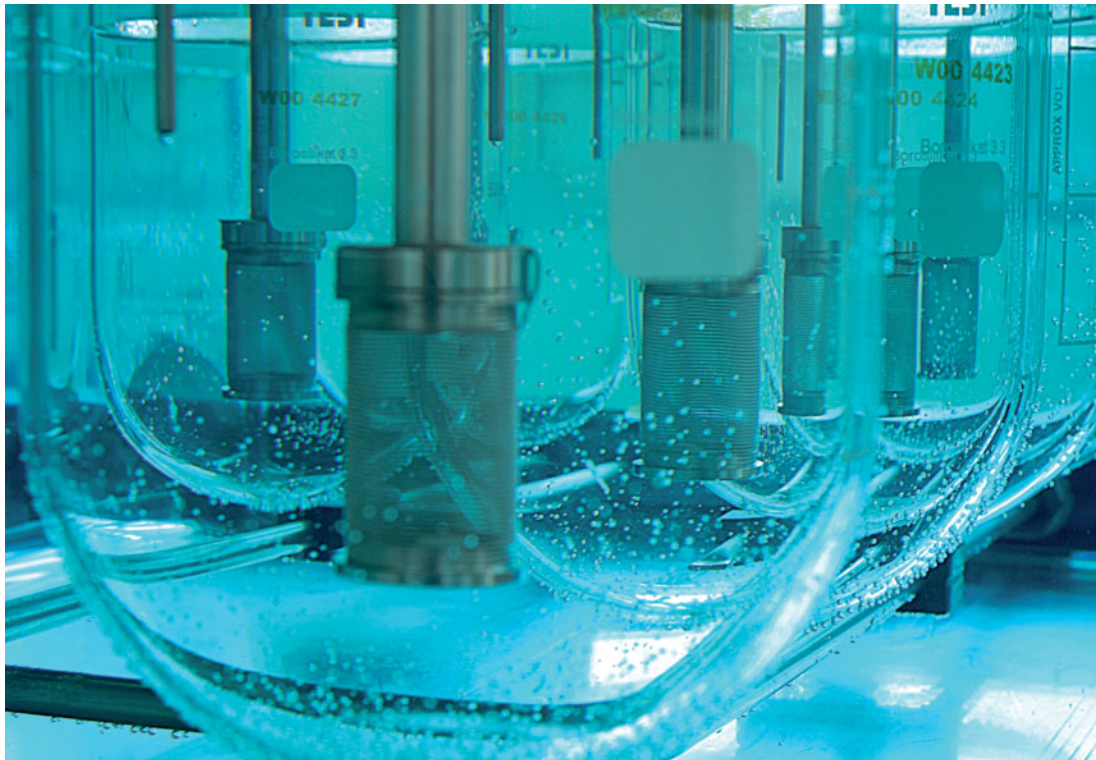




**BIOALLIANCE**  
P h a r m a

# DOCUMENT DE RÉFÉRENCE RAPPORT ANNUEL 2008



# SOMMAIRE

## CHAPITRE 1 BIOALLIANCE PHARMA EN BREF

Profil	1
Message des dirigeants	2
Nos réalisations 2008	5
Stratégie	6
Gouvernance	9
Chiffres clés	10
Catalyseurs de croissance pour 2009	11
BioAlliance Pharma en bourse	12

1  
CHAPITRE

## CHAPITRE 2 ACTIVITÉ ET STRATÉGIE

2.1. Présentation générale et stratégie	14
2.2. Recherche et Développement	18
2.3. Produits et marchés	24

2  
CHAPITRE

## CHAPITRE 3 RAPPORT DE GESTION ET SITUATION FINANCIÈRE

3.1. Rapport de gestion	40
3.2. Trésorerie et financement	64

3  
CHAPITRE

## CHAPITRE 4 ÉTATS FINANCIERS

4.1. Comptes consolidés du Groupe	69
4.2. Comptes sociaux de BioAlliance Pharma SA	94
4.3. Autres informations financières	118
4.4. Contrôleurs légaux des comptes	118
4.5. Rapport financier annuel	123

4  
CHAPITRE

## CHAPITRE 5 INFORMATIONS JURIDIQUES SUR LA SOCIÉTÉ

5.1. Personnes responsables	126
5.2. Gouvernement d'entreprise	127
5.3. Facteurs de risque et gestion des risques	130
5.4. Contrôle interne : rapport du Président du Conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques	136
5.5. Salariés	144
5.6. Informations relatives à l'actionnariat et au capital	144
5.7. Acte constitutif et statuts	149
5.8. Autres informations	151
5.9. Table de concordance	155

5  
CHAPITRE

## PROFIL

Laboratoire pharmaceutique dédié aux besoins des patients, BioAlliance Pharma développe et commercialise des médicaments innovants dans les domaines du cancer, du VIH, des infections opportunistes et des soins d'accompagnement.

Depuis son origine, la Société se concentre notamment sur les problématiques de résistance.

L'accès privilégié à une recherche académique de pointe a permis à BioAlliance Pharma de valoriser des innovations et de développer un portefeuille équilibré à fort potentiel. La Société dispose pour cela de compétences spécifiques dans les domaines du développement, de l'enregistrement et des ventes.

Depuis fin 2007, BioAlliance Pharma commercialise un premier produit dans les soins d'accompagnement des patients immunodéprimés.

Présent commercialement en France, BioAlliance Pharma se déploie progressivement dans le reste du monde, notamment aux Etats-Unis et en Asie, par un réseau de partenariats industriels adaptés.

Notre vision : devenir un acteur reconnu auprès des spécialistes à l'hôpital, en apportant des solutions novatrices et performantes pour les patients.

## 2008 : UNE CRÉATION DE VALEUR EN MARCHÉ

Un **portefeuille innovant** bien protégé

231  
brevets et  
demandes

dont

50%  
délivrés

Loramyc®

1<sup>er</sup>

produit de la société

Une **innovation concrète**

20 000

patients traités en Europe

8,2  
M€

de **chiffre d'affaires** consolidé en 2008

73  
M€

d'**accords industriels** signés  
aux Etats-Unis, en Europe et en Asie

## MESSAGE DES DIRIGEANTS



Valoriser les actifs et  
le savoir-faire de la Société  
est notre enjeu prioritaire  
pour 2009

Pierre Morgon

Gilles Avenard

Dominique Costantini

## LORAMYC®, UN MOTEUR DE CROISSANCE STRUCTURANT L'ENTREPRISE

### **Loramyc® entre progressivement dans l'arsenal thérapeutique des cliniciens hospitaliers.**

L'exercice 2008 marque la première année pleine de commercialisation en France de notre premier médicament. Le Loramyc® suscite l'intérêt croissant des spécialistes, sur un marché à pénétration progressive, ce que reflète le chiffre d'affaires 2008 de 1 million d'euros. Accueilli très favorablement par les patients, le produit est également reconnu par les experts et a été inclus dans les recommandations internationales de traitement local de la candidose oropharyngée.

