour la fourniture de l'essai clinique international et des services associés.

Ce contrat prévoit également qu'Onxeo est susceptible de confier à Cenexi la fabrication du produit Livatag<sup>®</sup> pour sa commercialisation.

Le contrat a été conclu pour une durée de 3 ans à compter du 25 janvier 2016. Ce contrat prévoit également que les parties peuvent décider d'étendre la durée du contrat par un avenant écrit signé par les parties.

Le contrat prévoit que chaque partie peut résilier le contrat à tout moment et pour n'importe quelle raison sous réserve de notifier à l'autre partie son intention de résilier au moins 24 mois avant.

En sus des causes habituelles de résiliation, le contrat prévoit également que chaque partie peut résilier le contrat (i) en cas de violation du contrat par l'autre partie et (ii) si une partie cesse ou menace de cesser d'exploiter son activité ou une part substantielle de son activité ou se trouve dans l'impossibilité de régler ses dettes.

Onxeo peut également résilier un contrat d'application, sans raison, avec un préavis écrit de 15 jours et contre le paiement d'une indemnité de 30% du montant du contrat d'application correspondant à la partie du contrat d'application non exécutée en raison de cette résiliation.

Cenexi a le droit de mettre un terme au contrat si Onxeo est défaillant dans le règlement de sommes dues à Cenexi pendant 60 jours à compter de la date d'échéance, à moins que cette somme ne soit retenue par Onxeo en raison d'un litige en cours et/ou après l'expiration des conditions relatives à un règlement additionnel, s'il y en a un.

Les parties ont expressément convenu que Cenexi devait obtenir l'accord écrit préalable d'Onxeo à toute cession du contrat.

### **7.2.2.3 Informations complémentaires sur le capital**

Le capital social de la Société au 31 décembre 2015 était de 10.138.020,75 euros divisé en 40.552.083 actions de 0,25 euro chacune de valeur nominale, toutes de même catégorie et entièrement libérées. Elles représentent 450 520 217 droits de vote, déduction faite des actions détenues en propre. Il n'existe pas d'actions non représentatives du capital de la Société.

A la date du Document de Référence, le capital social est de 10 367 175 euros divisé en 41 470 860 actions, chacune de valeur nominale de 0,25 euro, toutes de même catégorie et entièrement libérées.

#### **Participation croisées et action d'autocontrôle**

La Société n'a réalisé aucune des opérations prévues aux articles L. 233-29 et L. 233-30 du Code de commerce.

#### **Acquisition par la Société de ses propres actions**

##### ***Programme de rachat d'actions***

##### **Objectifs du programme de rachat et utilisation des titres rachetés**

Conformément aux dispositions des articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce, il est rappelé que la Société a été autorisée par ses actionnaires à opérer sur ses propres actions, dans la limite de 10 % du capital social. Cette autorisation lui a été conférée pour une durée de dix-huit mois par l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires de la Société du 20 mai 2015 aux termes de sa sixième résolution puis renouvelée pour une durée de dix-huit mois par l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires de la Société du 6 avril 2016 aux termes de sa treizième résolution.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015, le Conseil d'administration a successivement mis en œuvre le programme autorisé par l'assemblée du 8 avril 2014 puis, à compter du 21 mai 2015, le programme autorisé par l'assemblée du 20 mai 2015, identique au précédent.

Les objectifs visés par ce programme de rachat concernent, par ordre de priorité décroissant, les situations suivantes :

- animation du marché secondaire ou de la liquidité de l'action de la Société par 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 ;
- mise en œuvre de tout plan d'options d'achat d'actions de la Société dans le cadre des dispositions des articles L. 225-177 et suivants du Code de commerce ;
- attribution gratuite d'actions à des salariés et à des mandataires sociaux ;
- attribution d'actions à des salariés et, le cas échéant, des mandataires sociaux au titre de la participation aux fruits de l'expansion de l'entreprise et de la mise en œuvre de tout plan d'épargne d'entreprise, dans les conditions prévues par la loi, notamment dans le cadre des articles L. 3332-18 et suivants du Code du travail ;
- achat d'actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations de croissance externe dans la limite de 5 % du capital social ;

- remise d'actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;
- annulation des actions ainsi rachetées dans les limites fixées par la loi et sous la condition suspensive de l'adoption de la onzième résolution de la présente assemblée.

Le descriptif de ce programme de rachat d'actions est disponible au siège social de la Société ainsi que sur son site internet.

### **Mise en œuvre du programme de rachat – Contrat de liquidité**

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-211 du Code de commerce, les modalités de mise en œuvre du programme de rachat d'actions au cours de l'exercice écoulé sont présentées ci-après.

Au cours de l'exercice 2015, ce programme de rachat d'actions a été utilisé exclusivement dans le cadre d'un contrat de liquidité répondant à l'objectif d'animation du marché secondaire ou de la liquidité de l'action de la Société, par un prestataire de services d'investissement. Dans le respect de la réglementation en vigueur, et notamment des dispositions du Règlement européen n° 2273/2003 du 22 décembre 2003, la Société a conclu le 2 janvier 2007 avec la société CM-CIC Securities un contrat de liquidité conforme à la charte de déontologie de l'Association française des marchés financiers (AMAFI), reconnue par l'Autorité des marchés financiers. Ce contrat est encore en vigueur à la date du Document de Référence. La somme affectée au compte de liquidité est de 400.000 euros et les frais de négociation s'élèvent à 27.000 euros par an.

Dans le cadre du programme de rachat d'actions, la Société a procédé, entre la date d'ouverture et la date de clôture du dernier exercice, aux opérations d'achat et de vente d'actions propres, comme suit :

	Nombre d'actions achetées	Nombre d'actions vendues	Cours moyen à l'achat	Cours moyen de vente	Nombre d'actions inscrites au nom de la Société	Fraction du capital
Programme de rachat pur	0	0	0	0	0	0
<b>Contrat de liquidité</b>						
Janvier 2015	51 920	47 800	6,07	5,99	20 120	0,05%
Février 2015	23 333	21 669	6,26	6,28	21 784	0,05%
Mars 2015	116 560	98 611	5,87	5,84	39 733	0,10%
Avril 2015	28 935	40 250	5,73	5,80	28 418	0,07%
Mai 2015	142 328	157 478	5,43	3,66	13 268	0,03%
Juin 2015	68 835	68 103	5,13	5,14	14 000	0,03%
Juillet 2015	75 005	56 178	4,95	4,96	32 827	0,08%
Août 2015	48 689	39 615	4,43	4,27	41 901	0,10%
Septembre 2015	53 094	53 268	3,74	3,80	41 727	0,10%
Octobre 2015	36 776	47 501	3,66	3,68	31 002	0,08%
Novembre 2015	64 287	70 356	3,99	4,06	24 933	0,06%
Décembre 2015	41 350	34 414	3,65	3,66	31 866	0,08%
<b>Total 2015</b>	<b>751 112</b>	<b>735 243</b>	<b>5,01<sup>(1)</sup></b>	<b>4,62<sup>(1)</sup></b>	<b>341 579</b>	

(1) Moyenne pondérée calculée sur l'année

La Société détenait 31.866 actions en propre au 31 décembre 2015, d'une valeur nominale totale de 7.966,5 euros et d'une valeur comptable totale de 116.279 euros évaluée au cours d'achat des actions.

### **Actions détenues par la Société hors contrat de liquidité**

Au 31 décembre 2015, la Société détenait 4.908 actions en auto-détention d'une valeur nominale totale de 1.227 euros et d'une valeur comptable totale de 37 559,89.