En 2009, suite à la reprise fin février de notre licence d'exploitation de la marque Loramyc® et de son enregistrement pour l'Europe, nos efforts s'intensifieront sur deux axes. D'une part, la continuité de la commercialisation en direct sur certains pays et d'autre part le renforcement de nos partenariats en oncologie sur le reste de l'Europe. De plus, après l'obtention des dix premières Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) en 2008, **la commercialisation de Loramyc® vient de débiter dans cinq nouveaux pays européens, dont l'Angleterre et l'Allemagne.**

**L'ouverture vers le marché américain est engagée** à la suite des résultats positifs de l'étude pivot de phase III obtenus en 2008. Ces résultats nous ont permis de finaliser le dossier d'enregistrement du Loramyc® auprès de la FDA, en étroite collaboration avec la société PAR Pharmaceutical Inc et sa division spécialisée Strativa, qui a acquis les droits de commercialisation du Loramyc® aux Etats-Unis.

**En Asie, nous poursuivons notre politique d'accords industriels internationaux avec deux nouveaux partenariats signés en 2008.** La société Handok commercialisera le Loramyc® en Asie du Sud-Est et la société Novamed Pharmaceuticals permettra l'entrée du Loramyc® en Chine. Ces deux sociétés asiatiques, solidement implantées sur leurs zones, ont déjà réussi l'introduction d'un portefeuille de produits en cancérologie à l'hôpital.

**L'ensemble des contrats signés totalise 73 millions d'euros,** dont 25 millions d'euros perçus en 2007-2008, et des redevances significatives sur les ventes sont également attendues. Ce montant témoigne du potentiel du Loramyc® à travers le monde.

## UNE ANNÉE 2008 ORIENTÉE VERS LA CRÉATION DE VALEUR

**Afin de maximiser les synergies commerciales, BioAlliance Pharma a pris en 2008, en licence pour l'Europe, deux produits complémentaires et proches de l'enregistrement.**

Destinés à soulager les nausées et vomissements associés aux traitements du cancer, ces deux produits concernent les mêmes spécialistes et les mêmes malades que le Loramyc®. Le film fin d'ondansétron (RapidFilm™) et le spray d'ondansétron (OS) sont brevetés pour leur technologie de délivrance innovante. Le dépôt du dossier du spray est prévu au premier semestre 2010 en fonction des résultats des essais pharmaceutiques et cliniques. Le dossier du film fin d'ondansétron a été déposé et ce produit pourrait obtenir une autorisation de mise sur le marché en Europe dès 2010.

# MESSAGE DES DIRIGEANTS

Forts de la **délivrance du brevet princeps sur la technologie muco-adhésive Lauriad®** en Europe, nous développons actuellement quatre nouvelles applications Lauriad® indépendantes, capitalisant ainsi sur le savoir-faire acquis avec le Loramyc® ou Miconazole Lauriad®. Une **valorisation de notre savoir-faire industriel unique en matière de nanoparticules** est également engagée, avec le développement d'un anticancéreux sous forme de nanoparticules par voie orale.

Parallèlement, **les avancées de nos programmes de Nouvelles Entités au cours de l'année 2008 ont mis en évidence leur fort potentiel**. Des preuves de concept pour trois Nouvelles Entités ou thérapies ciblées dans le cancer invasif ou le sida ont été obtenues, ouvrant la voie à des stratégies thérapeutiques de rupture par action sur des enzymes ou des récepteurs clés : le plasmide AMEP™, le programme d'inhibiteurs de l'intégrase du VIH, le programme de réversion phénotypique zyxine.

## BIOALLIANCE PHARMA EN BONNE POSITION POUR AFFRONTER 2009

**Nous avons poursuivi en 2008 une gestion dynamique et proactive des ressources et des compétences du Groupe essentielles à sa croissance**. Dans le cadre de la structuration et du renforcement des équipes scientifiques, réglementaires et commerciales, BioAlliance a accueilli Pierre Morgon, qui rejoint les deux fondateurs, en qualité de Directeur général en charge des opérations. Pierre Morgon apporte son expérience internationale acquise au sein de groupes pharmaceutiques de premier plan, dans le domaine marketing et ventes.

Fin 2008, afin d'adapter les capacités et les ressources de l'entreprise aux défis actuels, un plan d'économies sur les projets d'amont non prioritaires a été mis en place. L'objectif est de mieux se focaliser sur les produits issus de nos acquis technologiques et sur nos programmes les plus prometteurs.

**Au 31 décembre 2008, BioAlliance Pharma disposait d'une trésorerie de 32 millions d'euros**. Compte tenu des crédits d'impôt à recevoir en 2009 estimés à 4 millions d'euros et des revenus potentiels issus des accords déjà signés, d'un montant de 21,5 millions de dollars, à percevoir en 2009-2010, nous abordons l'année 2009 avec sérénité et détermination. Cette base financière solide permettra à la Société de développer ses actifs et de se positionner pour conclure de nouveaux accords industriels.

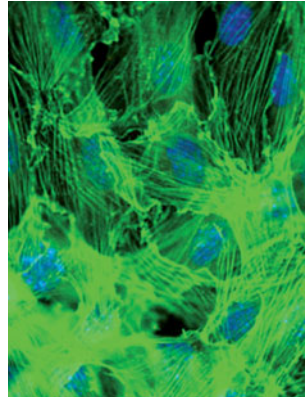
**Après onze années de croissance et de création de valeur, nous sommes déterminés à poursuivre la transformation de BioAlliance Pharma en "specialty pharma" de référence**. En route vers un modèle économique caractérisé par un flux de revenus récurrents, BioAlliance Pharma se situe encore dans un modèle de transition, avec des revenus provenant essentiellement d'accords industriels. La part de revenus issue des ventes va croître progressivement au fur et à mesure des lancements sur les différents marchés.

**A court terme, notre priorité est d'utiliser l'ensemble des leviers permettant de valoriser au maximum le potentiel de l'entreprise** : accélérer les programmes cliniques les plus avancés, rechercher la voie de commercialisation la plus adaptée pour assurer notre croissance en Europe, poursuivre notre politique d'accords et licences, faire entrer nos programmes sélectionnés en clinique et enfin, mettre en place les dispositifs permettant de financer nos programmes plus ambitieux, via des aides publiques ou des partenariats industriels.

Dans un environnement économique complexe, **valoriser les actifs et le savoir-faire de la Société est notre enjeu prioritaire pour 2009**.

Dans cette perspective, nous tenons à saluer l'engagement et l'implication de toute l'équipe BioAlliance, la qualité de notre collaboration avec les experts scientifiques et cliniques et la fidélité des actionnaires qui nous accompagnent.

1 - Société biopharmaceutique dont les produits sont prescrits par des spécialistes et visent des marchés ciblés, marchés de niche hospitaliers pour BioAlliance Pharma.



## AVANCÉES DÉCISIVES POUR LORAMYC®

- **Premier produit commercialisé**
  - 20 000 patients traités en Europe
- **Partenariats industriels étendus à l'Asie après l'accord avec PAR Pharmaceutical aux Etats-Unis en 2007**
  - **Asie du Sud-Est** avec la société Handok
  - **Chine** avec la société NovaMed
- **Constitution du dossier d'enregistrement aux Etats-Unis** après l'obtention de **résultats positifs** dans l'étude clinique pivot de phase III
- Innovation reconnue par les pairs : **BioAlliance Pharma Lauréat du Prix de l'Ingénieur de l'année 2008**, dans la catégorie Entrepreneur<sup>2</sup>

## CRÉATION DE SYNERGIES COMMERCIALES

- **Deux produits complémentaires pris en licence pour l'Europe :**
  - ondansétron RapidFilm™, proche de l'enregistrement
  - ondansétron Oral Spray, en fin de développement

BioAlliance Pharma a collaboré à l'ouvrage "Retrouver le plaisir du goût", livre de conseils culinaires et de recettes destiné aux patients atteints de cancer. "L'amélioration de la qualité de vie des patients au quotidien est le dénominateur commun qui nous a réunis avec les experts pour cette initiative originale".  
Dominique Costantini

## DÉVELOPPEMENT DE NOS ACTIFS

- **Quatre nouveaux produits** développés utilisant la **technologie muco-adhésive Lauriad®**
  - aciclovir Lauriad® en fin d'essai clinique de phase III pour l'herpès labial récurrent
  - trois nouveaux produits Lauriad® aptes à entrer en clinique en 2009
- Valorisation d'un **savoir-faire industriel unique** pour une délivrance d'anticancéreux sous forme de **nanoparticules** : preuve de concept in vivo d'irinotecan Transdrug® par voie orale
- **Preuves de concept** obtenues pour **trois Nouvelles Entités** dans le **cancer invasif** ou le **sida** :
  - nouvelle biothérapie du plasmide AMEP™ ciblant les cellules cancéreuses de mélanomes invasifs
  - nouvelle famille d'inhibiteurs de l'intégrase du VIH
  - thérapie chimique comportant un mécanisme original de réversion phénotypique dans les cancers invasifs



2 - Prix attribué par un jury indépendant sélectionné par "L'Usine Nouvelle", "Industrie et Technologies" et le Conseil national des Ingénieurs et Scientifiques.

# STRATÉGIE

Les principes fondateurs de la stratégie de BioAlliance Pharma sont les suivants :

- une spécialisation sur des produits hospitaliers de niche pour des maladies sévères ou des besoins médicaux non satisfaits (marchés en forte expansion : oncologie, VIH et maladies opportunistes)
- des produits innovants avec des temps de développement réduits
- l'équilibre du portefeuille de produits et la diversification des sources de revenus
- un réseau de ventes performant en France et une nouvelle organisation pour l'Europe en 2009
- des partenariats internationaux sources de redevances importantes.

## L'INNOVATION AU CŒUR DE LA CRÉATION DE VALEUR

### Des produits innovants très ciblés

BioAlliance Pharma développe des produits innovants qui ciblent :

- les organes
- la cellule
- les récepteurs clés.

Quatre principes clés dirigent leur développement :

- délivrer des concentrations suffisantes au site même de l'infection
- éviter les résistances médicamenteuses
- diminuer ou faciliter le nombre de prises
- minimiser les effets indésirables.

La Société a développé des produits utilisant la **technologie muco-adhésive Lauriad®**, qui, par l'adhésion d'un comprimé gingival mucoadhésif sur la muqueuse buccale, permet une libération précoce et prolongée des agents thérapeutiques au site même de la maladie. Capitalisant sur cette technologie brevetée et validée par Loramyc®, BioAlliance Pharma développe aujourd'hui quatre autres produits Lauriad®.

Les produits utilisant la technologie **nanoparticulaire Transdrug®** sont spécialement conçus pour le ciblage intracellulaire. Ils améliorent l'efficacité et la tolérance des médicaments. Deux produits sont aujourd'hui en développement, dont un anticancéreux par voie orale.

L'innovation caractérise également les programmes de **Nouvelles Entités** développés par la Société, qui agissent sur des enzymes ou des récepteurs clé, ouvrant la voie à des **stratégies thérapeutiques de rupture**.



### Un portefeuille de produits équilibré

BioAlliance Pharma développe un portefeuille de produits équilibré en termes de risque. Les produits développés par la Société ne sont ni en relation d'interdépendance les uns vis-à-vis des autres, ni dépendants d'une technologie unique, ce qui permet à la Société de limiter l'impact que pourrait avoir l'arrêt éventuel du développement d'un produit sur le reste des activités de développement de la Société.

L'équilibre économique du portefeuille est renforcé par la sélection de produits dont les temps de développement sont réduits.



# STRATÉGIE

Pré-clinique	Phase I	Phase II	Phase III	AMM	Lancement
<b>Produits au développement très avancé</b>					
		Ondansétron Oral spray™	Aciclovir Lauriad® BA021	Ondansétron RapidFilm™	Loramyc®
<b>Produits proches de la phase clinique</b>					
Fentanyl Lauriad® BA041					
Clonidine Lauriad® BA028					
Corticoïde Lauriad® BA026					
AMEP™ BA015					
<b>Nouveaux produits prometteurs</b>					
Anti-intégrase BA011			Doxorubicin Transdrug® BA003		
Irinotecan Transdrug® BA018					
Zyxine BA016					

## Un portefeuille de produits bien protégé

BioAlliance Pharma place la propriété intellectuelle au cœur de son activité et développe une stratégie "Propriété Intellectuelle" proactive, en lien direct avec ses projets de recherche et développement. **Le nombre de demandes de brevets et brevets accordés a été multiplié par cinq depuis l'introduction en bourse.** Fin 2008, le portefeuille de produits est protégé par 29 familles de brevets publiés, comprenant 231 demandes de brevets et brevets dont plus de 50 % sont délivrés.

Les brevets concernant la technologie muco-adhésive et la technologie nanoparticulaire sont la propriété de BioAlliance Pharma. Plusieurs produits issus de ces travaux ont fait l'objet de nouvelles protections spécifiques, constituant ainsi un portefeuille solide.