Tous les achats et ventes réalisés par la Société sur ses titres depuis leur admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, l'ont été dans le cadre du contrat de liquidité afin d'assurer la régularisation du cours de l'action.

### **Capital autorisé, mais non émis/titres de créance**

La Société a autorisé les augmentations de capital, non réalisées au jour du Document de Référence, pouvant résulter des BSA, des options de souscription d'actions et des actions attribuées gratuitement décrit au chapitre 5 du Document de Référence.

### **Assemblée générale du 20 mai 2015**

<b>Résolution</b>	<b>Objet de la résolution</b>	<b>Montant nominal maximal en euros</b>	<b>Modalités de détermination du prix d'émission</b>	<b>Durée de l'autorisation et expiration</b>
9 <sup>ème</sup> résolution	Délégation de compétence au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et offre au public	Montant nominal des augmentations de capital : 3.040.000€(1) Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 75 000 000 €(1)	Au moins égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des 3 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission diminuée, le cas échéant de la décote maximum de 5 % prévue par l'article R. 225-19 du code de commerce	20 juillet 2017 (26 mois)
10 <sup>ème</sup> résolution	Délégation de au conseil d'administration en vue d'émettre des actions ou toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par offre à des investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier	Montant nominal des augmentations de capital : 2.025.000 €(1) sans pouvoir excéder les limites prévues par la réglementation applicable au jour de l'émission (à ce jour 20% du capital de la Société par période de 12 mois, ledit capital étant apprécié au jour de la décision du conseil d'utilisation de la présente délégation) Montant nominal des obligations et autres titres de créances	Au moins égal à la moyenne des cours pondérée par les volumes des 3 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission diminuée, le cas échéant de la décote maximum de 5 % prévue par l'article R. 225-19 du code de commerce	20 juillet 2017(26 mois)

Résolution	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée de l'autorisation et expiration
		donnant accès au capital : 50 000 000 €(1)		
11 <sup>ème</sup> résolution	Autorisation au conseil d'administration, en cas d'émission d'actions ou de toute valeur mobilière donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, de fixer le prix d'émission dans la limite de 10 % du capital social et dans les limites prévues par l'assemblée générale	Dans la limite de 10 % du capital de la Société (tel qu'existant à la date de l'opération) par période de 12 mois	Au moins égal à la moyenne pondérée des cours des 5 dernières séances de bourse précédant sa fixation, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 15 %	20 juillet 2017 (26 mois)
12 <sup>ème</sup> résolution	Délégation de compétence au conseil d'administration en vue d'augmenter le montant de chacune des émissions avec ou sans droit préférentiel de souscription qui seraient décidées en vertu de la 10 <sup>ème</sup> résolution	Dans la limite de 15 % de l'émission initiale	Prix identique à celui de l'émission initiale	20 juillet 2017 (26 mois)
13 <sup>ème</sup> résolution	Délégation de compétence au conseil d'administration à l'effet d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en cas d'offre publique comportant une composante d'échange initiée par la Société	Montant nominal des augmentations de capital : 1.012.500 €(1) Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 25 000 000 €(1)	N/A	20 juillet 2017 (26 mois)

(1) Ces montants ne sont pas cumulatifs, le montant nominal maximum global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu des délégations conférées aux termes des 8<sup>ème</sup>, 9<sup>ème</sup>, 10<sup>ème</sup>, 13<sup>ème</sup> et 14<sup>ème</sup> résolutions est fixé à 3.040.000 euros. Le montant nominal maximum des titres de créance pouvant être émis en vertu des délégations susvisées est fixé à 75 000 000 euros.

## Assemblée générale du 6 avril 2016

Résolution	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée de l'autorisation et expiration
15 <sup>ème</sup> résolution	Délégation de compétence au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec maintien du droit préférentiel de souscription	Montant nominal des augmentations de capital : 5 069 010 € <sup>(1)</sup> Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 60 000 000 € <sup>(1)</sup>	Libre	6 juin 2018 (26 mois)
16 <sup>ème</sup> résolution	Délégation de compétence au conseil d'administration en vue d'augmenter le montant de chacune des émissions avec ou sans droit préférentiel de souscription qui seraient décidées en vertu de la 15 <sup>ème</sup> résolution	Dans la limite de 15 % de l'émission initiale <sup>(1)</sup>	Prix identique à celui de l'émission initiale	6 juin 2018 (26 mois)
17 <sup>ème</sup> résolution	Délégation de compétence à consentir au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires au profit d'une catégorie de personnes	Montant nominal des augmentations de capital 3 041 406 € Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 36 000 000 € <sup>(1)</sup>	Au moins égal à la moyenne des cours moyens pondérés par les volumes des 3 dernières séances de bourse précédant la fixation du prix de l'émission éventuellement diminué d'une décote maximale de 25 %	6 octobre 2017 (18 mois)
19 <sup>ème</sup> résolution	Délégation de compétence au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital social dans la limite de 10 % du capital, pour rémunérer des apports en nature de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de sociétés tierces en dehors d'une offre publique d'échange	Dans la limite de 10 % du capital de la Société Montant nominal des obligations et autres titres de créances donnant accès au capital : 12.000.000 € <sup>(1)</sup>	N/A	6 juin 2018 (26 mois)

Résolution	Objet de la résolution	Montant nominal maximal en euros	Modalités de détermination du prix d'émission	Durée de l'autorisation et expiration
22 <sup>ème</sup> résolution	Autorisation au conseil d'administration à l'effet d'octroyer des options de souscription ou d'achat d'actions	101 380 € (correspondant à 405.520 actions) <sup>(2)</sup>	<sup>(3)</sup>	6 juin 2019 (38 mois)
23 <sup>ème</sup> résolution	Autorisation au conseil d'administration à l'effet de procéder à l'attribution gratuite d'actions existantes ou à émettre	101 380 € (correspondant à 405 520 actions) <sup>(2)</sup>	N/A	6 juin 2019 (38 mois)
24 <sup>ème</sup> résolution	Délégation au conseil d'administration à l'effet d'émettre et attribuer des bons de souscription d'actions au profit de (i) membres du conseil d'administration de la Société en fonction à la date d'attribution des bons n'ayant pas la qualité de salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales et (ii) personnes liées par un contrat de services ou de consultant à la Société ou à l'une de ses filiales	101 380 € (correspondant à 405 520 actions)	<sup>(4)</sup>	6 octobre 2017 (18 mois)

(1) Ces montants ne sont pas cumulatifs, le montant nominal maximum global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu des délégations conférées aux termes des 15<sup>ème</sup>, 16<sup>ème</sup>, 17<sup>ème</sup> et 19<sup>ème</sup> résolutions est fixé à 5 069 010 euros. Le montant nominal maximum des titres de créance pouvant être émis en vertu des délégations susvisées est fixé à 60 000 000 d'euros.

(2) Ces montants ne sont pas cumulatifs, le montant nominal maximum global des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu des délégations conférées aux termes des 22<sup>ème</sup> et 23<sup>ème</sup> résolutions est fixé à 152 070 euros.

(3) Le prix d'achat ou de souscription par action sera fixé par le conseil au jour où l'option est consentie et ne pourra être inférieur (i) pour les options de souscription d'actions nouvelles à la moyenne des cours cotés aux 20 séances de bourse précédant le jour où l'option est consentie et (ii) pour les options d'achat d'actions existantes, à la moyenne des cours cotés aux 20 séances de bourse précédant le jour où l'option est consentie ni au cours moyen d'achat des actions détenues par la Société au jour où l'option est consentie au titre des articles L. 225-208 et L.225-209 du code de commerce.

(4) Le prix de souscription d'une action ordinaire de la Société sur exercice d'un bon, qui sera déterminé par le conseil d'administration au moment de l'attribution des bons, devra être au moins égal à la moyenne des cours cotés aux 20 séances de bourse précédant le jour de l'attribution des bons par le conseil d'administration.

Le texte intégral des résolutions des assemblées générales de la Société peut être consulté sur le site internet du Bulletin d'Annonces Légales Obligatoires : <http://www.journal-officiel.gouv.fr/balo>.

**TABLEAU RECAPITULATIF DES DELEGATIONS EN MATIERE D'AUGMENTATION DE CAPITAL EN COURS DE VALIDITE ACCORDEES PAR L'ASSEMBLEE GENERALE AU CONSEIL D'ADMINISTRATION**

*Exercice clos le 31 décembre 2015*

Conformément aux dispositions de l'article L.225-100 du Code de commerce, le Document de Référence présente les délégations en cours de validité accordées par l'assemblée générale des actionnaires au Conseil d'administration, en matière d'augmentation de capital, et l'utilisation faite de ces délégations au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2015. Les délégations consenties par l'assemblée générale du 30 juin 2014 qui n'ont pas été utilisées par le conseil d'administration au cours de l'exercice 2015 ne figure pas dans le tableau ci-dessous. Les délégations consenties par l'assemblée générale du 30 juin 2014 ont été remplacées par de nouvelles délégations consenties par l'assemblée générale du 20 mai 2015.

	<b>Durée de validité / date d'expiration</b>	<b>Plafond (valeur nominale)</b>	<b>Utilisation faite de la délégation</b>
<b>Délégations consentie par l'assemblée générale du 30 juin 2014</b>			
<i>Délégation de compétence consentie au conseil d'administration à l'effet d'émettre un nombre maximum de 314.800 bons de souscription d'actions (BSA) au profit des membres et censeurs du conseil d'administration en fonction à la date d'attribution des BSA non salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales</i>	18 mois. Délégation ayant expiré le 20 mai 2015 une nouvelle délégation ayant le même objet ayant été consentie	314.800 BSA donnant droit à 314.800 actions, représentant un montant nominal maximum de 78.700 €	Le conseil d'administration a fait usage de cette délégation le 4 mars 2015 et procédé à l'émission, au prix de 0,63 euro l'un, de 35.500 BSA au profit des administrateurs n'ayant pas la qualité de salariés ou de dirigeants de la Société : Patrick LANGLOIS, Danielle GUYOT-CAPARROS, Russell GREIG, David H. SOLOMON, Thomas HOFSTAETTER et Financière de la Montagne. Chaque BSA permet la souscription d'une action au prix de 6,26 euros l'une. Il est précisé que Orfacare Consulting et Per Samuelsson n'ont pas souscrit leurs BSA du fait de leur démission du conseil, soit un total de 25.000 BSA non souscrits, comme constaté par le conseil d'administration du 4 mars 2015.
<b>Délégations consenties par l'assemblée générale du 20 mai 2015</b>			
<i>Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital immédiatement ou à terme par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital, avec maintien du droit préférentiel de souscription</i>	26 mois / 20 juillet 2017	3.040.000 € (12.160.000 actions)	Le Conseil n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice



	<b>Durée de validité / date d'expiration</b>	<b>Plafond (valeur nominale)</b>	<b>Utilisation faite de la délégation</b>
<i>Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le capital par émission d'actions ordinaires ou de toutes valeurs mobilières donnant accès au capital avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et offre au public</i>	26 mois / 20 juillet 2017	3.040.000 € (12.160.000 actions)	Le Conseil n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice
<i>Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'émettre des actions ou toutes valeurs mobilières donnant accès immédiatement ou à terme au capital, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires, par offre à des investisseurs qualifiés ou à un cercle restreint d'investisseurs au sens du paragraphe II de l'article L. 411-2 du code monétaire et financier</i>	26 mois / 20 juillet 2017	2.025.000 € (8.100.000 actions)	Le Conseil n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice
<i>Délégation de compétence consentie au conseil d'administration en vue d'augmenter le montant de chacune des émissions avec ou sans droit préférentiel de souscription qui seraient décidées en vertu des deux délégations ci-dessus</i>	26 mois / 20 juillet 2017	15 % de l'émission initiale	Le Conseil n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice
<i>Délégation de compétence consentie au conseil d'administration à l'effet d'émettre des actions ordinaires et des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, en cas d'offre au public comportant une composante d'échange initiée par la Société</i>	26 mois / 20 juillet 2017	1.012.500 € (4.050.000 actions)	Le Conseil n'a pas fait usage de cette délégation au cours de l'exercice
<i>Délégation de compétence consentie au conseil d'administration à l'effet d'émettre un nombre maximum de 405.000 bons de souscription d'actions (BSA) au profit des membres et censeurs du conseil d'administration en fonction à la date d'attribution des BSA non salariés ou dirigeants de la Société ou de l'une de ses filiales</i>	18 mois / 20 novembre 2016	405.000 BSA donnant droit à 405.000 actions, représentant un montant nominal maximum de 101.250 €	Le Conseil d'administration a fait usage de cette délégation le 27 octobre 2015 et procédé à l'émission, au prix de 0,36 euro l'un, 80.000 BSA au profit des administrateurs n'ayant pas la qualité de salariés ou de dirigeants de la Société : Patrick LANGLOIS, Danielle GUYOT-CAPARROS, Russell GREIG, David H. SOLOMON, Thomas HOFSTAETTER, Financière de la Montagne. Chaque BSA permet la souscription d'une action au prix de 3,61 euros l'une.

### **Options de souscription et d'achat d'actions**

Au cours de l'exercice, 7.879 options de souscription d'actions ont été exercés par des salariés de la Société, donnant lieu à la constatation de deux augmentations de capital en janvier et en juillet 2015.

A la suite de l'autorisation donnée par l'Assemblée générale du 20 mai 2015, le Conseil d'administration du 27 octobre 2015 a adopté :

- Un nouveau plan d'options de souscription d'actions au profit des salariés de la Société et a attribué 290.000 options soumises à des conditions de présence ;
- Un nouveau plan d'options de souscription d'actions au profit du directeur général de la Société et a attribué 60.000 options soumises à des conditions de performance et de présence. Il est précisé que les membres du comité exécutif de la Société, bien que faisant partie du plan salariés ci-dessus, sont soumis aux mêmes conditions de performance et de présence que le directeur général.

Le récapitulatif des options de souscription d'actions au 31 décembre 2015 est disponible à la note 18 de l'annexe aux comptes consolidés figurant à la section 6.1 du Document de Référence.

### **Bons de souscription d'action (BSA)**

Deux attributions de bons de souscription d'actions au profit des membres du Conseil d'administration n'ayant pas la qualité de salarié ou de dirigeant de la Société ont été décidées par le conseil d'administration au cours de l'exercice :

- Le 4 mars 2015 : attribution de 35.500 bons de souscription d'actions, dont 19.000 ont été effectivement souscrits par leurs titulaires (autorisation donnée par l'Assemblée générale du 30 juin 2014).
- Le 27 octobre 2015 : attribution de 80.000 bons de souscription d'actions, dont 65.000 ont été effectivement souscrits par leurs titulaires (autorisation donnée par l'Assemblée générale du 20 mai 2015).