## Des partenariats avec des instituts de recherche académique pour la recherche fondamentale

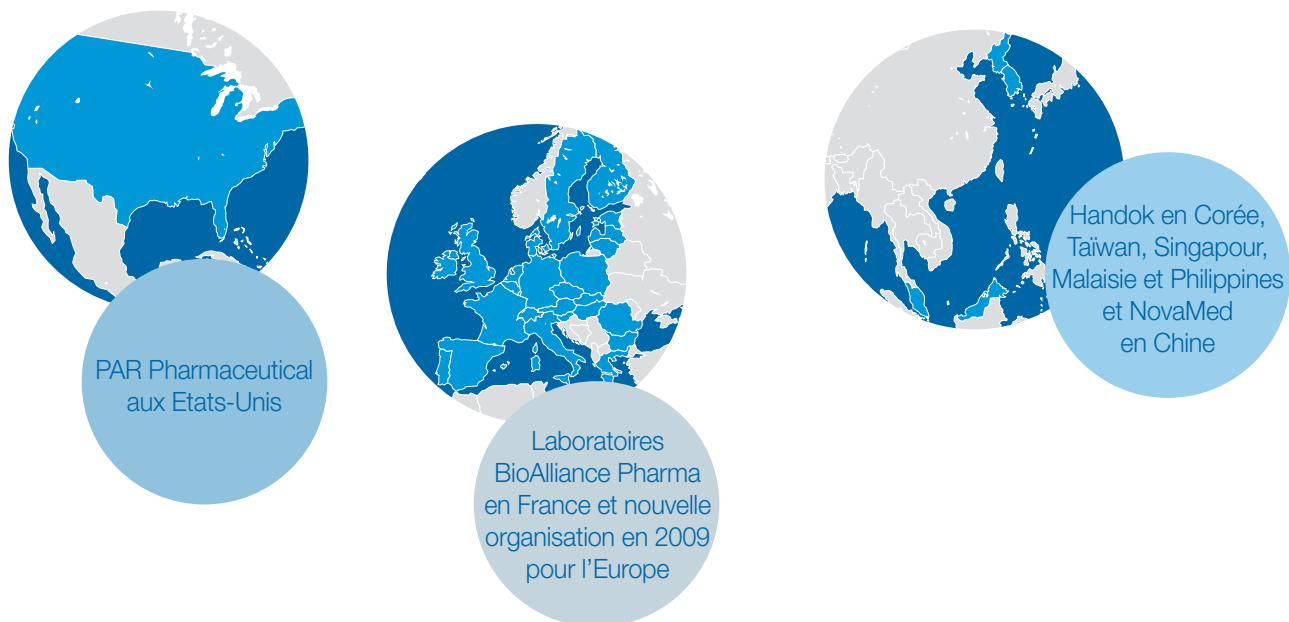
BioAlliance Pharma a établi des **alliances académiques** avec des organismes français de recherche en santé humaine de haut niveau (CNRS, INSERM, ENS, IGR, Université Paris Sud) et des centres universitaires, ce qui lui permet d'accéder, en collaboration avec les meilleurs spécialistes, à des **opportunités de recherche et développement de produits innovants** répondants à des besoins médicaux insuffisamment satisfaits.



D'autre part, BioAlliance Pharma bénéficie du **soutien** et de l'**engagement** d'un réseau international **d'experts et de cliniciens**, partenaires de la Société, qui témoignent de la qualité et de l'intérêt des projets de la Société.

# STRATÉGIE

## UNE DIVERSIFICATION DES SOURCES DE REVENU



### Présence commerciale en Europe

Pour commercialiser ses médicaments en France, BioAlliance Pharma opère à partir de sa filiale d'exploitation "Laboratoires BioAlliance Pharma".

Après avoir repris en février 2009 les droits de commercialisation du Loramyc® en Europe, BioAlliance Pharma assurera la continuité de la commercialisation, en direct sur certains pays et au travers de partenaires présents en oncologie sur le reste de l'Europe.

### Partenaires industriels aux Etats-Unis et en Asie

Pour le reste du monde, en particulier les Etats-Unis et l'Asie, la Société adopte une logique de partenariats industriels source de revenus et de débouchés internationaux. BioAlliance Pharma a ainsi établi un partenariat avec la Société PAR Pharmaceutical à laquelle elle a concédé les droits de commercialisation du Loramyc® aux Etats-Unis et a conclu en 2008 deux accords de partenariat pour l'Asie du Sud-Est. Ces sociétés sont choisies pour leur positionnement spécifique en oncologie et leurs forces de vente spécialisées.

## UNE GESTION DYNAMIQUE ET PROACTIVE

### Gestion proactive du risque

Le développement des produits de la Société intègre un processus d'analyse des risques, qui permet de décider en arrêt ou une accélération du développement en fonction des résultats observés. Ce processus permet un pilotage précis et réactif des coûts de développement.

Afin de limiter ses risques, la Société sollicite également des aides publiques sur ses projets de rupture et recherche des partenariats industriels précoces sur ses produits à fort potentiel, dont le développement nécessite des programmes cliniques de grande envergure.

### Gestion proactive des compétences et des ressources

BioAlliance Pharma met en œuvre une gestion dynamique de ses capacités et de ses ressources, elle développe en interne les compétences essentielles à sa croissance tout en conservant une flexibilité par l'externalisation de certains métiers.

La Société investit ses ressources de manière à maximiser l'efficacité et la productivité de sa R&D et à créer des opportunités de partenariats structurants.

# GOUVERNANCE

La société BioAlliance Pharma a adopté un système de gouvernance avec Directoire et Conseil de surveillance.

## Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance exerce le contrôle permanent de la gestion de la Société conduite par le Directoire. Au cours de l'année 2008, il s'est réuni sept fois avec un taux de participation de 86 %. Il est assisté dans la préparation de ses décisions par deux comités spécialisés : le Comité d'audit et le Comité des rémunérations.

Le Conseil de surveillance de BioAlliance Pharma a été largement renouvelé par l'assemblée générale du 29 avril 2008, les représentants des investisseurs historiques ayant, à l'expiration de leurs mandats, cédé la place à des professionnels de haut niveau indépendants dans les domaines de l'industrie pharmaceutique et de la finance. Au 31 décembre 2008, le Conseil de surveillance est composé de six membres indépendants :

### Président

**Jean-Marie Zacharie** Expérience internationale de dirigeant dans l'industrie pharmaceutique au sein des groupes Merck et Sandoz

### Vice-Président

**François Sarkozy** Médecin, dirigeant du cabinet AEC Partners après des postes de direction opérationnelle en R&D chez Hoechst Marion Roussel et Aventis Pharma

**Michel Arié** Directeur Financier au sein du Groupe CNIM

**Georges Hibon** Expérience internationale de dirigeant dans l'industrie pharmaceutique, en particulier dans le groupe Merck puis chez Pasteur Mérieux Connaught (aujourd'hui Sanofi Pasteur)

**Gilles Marrache** Pharmacien, Président d'Amgen France et Vice-Président d'Amgen Inc.

**Philippe Taranto** Directeur associé dans le fonds d'investissement NI Partners (Groupe Natixis Private Equity)

## Directoire

Les trois membres du Directoire assurent collégialement la direction de la Société. Ils sont en charge de sa gestion et de la conduite des activités. A ce titre, le Directoire présente périodiquement au Conseil de surveillance un rapport sur la marche de la Société.

**Dominique Costantini**, médecin, cofondatrice de BioAlliance Pharma et Président du Directoire.

**Gilles Avenard**, médecin, cofondateur de BioAlliance Pharma, membre du Directoire et Directeur général.

**Pierre Morgon**, pharmacien, membre du Directoire et Directeur général.

## Comité de Direction

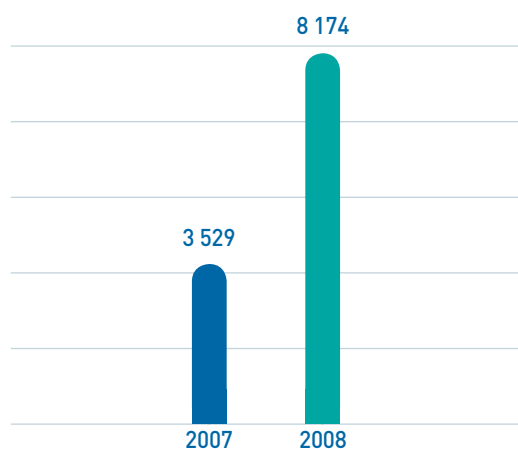
Le Comité de Direction représente l'organe opérationnel de direction de la Société. Il regroupe les Directeurs des différents services de l'entreprise.