Le récapitulatif des bons de souscription d'actions au 31 décembre 2015 est disponible à la note 18 de l'annexe aux comptes consolidés figurant à la section 6.1 du Document de Référence.

### **Actions gratuites**

Il n'a pas été procédé à l'attribution gratuite d'actions au cours de l'exercice 2015.

Le récapitulatif des actions gratuites au 31 décembre 2015 est disponible à la note 18 de l'annexe aux comptes consolidés figurant à la section 6.1 du Document de Référence.

### **Capital susceptible d'être souscrit par les salariés et les dirigeants et capital dilué**

Le capital dilué au 31 décembre 2015 s'élève à 42.463.790 actions. Il intègre le capital social au 31 décembre 2015 (40.552.083 actions) plus le nombre d'actions susceptibles d'être émises à raison des plans d'attribution de titres donnant accès au capital de la Société (1.911.707) détaillé ci-après, représentant une dilution potentielle de 4,7%.

Désignation du Plan	Bénéficiaires	Prix de souscription ajusté (*) par action en euros	Date d'expiration	Nombre de bons/options ajusté (*) en circulation au 31/12/15	% de dilution sur le capital social	% CUMULE
<b>BSA 2011</b>	<b>Membres du conseil d'administration non salariés ou dirigeants</b>	3,63 €	21/09/2017	41.864	0,10	0,84
<b>BSA 2012</b>		3,75 €	13/09/2018	41.857	0,10	
<b>BSA 2013</b>		3,85 €	19/09/2023	88.490	0,22	
<b>BSA 2014-1</b>		6,17 €	22/09/2024	85.886	0,21	
<b>BSA 2014-2</b>		6,26 €	4/03/2025	19.000	0,05	
<b>BSA 2015</b>		3,61 €	27/10/2025	65.000	0,16	
<b>SO 2010</b>	<b>Dirigeants</b>	5,28 €	25/08/2020	10.791	0,03	1,25
<b>SO 2011</b>		3,63 €	21/09/2021	219.782	0,54	
<b>SO 2012</b>		3,75 €	13/09/2022	103.597	0,26	
<b>SO 2014</b>		6,17 €	22/09/2024	34.487	0,09	
<b>SO 2015</b>		3,61 €	27/10/2025	60.000	0,15	
<b>AGA 2014</b>		NA	22/09/2014	75.203	0,19	
<b>SO 2010-1</b>	<b>Salariés</b>	5,28 €	25/08/2020	51.721	0,13	2,62
<b>SO 2010-2</b>		5,23 €	16/12/2020	17.491	0,04	
<b>SO 2011-1</b>		3,63 €	21/09/2021	145.575	0,36	
<b>SO 2011-2</b>		3,63 €	26/01/2022	1.570	0,00	
<b>SO 2012</b>		3,75 €	13/09/2022	214.096	0,53	
<b>SO 2013</b>		3,85 €	19/09/2023	160.939	0,40	
<b>SO 2014</b>		6,17 €	22/09/2024	118.178	0,29	
<b>SO 2015</b>		3,61 €	27/10/2025	290.000	0,72	
<b>AGA 2014</b>		NA	22/09/2014	66.180	0,16	
<b>TOTAL</b>					<b>1.911.707</b>	

(\*) Après ajustement du nombre et du prix de souscription des bons, options et actions gratuites suite aux augmentations de capital de juillet 2011, juillet 2013 et décembre 2014, conformément à l'article L.228-99 du code de commerce (CA du 28 juillet 2011, du 14 novembre 2013 et du 22 janvier 2015).

Modalités d'exercice des options : exercice par tranches de 25% aux dates d'anniversaire des plans, sur les 4 années suivant la date d'attribution

Modalités d'exercices des BSAs : exercice par tranches de 1/3, à l'expiration de chaque période de six mois, 12 mois et 18 mois après l'attribution.

#### Participation des salariés au capital social

Conformément à l'article L. 225-102 du Code du commerce, il est précisé qu'au 31 décembre 2015, les salariés de la Société ne détenaient aucune participation dans le capital de la Société dans le cadre d'une gestion collective. Aucune action gratuite n'a été acquise au cours de l'exercice 2015. En conséquence aucune action gratuite ne se trouve en période d'indisponibilité.

**Informations sur le capital de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option**

A la connaissance de la Société, il n'existe aucune option, ni aucun accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant la mise en place d'une telle option, sur le capital de la Société.

**Évolution du capital d'ONXEO sur cinq ans**

*(Voir tableau ci-après)*

<u>Date de réalisation définitive de l'opération ou de constatation</u>	<u>Augmentation de capital</u>	<u>Nombre d'actions émises</u>	<u>Prix d'émission En €</u>	<u>Montant nominal de l'augmentation/réduction de capital en €</u>	<u>Prime émission en €</u>	<u>Montants successifs du capital en €</u>	<u>Nombre cumulé d'actions</u>	<u>Valeur nominale des actions</u>
31/12/2009	Exercice de BSA	1 500	2,95	375	4 050	3 224 583,50	12 898 334	0,25€
27/04/2010	Augmentation de capital réservée	509 338	5,89	127 334,50	2 872 666,32	3 351 918	13 407 672	0,25€
25/08/2010	Acquisition actions gratuites	120 900	0	30 225	-	3 382 143	13 528 572	0,25€
10/02/2011	Exercice de BSA	7 500	2,95	1 875	20 250	3 384 018	13 536 072	0,25€
15/05/2011	Acquisition actions gratuites	47700	0	11925	-	3 395 943	13 583 772	0,25€
01/08/2011	Augmentation de capital avec maintien du DPS	3 395 943	4,90	848985,75	15791134,95	4 244 928,75	16 979 715	0,25€
26/12/2011	Augmentation de capital réservée	680 000	3,65	170 000	2312000	4 414 928,75	17 659 715	0,25€
04/02/2013	Augmentation de capital réservée	250 000	5,22	62 500	1 242 500	4 477 428,75	17 909 715	0,25€
26/02/2013	Augmentation de capital réservée	250 000	4,65	62 500	1 100 000	4 539 928,75	18 159 715	0,25€
25/07/2013	Augmentation de capital avec maintien du DPS	2 496 960	3,50	624 240	8 115 120	5 164 168,75	20 656 675	0,25 €
13/12/2013	Exercice de BSA	26 317	3,58	6 579,25	87 725,90	5 170 748	20 682 992	0,25 €
30/06/2014	Augmentation de capital réservée (fusion)	10 799 341	7,29	2 699 835,25	76 027 360,75	7 870 583,25	31 482 333	0,25
01/08/2014	Exercice de BSA	8 311	2,32	2 077,75	17 203,77	7 872 661	31 490 644	0,25 €
16/12/2014	Augmentation de capital avec maintien du DPS	9 053 560	4,50	2 263 390	38 477 630	10 136 051	40 544 204	0,25 €
22/01/2015	Exercice d'options	7 049	5,50	1 762,25	38 769,90	10 137 813,25	40 551 253	0,25 €
30/07/2015	Exercice d'options	830	5,50	207,50	4 357,50	10 138 020,75	40 552 083	0,25 €
25/03/2016	Augmentation de capital réservée (apport de titres)	553 819	3,01	138 454,75	1 528 540,44	10 276 475,5	41 105 902	0,25€
25/03/2016	Augmentation de capital réservée	364 958	2,74	91 239,50	908 745,42	10 367 715	41 470 860	0,25€