# CHIFFRES CLÉS

En milliers d'euros - Normes IFRS

	31/12/2008	31/12/2007
Chiffre d'affaires	8 174	3 529
Résultat opérationnel	(23 192)	(19 565)
Résultat financier	1 828	1 317
Résultat net	(21 366)	(18 249)
Résultat net par action	(1,66)	(1,46)
Créance de crédit d'impôt - recherche	4 627	2 577
Capacité d'autofinancement	(23 927)	(17 732)
Flux générés par l'exploitation	(27 710)	(6 549)
Flux d'investissement	(1 851)	(540)
Flux de financement	4 995	45 770
Variation de la trésorerie	(24 565)	38 681
Trésorerie nette fin d'année	31 691	56 256
Effectifs	92	71



## CHIFFRE D'AFFAIRES

La forte croissance du chiffre d'affaires reflète le développement commercial du Loramyc®, premier produit de la Société, au travers des accords de licence signés aux Etats-Unis et en Asie et également, via des ventes directes en France, qui ont atteint le million d'euros en 2008 pour la première année pleine de commercialisation.

## TRÉSORERIE

BioAlliance Pharma dispose d'une trésorerie de près de 32 millions d'euros au 31 décembre 2008, à laquelle s'ajoutent :

- à court terme, le remboursement des crédits d'impôt recherche à hauteur de 4,6 millions d'euros ; et
- près de 21,5 millions de dollars sur la période 2009-2010 provenant des accords de partenariat signés sur Loramyc®.

La Société bénéficie ainsi de ressources stables permettant de financer le développement des produits et sa croissance.

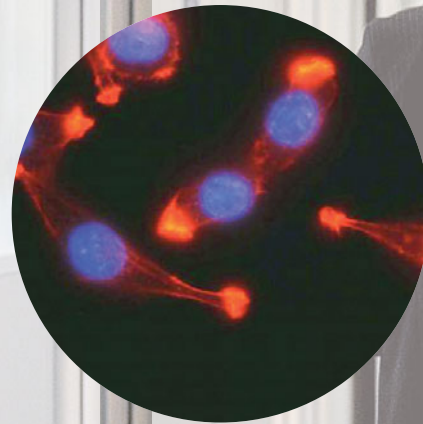
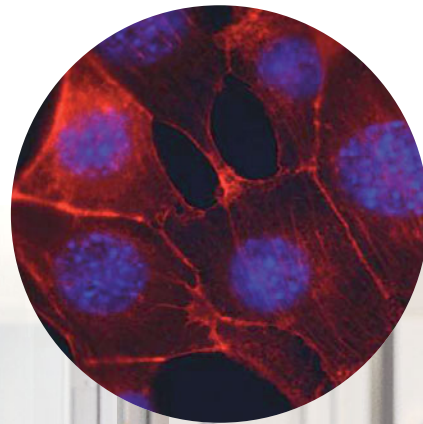
BioAlliance Pharma investit dans des projets innovants, technologies de ciblage, nouvelles molécules et biothérapies, et poursuit une stratégie de création de valeur en menant ses projets jusqu'à l'enregistrement ou en sélectionnant des partenaires clés en licence pour maximiser le retour sur investissement.

Après l'entrée sur le marché en Europe pour le Loramyc® en 2008, le dossier d'enregistrement déposé pour les marchés américain et asiatique en 2009 permettra une entrée sur ces marchés à partir de 2010, grâce à des partenaires industriels déjà implantés à l'hôpital. Ces avancées permettront la poursuite des premiers revenus directs et l'arrivée des paiements d'étape prévus.

La Société a fixé un objectif de chiffre d'affaires supérieur à 8 millions d'euros en 2009, auxquels s'ajouteront les 16 millions d'euros (21,5 millions de dollars) attendus en 2009-2010 des accords de partenariat de Loramyc®.

Avec le film fin d'ondansétron, deuxième dossier d'enregistrement déposé en Europe en 2009, le Groupe disposera d'un deuxième produit présent sur le marché en Europe en 2010.

La réalisation de produits innovants ciblés pour de mêmes prescripteurs se poursuit, en capitalisant sur la technologie mucoadhésive Lauriad® et le savoir-faire nanotechnologique, et avec les Nouvelles Entités. Ces produits ont des risques de développement indépendants. Ils seront la base d'autres partenariats industriels en 2009.



# BIOALLIANCE PHARMA EN BOURSE

## Fiche ISIN

Code ISIN/Euronext - FR0010095596

Code Mnémonique : BIO

Place de cotation – Euronext Paris

Marché – Valeurs locales - Compartiment C (Small caps)

Date d'introduction : décembre 2005

Nombre de titres au 31/12/2008 : 12 896 834

Capital social : 3 224 208,50 €

Droits de vote simples uniquement

Contrat de liquidité : CM-CIC Securities

## Cours de bourse en 2008

Cours le 2 janvier 2008 : 9,32 €

Cours le 31 décembre : 2,50 €

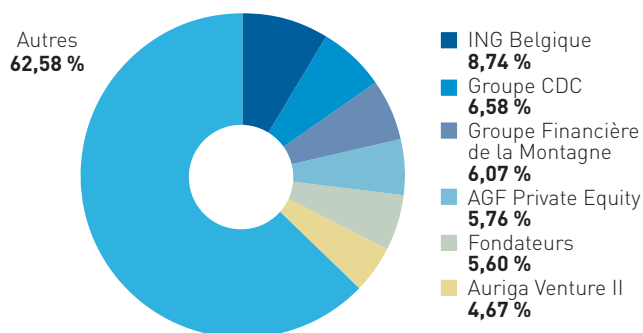
Cours le plus haut/le plus bas :

9,32 € le 2 janvier 2008

et 2,33 € le 24 décembre 2008

Valorisation au 31/12 : 32 242 085 €

## Actionnariat au 31 décembre 2008



## Calendrier financier

- **10 février 2009**  
Chiffre d'affaires du quatrième trimestre 2008 et chiffre d'affaires annuel 2008
- **5 mars 2009**  
Comptes consolidés 2008
- **6 mars 2009**  
Réunion SFAF au siège de la Société
- **8 avril 2009**  
Publication du document de référence 2008
- **29 avril 2009**  
Assemblée générale annuelle au siège de la Société  
Chiffre d'affaires du premier trimestre 2009
- **22 juillet 2009**  
Chiffre d'affaires du deuxième trimestre 2009
- **26 août 2009**  
Comptes consolidés semestriels au 30 juin 2009
- **27 août 2009**  
Réunion SFAF au siège de la Société
- **22 octobre 2009**  
Chiffre d'affaires du troisième trimestre 2009

Deux actionnaires de références sont entrés au capital en 2008 : le Groupe Financière de la Montagne et AGF Private Equity.

Dans le respect de la Directive Transparence, l'ensemble de l'information réglementée de BioAlliance Pharma peut être consultée sur le site [www.bioalliancepharma.com](http://www.bioalliancepharma.com)

## CHAPITRE 2 BIOALLIANCE PHARMA : ACTIVITÉ ET STRATÉGIE

<b>2.1.</b>	<b>PRÉSENTATION GÉNÉRALE ET STRATÉGIE</b>	14
2.1.1.	Présentation de la Société et historique	14
2.1.2.	Modèle économique	14
2.1.3.	Stratégie de croissance	15
2.1.4.	Avantages compétitifs	16
<b>2.2.</b>	<b>RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT</b>	18
2.2.1.	Principes et organisation	18
2.2.2.	Cadre réglementaire	19
2.2.3.	Projets en Recherche & Développement	21
2.2.4.	Propriété intellectuelle, brevets et licences	22
<b>2.3.</b>	<b>PRODUITS ET MARCHÉS</b>	24
2.3.1.	Loramyc® et le marché de la candidose oropharyngée chez le patient immunodéprimé	24
2.3.2.	Ondansétron RapidFilm™ & Spray et le marché des antiémétiques	28
2.3.3.	Aciclovir Lauriad® et le marché de l'herpès labial	29
2.3.4.	Fentanyl Lauriad® et le marché de la douleur des patients cancéreux	31
2.3.5.	Corticoïde Lauriad® et le marché du lichen plan érosif	32
2.3.6.	Clonidine Lauriad® et le marché de la mucite	32
2.3.7.	Doxorubicine Transdrug® et le marché du cancer du foie	33
2.3.8.	Irinotécan Transdrug® et le marché du cancer colorectal	34
2.3.9.	Inhibiteurs d'intégrase et marché de l'infection à VIH	35
2.3.10.	AMEP™ et marché du mélanome	36
2.3.11.	Programme "zyxine" et marché des cancers invasifs	37

# CHAPITRE 2

## BIOALLIANCE PHARMA : ACTIVITÉ ET STRATÉGIE

### 2.1. PRÉSENTATION GÉNÉRALE ET STRATÉGIE

#### 2.1.1. Présentation de la Société et historique

Créée en 1997, BioAlliance Pharma est une entreprise biopharmaceutique, organisée selon le modèle économique de la "specialty pharma", qui développe et commercialise des produits innovants dans les spécialités de cancérologie et infectiologie, notamment dans les infections opportunistes chez les patients immunodéprimés ou les complications de la chimiothérapie. BioAlliance Pharma a pour ambition de devenir un acteur de référence en Europe dans ces domaines.

La Société concentre ainsi son activité sur des marchés thérapeutiques en forte expansion - cancers, maladies virales graves (VIH, ...), maladies infectieuses opportunistes et soins d'accompagnement - qui répondent aux besoins de patients traités par des médecins spécialistes, principalement en milieu hospitalier.

La Société conçoit et réalise des produits innovants à partir de principes actifs déjà reconnus sur le marché, dont le profil d'efficacité et de tolérance est bien établi, et également en développant de nouvelles entités. Elle cible plus précisément des maladies pour lesquelles les besoins médicaux sont insuffisamment satisfaits et pour lesquelles le phénomène de résistance aux médicaments entraîne des conséquences particulièrement graves.

La Société privilégie quatre principes clés de développement de ses produits :

- délivrer des concentrations suffisantes du médicament au site de la maladie, permettant une efficacité ciblée sur la cellule ou l'organisme causal ;
- éviter les résistances médicamenteuses en contournant les mécanismes biologiques de résistance ;
- diminuer ou faciliter le nombre de prises pour favoriser le bon suivi des traitements ; et
- minimiser les effets indésirables.

Dans ce contexte, BioAlliance Pharma a lancé, fin 2007, son premier médicament, le Loramyc®, entièrement développé par la Société. Elle a obtenu en 2008 les Autorisations de Mise sur le Marché pour Loramyc® dans dix pays européens et constitué le dossier d'enregistrement du produit auprès de la FDA aux Etats-Unis. Le portefeuille de produits développé, voir section 2.2.3 du présent document de référence, comprend également un 2<sup>e</sup> produit en phase d'enregistrement en Europe.

Forte de onze années de création de valeur et de croissance, BioAlliance Pharma est en phase d'expansion internationale. Après la mise en place d'un réseau de ventes performant en France, la Société va développer une nouvelle organisation commerciale pour l'Europe en 2009. Dans le reste du monde, en particulier aux Etats-Unis et en Asie, la Société établit des partenariats internationaux, sources de redevances importantes.

#### Historique

BioAlliance Pharma a développé ses activités au travers de programmes de recherche sur la résistance aux traitements anticancéreux et antiviraux qui ont été financés en 1998 et 1999 majoritairement par ses fondateurs et ont ensuite bénéficié de subventions d'organismes publics français et européens d'aide à la recherche.

Une première levée de fonds en février 1999 a permis de financer la création d'un laboratoire installé dans les locaux de la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry dédié au développement industriel de nouvelles formes galéniques de médicaments anticancéreux. Ces fonds ont en outre permis à la Société d'initier ses premiers essais cliniques sur des produits issus des technologies Lauriad® à partir de 2000 et des technologies Transdrug® à partir de 2001, ainsi que des projets de recherche relatifs à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et à de nouveaux médicaments (NE) agissant sur ces cibles.

D'autres levées de fonds en 2000, puis 2003-2004, ont fait entrer 27 millions d'euros de fonds de capital risque dans le capital de la Société et permis de mener les essais cliniques sur les produits issus des deux technologies, puis de finaliser un dossier européen pour le Loramyc® en 2005.

Pour faire face au développement de ses essais cliniques et préparer le lancement du Loramyc®, la Société a placé ses titres sur le marché d'Euronext Paris (compartiment C) le 7 décembre 2005, pour un montant de 30 millions d'euros (NYSE-EURONEXT : BIO).

Plus récemment, la Société a effectué en juillet 2007 une levée de fonds par voie de placement privé, dont le produit brut s'est élevé à 40 M€. Cette opération a permis de renforcer la position de trésorerie de la Société et d'acquérir deux produits synergiques avec le Loramyc® : le film fin d'ondansétron et le spray d'ondansétron. L'objectif était également d'accélérer le passage en clinique des programmes de nouvelles entités prometteuses et d'activer le développement de plusieurs applications thérapeutiques, en capitalisant sur la technologie adhésive Lauriad® déjà validée avec le Loramyc®.

Début 2009, quatre produits sont effectivement candidats pour entrer en phase clinique.

#### 2.1.2. Modèle économique

Le terme "specialty pharma" désigne une activité de développement ou de commercialisation de médicaments destinés à des populations particulières sélectionnées, principalement suivies par des spécialistes. BioAlliance Pharma a choisi de développer des produits pour des patients présentant des maladies sévères ou des besoins médicaux non satisfaits, en prenant particulièrement en compte les problèmes de résistance. Par rapport aux médicaments



destinés à l'ensemble de la population suivi en médecine générale, ce modèle d'entreprise spécialisée permet des développements de produits innovants plus rapides, des coûts de recherche et développement moins élevés et des équipes de ventes spécialisées beaucoup plus restreintes car elles interviennent sur des marchés de niche ciblés. Il permet également de bénéficier d'un prix et d'un remboursement spécifiques pour les produits d'innovation destinés à des populations volontairement restreintes. L'ensemble de ces facteurs concourent à maximiser la rentabilité de l'entreprise et favorisent une croissance rapide.