## Modification de l'actionariat au cours des trois derniers exercices

	<b>31/12/2015</b>		<b>31/12/2014</b>		<b>31/12/2013</b>	
	<b>Nombre d'actions</b>	<b>% du capital</b>	<b>Nombre d'actions</b>	<b>% du capital</b>	<b>Nombre d'actions</b>	<b>% du capital</b>
<b>Principaux actionnaires (&gt; 5 %)</b>					<b><u>3 881 965</u></b>	<b><u>18,76</u></b>
Groupe Financière de la Montagne	<b>5 661 532</b>	<b>13,96</b>	<b><u>5 661 532</u></b>	13,96	2 807 570	13,56
IDInvest Partners (AGF PE).....	-	-	-	-	1 076 395	5,20
<b>Autres</b> .....	<b>34 890 551</b>	<b>86,04</b>	<b><u>34 882 672</u></b>	<b><u>86,04</u></b>	<b><u>16 801 027</u></b>	<b><u>81,23</u></b>
Dont autocontrôle .....	36 744	0,09%	16 000	0,04	13 671	0,06
<b>Total</b> .....	<b>40 552 083</b>	<b>100</b>	<b><u>40 544 204</u></b>	<b><u>100</u></b>	<b><u>20 682 992</u></b>	<b><u>100</u></b>

### Identification des actionnaires

La Société est en droit de demander à tout moment à l'organisme chargé de la compensation des titres l'identité des détenteurs de titres conférant immédiatement ou à terme le droit de vote dans ses propres assemblées, la quantité de titres détenus par chacun d'eux et, le cas échéant, les restrictions dont les titres peuvent être frappés.

#### **7.2.2.4 Information complémentaire sur le contrôle des comptes**

##### **Le contrôle des comptes**

Les commissaires aux comptes d'Onxeo, conformément à la loi sur les sociétés commerciales, procèdent à la certification des comptes de la Société. Les commissaires aux comptes sont nommés par l'assemblée générale des actionnaires.

##### ***Commissaires aux comptes titulaires***

###### Grant Thornton

Membre français de Grant Thornton International

100, rue de Courcelles

75017 Paris

Représenté par Monsieur Jean-Pierre Colle, membre de la compagnie des commissaires aux comptes de Paris.

Le mandat du cabinet Grant Thornton a été désigné renouvelé par l'assemblée générale du 6 avril 2016 statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2015. Ce mandat expirera à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

###### Ernst & Young Audit

Tour Ernst & Young, Faubourg de l'Arche,

Tour First,

1 /2 place des Saisons

92400 Courbevoie, Paris-La Défense 1.

Représenté par Madame Béatrice Delaunay, membre de la compagnie des commissaires aux comptes de Versailles.

Le mandat du cabinet Ernst & Young a été renouvelé par l'assemblée générale du 29 juin 2011 pour une durée de six exercices. Ce mandat expirera à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

##### ***Commissaires aux comptes suppléants***

La société IGEC, Institut de gestion et d'expertise comptable

3, rue Léon Jost

75017 Paris

Le mandat de la société IGEC a été renouvelé par l'assemblée générale du 6 avril 2016 statuant sur l'exercice clos le 31 décembre 2015. Ce mandat expirera à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

Société Auditex SA

Tour First,

1 /2 place des Saisons

92400 Courbevoie, Paris-La Défense 1.

Le mandat d'Auditex SA a été renouvelé par l'assemblée générale du 29 juin 2011 pour une durée de six exercices. Son mandat expirera à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2016.

Durant la période couverte par les informations financières historiques aucun contrôleur légal de la Société n'a démissionné et n'a été écarté.

#### **Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux**

Le tableau des honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leur réseau comptabilisés en charges par la Société du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2015 est disponible dans la note 22 de l'annexe aux comptes consolidés figurant à la section 6.1 du Document de Référence.



## **8. PERSONNES RESPONSABLES**

### **8.1 Personne responsable du Document de Référence**

Madame Judith Greciet, Directeur général

### **8.2 Attestation de la personne responsable**

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

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables (normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne pour les comptes consolidés et principes comptables français pour les comptes annuels) 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 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 ainsi qu'une description des 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 de référence ainsi qu'à la lecture d'ensemble du document de référence.

Les informations financières sur les comptes annuels et consolidés présentées dans ce document ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux des comptes, figurant :

- Page 150 pour le rapport sur les comptes consolidés
- Page 185 pour le rapport général sur les comptes annuels

Ces rapports contiennent des observations qui décrivent, d'une part l'opération de fusion intervenue au cours de l'exercice et ses incidences comptables sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2014 et d'autre part l'incidence du changement de méthode comptable intervenu au cours de la période relatif à la première application de la norme IFRS 11.

Il est rappelé que les informations financières historiques sur les comptes annuels et consolidés au titre des exercices 2013 et 2014 sont incluses par référence dans ce document et ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux des comptes, figurant :

- Pages 138 et 171 du Document de référence – Rapport annuel 2013 déposé le 7 avril 2014, qui contiennent une observation concernant les conditions d'application du principe de continuité d'exploitation.
- Pages 159 et 207 du Document de référence – Rapport annuel 2014 déposé le 14 avril 2015, qui contiennent une observation concernant les conditions d'application du principe de continuité d'exploitation.

Fait le 29 avril 2016

Judith Greciet, Directeur général

### **8.3 Personne responsable de l'information financière**

Monsieur Nicolas Fellmann

Directeur Administratif et Financier

Adresse : 49 boulevard Valin – 75015 Paris – France

Téléphone : +33 (0)1 45 58 76 00

Télécopie : +33 (0)1 45 58 08 81

Courriel : [contact@onxeo.com](mailto:contact@onxeo.com)

## 9. TABLE DE CONCORDANCE AVEC LES INFORMATIONS REQUISES DANS LE RAPPORT FINANCIER ANNUEL

Afin de faciliter la lecture du Document de Référence, la table de concordance ci-après permet d'identifier, dans le Document de Référence, les informations qui constituent le rapport financier annuel devant être publié par les sociétés cotées conformément aux articles L. 451-1-2 du Code monétaire et financier et 222-3 du Règlement général de l'AMF.

<b>RAPPORT FINANCIER ANNUEL</b>	<b>SECTIONS (PAGES)</b>
1. Attestation de la personne responsable	8 (p. 225)
2. Comptes sociaux - normes françaises	6.3 (p. 154)
3. Comptes consolidés - normes IFRS	6.1 (p. 118)
4. Rapport de gestion annuel	Voir encadré ci-dessous
5. Rapport du président sur le contrôle interne et le gouvernement d'entreprise	5.1, 5.2 et 7.2.2. (p. 68, 88 et 201)
6. Communication relative aux honoraires des commissaires aux comptes	7.2.2.4 (p. 224)
7. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels aux normes françaises et normes IFRS	6.2 (p. 152) 6.4 (p. 187)
8. Rapport des commissaires aux comptes sur le rapport du président	5.6 (p. 113)
<b>RAPPORT DE GESTION ANNUEL</b>	<b>SECTIONS (PAGES)</b>
1. Situation de la Société et activité au cours de l'exercice écoulé	1 et 2, p. 8 et 13
2. Examen des comptes et résultats – Affectation des résultats – Rappel des dividendes distribués – Dépenses non déductibles fiscalement	3, 6.1 et 6.3 p. 36, 118 et 154
3. Information sur les délais de paiement des fournisseurs	3.1.1 (p. 39)
4. Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée / Utilisation des instruments financiers par la Société	5.5.1.4 (p. 99)
5. Activité en matière de recherche et développement	4.1 (p. 44)
6. Evolution prévisible et perspectives d'avenir	1.1 et 2.3 (p. 8 et 20)
7. Evénements importants survenus depuis la clôture de l'exercice social	2.2 (p. 19)
8. Participation des salariés au capital	2.4.1 A et 7.2.2.3 (p. 25 et 218)
9. Direction générale de la Société	5.2 (p. 89)
10. Informations concernant les mandataires sociaux	5.1.2.1 (p. 77)
11. Prises de participations significatives dans des sociétés ayant leur siège en France, ou prises de contrôle de telles sociétés ;	2.1.1 (p. 13)

cessions de telles participations

12. Activités des filiales et des sociétés contrôlées	2.1.1, 2.2 et 4.2.4 (p. 13, 18, 62)
13. Renseignements relatifs à la répartition du capital et à l'autocontrôle – Programme de rachat d'actions	7.1.2 et 7.2.2.3 (p. 197 et 210)
14. Modifications intervenues au cours de l'exercice dans la composition du capital	7.1.2 et 7.2.2.3 (p. 197 et 210)
15. Etat récapitulatif des opérations des dirigeants et des personnes mentionnées à l'article L. 621-18-2 du code monétaire et financier sur les titres de la Société réalisées au cours de l'exercice écoulé	5.4 (p. 98)
16. Eléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique	7.2.2.1 (p. 205)
17. Informations sur les conventions conclues entre un dirigeant ou un actionnaire significatif et une filiale du Groupe	7.2.2.1 (p. 205)
18. Informations sociales et environnementales	2.4 (p. 20)
19. Tableau des résultats des cinq derniers exercices	6.3 (p. 184)
20. Délégations en matière d'augmentation de capital	7.2.2.3 (p. 212)

---

## 10. TABLE DE CONCORDANCE DU DOCUMENT DE REFERENCE

Figurent dans la présente table de concordance, en regard de chacune des rubriques prévues par l'annexe I du règlement (CE) numéro 809/2004 de la Commission européenne du 29 avril 2004, les numéros du ou des paragraphes du Document de Référence dans lesquels sont mentionnées les informations relatives à chacune des rubriques du règlement.

<b>Annexe I du Règlement CE n° 809/2004</b>		<b>Document de Référence</b>
		<b>Chapitre(s)/ Section(s)</b>
<b>I.</b>	<b>Personnes responsables</b>	<b>8 (p. 225-226)</b>
<b>II.</b>	<b>Contrôleurs légaux des comptes</b>	<b>1.2.3 (p. 11) 7.2.2.4 (p. 223)</b>
<b>III.</b>	<b>Informations financières sélectionnées</b>	
1.	Informations financières historiques sélectionnées	1.3 (p. 12)
2.	Informations financières sélectionnées pour des périodes intermédiaires et données comparatives couvrant les mêmes périodes de l'exercice précédent	N/A
<b>IV.</b>	<b>Facteurs de risques</b>	<b>5.5.1.4 (p. 99)</b>
<b>V.</b>	<b>Informations concernant l'émetteur</b>	
1.	Histoire et évolution de la Société	7.2.1 (p. 199)
	1.1. Raison sociale et nom commercial	7.2.2.1 (p. 201)
	1.2. Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur	7.2.2.1 (p. 201)
	1.3. Date de constitution et durée de vie de l'émetteur	7.2.2.1 (p. 201)
	1.4. Siège social et forme juridique de l'émetteur, législation régissant ses activités, pays d'origine, adresse et numéro de téléphone	7.2.2.1 (p. 201)
	1.5. Evénements importants dans le développement de l'activité de l'émetteur	2.1 (p. 13) 7.2.1 (p. 199)
2.	Investissements	2.3 (p. 20) 3.2 (p. 40)
<b>VI.</b>	<b>Aperçu des activités</b>	
1.	Principales activités	1.1 (p. 8)
	1.1. Nature des opérations effectuées par l'émetteur et ses principales activités	1.1 (p. 8)
	1.2. Nouveau produit ou service important lancé sur le marché	4.2 (p. 13)
2.	Principaux marchés	4.2 (p. 51)

3.	Événements ayant influencé les renseignements fournis conformément aux points VI. et VI.2	N/A
4.	Degré de dépendance de l'émetteur à l'égard de brevets ou de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication	4.1.4 (p. 47)
5.	Éléments sur lesquels est fondée toute déclaration de l'émetteur concernant sa position concurrentielle	4.2 (p. 51)
<b>VII.</b>	<b>Organigramme</b>	<b>2.1.1 (p. 13)</b>
<b>VIII.</b>	<b>Propriétés immobilières, usines et équipements</b> Impact environnemental	<b>7.2.2.1 (p. 201)</b> <b>2.4.2 (p. 31)</b>
<b>IX.</b>	<b>Examen de la situation financière et du résultat</b>	<b>3 (p. 37)</b>
<b>X.</b>	<b>Trésorerie et capitaux</b>	<b>3.2 (p. 40)</b>
<b>XI.</b>	<b>Recherche et développement, brevets et licences</b>	<b>4 (p. 44)</b> <b>4.1.4 (p. 47)</b>
<b>XII.</b>	<b>Information sur les tendances</b>	<b>2.2 (p. 18)</b>
<b>XIII.</b>	<b>Prévisions ou estimation du bénéfice</b>	<b>N/A</b>
<b>XIV.</b>	<b>Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale</b>	
1.	Informations sur les activités, l'absence de condamnation et les mandats sociaux	5.1.2 (p. 76) 5.1.2.1 (p. 76)
2.	Information sur les conflits d'intérêts, les accords avec des tiers et les restrictions de cession d'actions	5.1.2.2 (p. 85) 5.1.2.5 (p. 87) 5.1.2.6 (p. 87)
<b>XV.</b>	<b>Rémunération et avantages des personnes visées au point XIV.1</b>	<b>5.1.2.4 (p. 86)</b> <b>5.2.2 (p. 88)</b>
<b>XVI.</b>	<b>Fonctionnement des organes d'administration et de direction</b>	
1.	Date d'expiration du mandat actuel des membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance	5.1.2.1 (p. 77)
2.	Informations sur les contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à l'émetteur ou à l'une de ses filiales	5.1.2.7 (p. 88)
3.	Informations sur le Comité de l'audit et le Comité de rémunération de l'émetteur	5.1.1.2 (p. 73 et 75)
4.	Conformité au régime de gouvernement d'entreprise en vigueur	5 (p. 69) 7.2.2.1 (p. 201)

<b>XVII.</b>	<b>Salariés</b>	
1.	Nombre de salariés à la fin de la période couverte par les informations financières historiques ou nombre moyen durant chaque exercice de cette période et répartition des salariés	2.4.1 (p. 21)
2.	Participations et <i>stock-options</i> : pour chacune des personnes visées au point XIV.1, informations concernant la participation qu'elle détient dans le capital social de l'émetteur et toute option existant sur ses actions	2.4.1 A f) (p. 24) 5.1.2.1 (p. 77)
3.	Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur	7.2.2.3 (p. 219)
<b>XVIII</b>	<b>Principaux actionnaires</b> Droit de vote double Actions de concert et franchissements de seuil Accord pouvant entraîner un changement de contrôle	<b>7.1.2 (p. 197)</b> <b>7.2.2.1 (p. 204)</b> <b>7.2.2.1 (p. 197)</b> <b>7.2.2.1 (p. 197)</b>
XIX	Opérations avec des apparentés	7.2.2.1 (p. 205)
<b>XX.</b>	<b>Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur</b>	
1.	Informations financières historiques	6 (p. 118)
2.	Informations financières pro-forma et description de l'influence de la restructuration	N/A
3.	Etats financiers annuels (comptes sociaux et comptes consolidés)	6.1 (p. 118) 6.3 (p. 154)
4.	Vérification des informations financières historiques 4.1. Déclaration attestant que les informations financières historiques ont été vérifiées 4.2. Autres informations contenues dans le document de référence vérifiées par les contrôleurs légaux 4.3. Lorsque des informations financières figurant dans le document de référence ne sont pas tirées des états financiers vérifiés par l'émetteur, en indiquer la source et préciser qu'elles n'ont pas été vérifiées	6.2 (p. 152) 6.4 (p. 187) 5.2.4 (p. 97) 6.6 (p. 190) N/A
5.	Date des dernières informations financières vérifiées	6.5 (p. 189)
6.	Informations financières intermédiaires et autres	6.5 (p. 189)
7.	Politique de distribution de dividendes	6.5 (p. 189)
8.	Procédures judiciaires et d'arbitrage	6.1 (p. 140) 6.3 (p. 165)