BioAlliance Pharma a choisi de privilégier les caractéristiques suivantes de ce modèle :

**Développer des médicaments dans des marchés où la demande en nouveaux produits est continue et les besoins médicaux insatisfaits**

En décidant de consacrer son activité à la lutte contre la résistance aux médicaments, un problème de santé publique dont l'importance ne cesse de croître, la Société cible des marchés en forte expansion (oncologie, VIH, maladies opportunistes et soins d'accompagnement), pour lesquels existent de réels besoins d'amélioration de la prise en charge thérapeutique.

Les causes classiques de résistance aux traitements comprennent l'insuffisance de suivi du traitement par le patient et le non-respect du dosage prescrit. BioAlliance Pharma a choisi de prévenir et de traiter cette résistance dès son apparition, en mettant en œuvre des technologies innovantes facilitant la délivrance des médicaments sur des cibles infectieuses ou cellulaires. Elle entend ainsi améliorer l'efficacité du traitement et simplifier la vie du patient fragilisé, tout en réduisant les effets indésirables.

BioAlliance Pharma développe aussi des nouvelles entités (NE) qui agissent directement sur de nouvelles cibles thérapeutiques, pour lesquelles aucun mécanisme de résistance ne s'est encore développé.

**Cibler des marchés dont la pénétration requiert une force de vente limitée : marchés hospitaliers et de médecine spécialisée**

BioAlliance Pharma développe des produits répondant aux besoins de médecins spécialistes, principalement en milieu hospitalier (oncologie, VIH, maladies opportunistes).

En 2007, le Groupe a créé son infrastructure de marketing et de vente en France, dédiée aux besoins spécifiques d'un nombre limité de prescripteurs spécialisés et de leurs malades. Il vise l'établissement progressif d'un lien privilégié avec les praticiens, mettant à leur disposition ses innovations au service de leurs malades. Le marché du cancer, des infections opportunistes qui l'accompagnent et des soins d'accompagnement, malgré le considérable besoin thérapeutique existant, demeure un marché très fragmenté, avec des tailles de marché trop restreintes pour

des acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique. Ceci permet à des sociétés biopharmaceutiques de développer leur propre portefeuille pour ces domaines particuliers.

Pour les applications de ses médicaments qui viseraient des marchés plus larges que les marchés ciblés décrits ci-dessus et au sein desquels les prescripteurs seraient plus nombreux (pédiatrie, gériatrie ou médecine générale), BioAlliance Pharma pourra privilégier des accords de partenariat avec des acteurs de l'industrie pharmaceutique qui possèdent des ressources commerciales couvrant ces nombreux prescripteurs.

**Limiter les risques et les coûts de développement grâce à des produits innovants, conçus à partir de principes actifs déjà reconnus sur le marché et dont le profil d'efficacité et de tolérance est bien établi**

En capitalisant sur des données scientifiques existantes concernant des principes actifs connus, la Société peut concentrer ses efforts sur le développement de modes de délivrance originaux de ces principes actifs qui leur confèrent un profil pharmacologique innovant.

Cette stratégie permet à la Société de réduire le risque global lié au développement de ses produits, ainsi que les délais et les coûts correspondants. Cette stratégie permet ainsi d'obtenir des produits présentant un meilleur rapport bénéfices/risques pour des indications choisies.

**Limiter les risques et les coûts de développement en privilégiant un positionnement sur des maladies sévères**

Le positionnement de la Société sur les maladies sévères ou certaines formes rares doit lui permettre d'accélérer le développement de nouveaux produits dans ces domaines, grâce notamment à certaines réglementations spécifiques comme l'enregistrement *Fast Track* (enregistrement accéléré pour les maladies sévères) ou le statut de médicament "orphelin" qui autorise un seul essai pivot avant l'obtention de l'AMM et qui confère une protection supplémentaire.

**2.1.3. Stratégie de croissance**

Fort de son positionnement sur des marchés ciblés, le Groupe BioAlliance Pharma poursuit une stratégie de croissance qui repose sur l'équilibre de son portefeuille de produits et la diversification de ses sources de revenu.

**Construire un portefeuille équilibré de produits comportant des risques indépendants**

Les produits développés par la Société ne sont ni en relation d'interdépendance les uns vis-à-vis des autres, ni dépendants d'une technologie unique, ce qui permet à la Société de limiter l'impact que pourrait avoir l'arrêt éventuel du développement d'un

produit formulé dans une technologie ou d'un produit "de rupture" sur le reste des activités de développement de la Société.

Dans le même temps, les connaissances accumulées pour chaque produit utilisant la technologie de délivrance Lauriad® ou la technologie nanoparticulaire Transdrug® peuvent permettre d'optimiser et accélérer le développement d'autres produits élaborés autour de la même technologie, notamment par une meilleure connaissance de la tolérance et des procédés de fabrication et d'industrialisation des produits.

Pour accélérer sa croissance et afin de consolider sa future position sur le marché européen, la Société développe également une stratégie d'acquisition ciblée de produits, à un stade avancé de développement, complémentaires à son portefeuille : le principal objectif est l'acquisition de licences pour l'Europe auprès de sociétés non européennes (principalement américaines) ne souhaitant pas assurer directement le développement et la commercialisation de leurs produits en Europe.

BioAlliance Pharma a ainsi acquis en 2008 le film fin d'ondansétron et le spray d'ondansétron.

L'acquisition de ces produits complémentaires, développés par d'autres sociétés jusqu'à un stade avancé, permet également de limiter les risques de développement du portefeuille de BioAlliance Pharma.

L'objectif est de construire une présence sur le marché Européen, avec une gamme de produits commercialisés destinés aux spécialistes en cancérologie et en infectiologie à l'horizon 2012.

#### **Déploiement commercial et internationalisation : diversifier les sources de revenu**

Dans l'objectif de s'établir comme un acteur clé dans le domaine spécialisé de l'oncologie/infectiologie, le Groupe BioAlliance Pharma a choisi un déploiement commercial qui assure à l'entreprise une double source de revenus : des revenus directs dans certains pays d'Europe et des revenus indirects dans le reste du monde.

La Société a mis en place dès 2006 une filiale détenue à 100 %, Laboratoires BioAlliance Pharma, destinée à commercialiser directement les produits de son portefeuille en France. Cette société dispose d'une force de ventes propre permettant de couvrir l'ensemble des spécialistes hospitaliers sur les marchés de l'oncologie, du VIH, des maladies opportunistes associées et des soins d'accompagnement.

Laboratoires BioAlliance Pharma a initié le lancement en France du Loramyc® fin 2007. A fin 2008, près de 19 000<sup>(3)</sup> patients ont été traités avec le Loramyc® en France, générant un chiffre d'affaires de près d'un million d'euros. Ce résultat a été obtenu grâce au soutien des experts, aux recommandations officielles ainsi qu'au travail effectué par BioAlliance Pharma autour de la candidose oropharyngée.

La Société va utiliser l'expérience acquise à partir de ce premier médicament pour commercialiser d'autres produits destinés aux mêmes médecins spécialistes.