9.	Changement significatif de la situation financière ou commerciale survenu depuis la fin du dernier exercice	2.2 (p. 18)
<b>XXI.</b>	<b>Informations complémentaires</b>	
1.	Capital social	7.1.2 (p. 197) 7.2.2.3 (p. 219)
	1.1. Montant du capital souscrit, nombre d'actions émises, valeur nominale par action et rapprochement du nombre d'actions en circulation à la date d'ouverture et à la date de clôture de l'exercice	
	1.2. Actions non représentatives du capital	N/A
	1.3. Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par l'émetteur ou par ses filiales	7.2.2.3 (p. 210)
	1.4. Valeurs mobilières convertibles, échangeable ou assorties de bons de souscription	7.2.2.3 (p. 218)
	1.5. Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition et obligation attaché (e) au capital souscrit, mais non libéré, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital	7.2.2.3 (p. 210)
	1.6. Informations sur le capital de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord prévoyant de le placer sous option	7.2.2.3 (p. 218)
	1.7. Historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques	7.2.2.3 (p. 221)
2.	Acte constitutif et statuts	7.2.2.1 (p. 201) 5.1.1.1 (p. 70) 5.1.2.2 (p. 86)
<b>XXII.</b>	<b>Contrats importants</b>	<b>7.2.2.2 (p. 206)</b>
<b>XXIII</b>	<b>Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts</b>	<b>7.2.2.1 (p. 206)</b>
<b>XXIV</b>	<b>Documents accessibles au public</b>	<b>7.2.2.1 (p. 202)</b>
<b>XXV.</b>	<b>Informations sur les participations</b>	<b>3.1.2 (p. 38)</b> <b>2.1.1 (p. 13)</b>



## 11. TABLE DE CONCORDANCE AVEC LE DECRET « RSE »

Rapport de gestion		
		Chapitre(s)/ Section(s)
<b>1</b>	<b>Informations Sociales</b>	<b>2.4</b> (p. 20)
	<b>Emploi</b>	2.4.1-A (p. 21)
	Effectif total et répartition de l'effectif par sexe, âge et zone géographique	2.4.1-A, b (p. 22)
	Embauches	2.4.1-A, c (p. 23)
	Licenciements	2.4.1-A, c (p. 23)
	Les rémunérations et leur évolution	2.4.1-A, d-e (p. 23-24)
	<b>Organisation du travail</b>	2.4.1-B (p. 25)
	Organisation du temps de travail	2.4.1-B, a (p.25)
	Absentéisme	2.4.1-B, b (p. 25)
	<b>Relations sociales</b>	2.4.1-C (p. 25)
	Organisation du dialogue social (règles et procédures d'information, de consultation et de négociation avec le personnel)	2.4.1-C, a, b (p. 25)
	Bilan des accords collectifs	2.4.1-C, c (p. 26)
	<b>Santé et sécurité</b>	2.4.1-D (p. 26)
	Conditions de santé et de sécurité au travail	2.4.1-D, a, b, c, d (p. 26-27)
	Le bilan des accords signés avec les organisations syndicales et les représentants du personnel en matière de santé et de sécurité au travail	2.4.1-D, e (p. 28)
	Taux de fréquence et de gravité des accidents du travail et les maladies professionnelles	2.4.1-D, f (p. 28)
	<b>Formation</b>	2.4.1-E (p. 28)
	Les politiques mises en œuvre en matière de formation	2.4.1-E, a (p. 28)
	Le nombre total d'heures de formation	2.4.1-E, b (p. 29)
	<b>Egalité de traitement</b>	2.4.1-F (p. 29)
	Les mesures prises en faveur de l'emploi et de l'égalité entre les femmes et les hommes	2.4.1-F, a (p. 29)
	Les mesures prises en faveur de l'emploi et de l'insertion des personnes handicapées	2.4.1-F, b (p. 30)
	La politique de lutte contre les discriminations	2.4.1-G (p. 30)
<b>2</b>	<b>Informations Environnementales</b>	<b>2.4.2</b> (p. 31)
	<b>Politique générale en matière environnementale</b>	2.4.2-A (p. 31)

	Organisation de la société et démarches d'évaluation ou de certification	2.4.2-A (p. 31)
	Formation et information des salariés en matière de protection de l'environnement	2.4.2-A, a (p. 31)
	Moyens consacrés à la prévention des risques environnementaux et des pollutions	2.4.2-A, b (p. 31)
	Montant des provisions et garanties pour risques en matière d'environnement	2.4.2-A, c (p. 32)
	<b>Pollution et gestion des déchets</b>	2.4.2-B (p. 33)
	Prévention, réduction ou réparation des rejets dans l'air, l'eau et le sol affectant gravement l'environnement	2.4.2-B, a (p. 33)
	Prévention de la production, recyclage et élimination des déchets	2.4.2-B, b (p. 33)
	Prise en compte des nuisances sonores	N/A
	Prise en compte de toute autre forme de pollution spécifique à une activité	N/A
	<b>Utilisation durable des ressources</b>	
	Consommation d'eau et approvisionnement en fonction des contraintes locales	N/A
	Consommation de matières premières et mesures prises pour améliorer l'efficacité de leur utilisation	N/A
	Consommation d'énergie, mesures prises pour améliorer l'efficacité énergétique et recours aux énergies renouvelables	N/A
	Utilisation des sols	N/A
	<b>Changement climatique</b>	N/A
	Rejets de gaz à effet de serre	N/A
	Adaptation aux conséquences du changement climatique	N/A
	<b>Protection de la biodiversité</b>	N/A
	Mesures prises pour limiter les atteintes aux équilibres biologiques, aux milieux naturels, aux espèces animales et végétales protégées	N/A
<b>3</b>	<b>Informations sociétales</b>	<b>2.4.3 (p. 34)</b>
	<b>Impact territorial, économique et social de l'activité</b>	N/A
	Impact des activités en matière d'emploi et de développement régional	N/A
	Impact de l'activité sur les populations riveraines ou locales	N/A
	<b>Relations avec les parties prenantes</b>	2.4.3-A (p. 34)
	Conditions du dialogue avec les parties prenantes	2.4.3-A, a (p. 34)
	Actions de partenariat ou de mécénat	2.4.3-A, b (p. 34)
	<b>Sous-traitance et fournisseurs</b>	2.4.3-B (p. 34)
	Prise en compte dans la politique d'achat des enjeux sociaux et environnementaux	2.4.3-B (p. 34)

	Importance de la sous-traitance et prise en comptes de la responsabilité sociale et environnementale dans les relations avec les fournisseurs et les sous-traitants	2.4.3-B (p. 34)
	<b>Loyauté des pratiques</b>	2.4.3-C (p. 35)
	Actions engagées pour prévenir toutes formes de corruption	2.4.3-C, a, b (p. 35)
	Mesures prises en faveur de la santé, la sécurité des consommateurs	2.4.3-C, c (p. 35)
	Actions engagées en faveur des droits de l'homme	2.4.3-C, d (p. 36)

## 12. GLOSSAIRE

MOTS	DEFINITIONS
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché.
<b>Assurance de la qualité</b>	L'assurance de la qualité est un concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les produits mis à disposition sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. Les bonnes pratiques de prélèvement, transport, fabrication, conservation font partie de l'assurance de la qualité.
<b>BPC (Bonnes Pratiques Cliniques)</b>	Ensemble des mesures assurant la qualité des essais cliniques.
<b>BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication)</b>	Partie de l'assurance de la qualité pharmaceutique qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à l'usage prévu et en conformité avec les spécifications de ces médicaments.
<b>BSA</b>	Bons de Souscriptions d'Actions.
<b>CNRS</b>	Centre National de la Recherche Scientifique.
<b>CRO</b>	<i>Contract Research Organization</i> – Organisation de recherche sous contrat.
<b>Dose limitante de toxicité (DLT)</b>	Dose pour un médicament donné pour laquelle une toxicité apparaît. Cette dose permet de définir la dose thérapeutique qui sera nécessairement inférieure.
<b>DSMB</b>	Data Safety and Monitoring Board. Comité d'experts internationaux se réunissant tous les 6 mois et/ou après le recrutement des 25 premiers patients pour l'étude ReLive, afin d'évaluer les données de tolérance des patients inclus dans l'étude et de recommander d'éventuelles modifications du protocole.
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i> – Agence Européenne du Médicament.
<b>Essai Clinique</b>	Tout essai systématique d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires malades ou sains, afin de mettre en évidence ou à vérifier les effets, d'identifier tout effet indésirable, d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'extraction pour établir l'efficacité et la sécurité d'emploi du médicament en question.
<b>Etude pharmacocinétique</b>	Paramètres de cinétique du médicament étudiés dans différents compartiments (le sang, les tissus).
<b>Etude pharmacodynamique</b>	Etude des doses efficaces et de la durée d'efficacité thérapeutique.
<b>Etude randomisée</b>	Etude dans laquelle les patients sélectionnés sont répartis de façon aléatoire entre les différents groupes étudiés.
<b>Etude pivot</b>	Etude clinique servant à l'enregistrement d'un médicament.
<b>Événement indésirable</b>	Toute manifestation nocive et non voulue subie par une personne participant à un essai clinique, qu'elle soit considérée ou non comme liée au(x) médicament(s) de l'essai et quelle que soit la cause de cette manifestation.

MOTS	DEFINITIONS
<b>Événement indésirable grave</b>	Un événement indésirable grave est un événement indésirable ayant pu contribuer à la survenue d'un décès, susceptible de mettre la vie de la personne en danger qui entraîne une invalidité ou une incapacité, ou qui provoque ou prolonge une hospitalisation.
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i> - Agence américaine d'enregistrement des médicaments.
<b>HCC</b>	<i>Hepatocellular Carcinoma</i> - en français HCC ou Carcinome Hépatocellulaire – cancer primitif du foie.
<b>ICH</b>	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> – Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain.
<b>IFRS</b>	<i>International Financial Reporting Standards</i> – Normes de comptabilité internationale telles qu'adoptées par la communauté européenne.
<b>IND</b>	<i>Investigational New Drug</i> – Demande d'autorisation de démarrage d'essai clinique auprès de la FDA pour les Nouveaux Médicaments innovants.
<b>INSERM</b>	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.
<b>Investigateur(s)</b>	Personne(s) physique(s) qui dirige(nt) et surveille(nt) la réalisation de l'essai ; elle(s) est (sont) responsable(s) de la protection, de la santé et du bien-être des personnes qui se prêtent à l'essai. L'investigateur est un médecin justifiant d'une expérience appropriée. Lorsqu'un essai est confié à plusieurs investigateurs, un investigateur coordonnateur est désigné par le promoteur.
<b>In vivo</b>	Manipulation effectuée dans le corps du patient ou de l'animal.
<b>ISO 9000 (9001, 9002, 9003)</b>	Système qualité - Modèle pour l'assurance de la qualité en conception, développement, production, installation et prestations associées.
<b>Lot</b>	Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.
<b>Médicament</b>	On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions organiques.
<b>MDR</b>	Gène de <i>Multi Drug Resistance</i> – codant pour des protéines transmembranaires rejetant les produits ou les drogues à l'extérieur des cellules.
<b>Observance</b>	Adhésion du patient à son traitement (bon suivi thérapeutique).
<b>PCT</b>	<i>Patent Cooperation Treaty</i> – Traité de coopération en matière de brevets. Le PCT est un traité international qui prévoit une procédure de dépôt normalisée pour l'obtention de brevets étrangers dans les pays signataires.
<b>Phase I</b>	Cette phase correspond aux premiers essais cliniques. Elle doit évaluer la tolérance du médicament sur un petit nombre de sujets volontaires (le plus souvent sains) et permettre de réaliser les premières études sur le devenir du médicament dans l'organisme.

MOTS	DEFINITIONS
<b>Phase II</b>	Cette phase est divisée en deux sous-phases. La Phase II-A qui a comme objectif d'étudier les effets du médicament sur un petit nombre de sujets volontaires (le plus souvent sains) et de compléter les études de pharmacocinétique. La Phase II-B doit évaluer la tolérance (effets indésirables) et l'efficacité du médicament sur un nombre limité de malades et déterminer la posologie.
<b>Phase III</b>	Cette phase a pour objectif de confirmer et compléter les résultats relatifs à l'efficacité et à la tolérance du médicament sur un nombre suffisant de malades. Elle doit aussi permettre d'étudier les effets indésirables et d'évaluer le bilan efficacité/sécurité, vis-à-vis d'un traitement de référence.
<b>Phase IV</b>	Cette phase correspond aux essais réalisés après l'AMM. Elle s'effectue sur un très grand nombre de patients. Son objectif est d'affiner la connaissance du médicament et des effets indésirables, d'adapter la posologie pour des cas particuliers et enfin d'évaluer la stratégie du traitement.
<b>Promoteur</b>	Personne physique ou morale qui prend l'initiative d'un essai clinique et qui assume la responsabilité du lancement et de la gestion.
<b>Protocole</b>	Document décrivant la justification, les objectifs, la méthodologie et les méthodes statistiques de l'essai, et qui précise les conditions dans lesquelles cet essai doit être réalisé et géré.
<b>Rapport bénéfice/risque</b>	Rapport entre les bénéfices escomptés d'un médicament et les risques éventuels.
<b>Recherche Biomédicale</b>	Essai ou expérimentation organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.
<b>Suivi de la réponse immune</b>	Ensemble des techniques permettant de suivre l'induction et la cinétique de la réponse immune. Dans le cas de l'immunothérapie, le suivi des réponses T (médiées par les lymphocytes T) est particulièrement pertinent.
<b>SO</b>	<i>Stock option</i> – Options de souscription ou d'achat d'actions.
<b>Traçabilité</b>	Ensemble des informations et des mesures prises pour suivre et retrouver rapidement chacune des étapes d'un processus.
<b>Validation</b>	Établissement de la preuve que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout procédé, procédure, matériel ou matière première, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés et les spécifications fixées.