En ce qui concerne l'Europe, la Société avait cédé en 2007 les droits de commercialisation du Loramyc® à la société SpeBio, joint-venture à 50/50 créée avec la société SpePharm.

Après avoir repris en février 2009 les droits de commercialisation du Loramyc® en Europe, BioAlliance Pharma, confiante dans sa capacité à assurer la continuité de la commercialisation, va développer au cours de l'année 2009 une nouvelle organisation commerciale pour l'Europe, en direct sur certains pays et au travers de partenaires présents en oncologie sur le reste de l'Europe.

Dans le reste du monde, en particulier aux Etats-Unis et en Asie, BioAlliance Pharma va se développer au travers de partenariats industriels bien placés sur ces mêmes marchés, sous la forme d'accords de licence exclusifs.

Aux Etats-Unis, la Société a signé un tel accord en 2007 avec la société PAR Pharmaceutical et sa branche "specialty pharma" Strativa (spécialisée en oncologie et dans le domaine du HIV), pour la commercialisation du Loramyc® sur le territoire nord-américain. Celle-ci pourrait démarrer à partir de 2010, sous réserve d'exigences réglementaires supplémentaires.

En 2008, la Société a étendu ses partenariats à l'Asie. Un accord de licence exclusive a été signé avec la société Handok, couvrant la Corée, Singapour, la Malaisie, les Philippines et Taïwan. La Société a également conclu un accord exclusif pour la Chine avec la société NovaMed Pharmaceuticals. Disposant d'un réseau commercial spécialisé en cancérologie, cette société facilitera l'entrée du Loramyc® sur un marché émergent très dynamique.

#### **2.1.4. Avantages compétitifs**

La Société dispose aujourd'hui d'avantages compétitifs forts :

- Un premier produit sur le marché en Europe : le Loramyc® - miconazole Lauriad® ;
- Des partenariats commerciaux sources de revenus et de débouchés internationaux ;
- Un portefeuille équilibré incluant des produits matures ;
- Un portefeuille solide et bien établi de brevets et marques ;
- Un accès continu à l'innovation de pointe, reflet de sa notoriété dans le milieu de la recherche ;
- Une équipe dirigeante dotée d'une expérience internationale.

#### **Un premier produit sur le marché en Europe : le Loramyc® - miconazole Lauriad®**

Le Loramyc® ou miconazole Lauriad® vise à la fois le marché du VIH et celui du cancer, en ciblant le traitement de la candidose oropharyngée, une maladie potentiellement grave qui peut se développer chez les malades immunodéprimés (cancers sous traitement de chimiothérapie ou de radiothérapie ou malades

(3) Un patient correspond à une boîte vendue – Source GERS 2007-2008

infectés par le VIH). Le principe actif est volontairement ciblé au niveau de la cavité buccale et de l'oropharynx, ce qui permet d'obtenir une activité antifongique optimale.

BioAlliance Pharma a obtenu sa première Autorisation de Mise sur le Marché en octobre 2006 pour le Loramyc®. La Société a ensuite obtenu en France, en août 2007, un prix de vente reflétant l'innovation apportée par le médicament.

En 2008, le Groupe a poursuivi le lancement du Loramyc® avec l'équipe d'attachés scientifiques de sa filiale Laboratoires BioAlliance Pharma.

A la suite de la conclusion de la procédure européenne de reconnaissance mutuelle fin 2007, BioAlliance Pharma a obtenu en 2008 les Autorisations de Mise sur le Marché pour Loramyc® dans 10 pays européens : Royaume-Uni, Allemagne, Danemark, Finlande, Suède, Belgique, Luxembourg, Pays-Bas, Espagne, Norvège. Ces autorisations, données par les autorités réglementaires de chaque pays, ont permis à la filiale en joint-venture SpeBio de lancer le produit mi-2008 dans deux pays européens majeurs, le Royaume-Uni et l'Allemagne, ainsi qu'au Danemark. Dans les autres pays européens, les négociations de prix et remboursement se poursuivent localement.

Cette stratégie de lancement successif du Loramyc® en France, en Europe et ultérieurement aux Etats-Unis, permet de générer des revenus et également d'établir le socle commercial sur lequel pourront se greffer les autres produits de la Société.

### **Des partenariats commerciaux sources de revenus et de débouchés internationaux**

En prévision du lancement du Loramyc® sur les différents marchés Européens, Américains et asiatiques, la Société a développé une politique d'accords industriels internationaux.

Après avoir conclu, au cours de l'année 2007, un accord de licence important avec la société américaine PAR Pharmaceutical, pour la commercialisation du Loramyc® aux US, la Société a conclu deux nouveaux accords en Asie en 2008, en particulier en vue de pénétrer sur le marché chinois.

L'ensemble des contrats signés, reflet du potentiel estimé du Loramyc®, totalise 73 millions d'euros, dont 25 millions d'euros ont déjà été reçus par la Société en 2007-2008. Des redevances significatives sur les ventes sont également prévues.

La mise en place de cette structure de partenariats commerciaux assure à la Société des revenus significatifs au fur et à mesure du développement et de la vente des produits.

### **Un portefeuille équilibré incluant des produits matures en phase avancée de développement**

BioAlliance Pharma a terminé en 2008 un essai pivot de phase III concernant Loramyc® aux Etats-Unis, dont les résultats préliminaires positifs ont été annoncés en avril. La Société a finalisé

le dossier d'enregistrement à soumettre à la FDA en étroite collaboration avec la société PAR Pharmaceutical, qui a acquis les droits de commercialisation du Loramyc® aux Etats-Unis. La Société annoncera au premier semestre 2009, en relation avec son partenaire, la recevabilité du dossier par la FDA.

La Société mène également un essai pivot de phase III pour l'aciclovir Lauriad® (BA021) dans l'herpès labial récidivant. Cet essai en cours en Australie, en France et en République Tchèque, a été étendu en novembre 2007 aux Etats-Unis. La technologie utilisée (comprimé buccal muco-adhésif) est la même que celle qui a fait ses preuves pour le Loramyc®. La cicatrisation des lésions est évaluée après la prise d'un seul comprimé d'aciclovir Lauriad® comparé au placebo. En fonction des résultats attendus au deuxième semestre 2009, un deuxième essai clinique sera discuté avec la FDA pour préparer un enregistrement aux Etats-Unis.

La Société a annoncé le 4 août 2008 la prise de licence pour l'Europe de la formulation film fin d'ondansétron (ondansétron RapidFilm™) de la société APR/Labtec. BioAlliance Pharma a déposé le dossier du film fin d'ondansétron pour son enregistrement européen au premier trimestre 2009, par une procédure décentralisée couvrant seize pays.

Concernant doxorubicine Transdrug® (BA003) par voie intra-artérielle dans le cancer primitif du foie, l'analyse intermédiaire programmée en fin de phase II par les Comités indépendants de sécurité (Drug Safety Monitoring Board) et de pilotage (Steering Committee) a conduit à la suspension de cet essai en juillet 2008, suite à des intolérances pulmonaires sévères. Le suivi de la survie des patients se poursuivra sur l'année 2009, pour une décision de poursuite en fonction de l'identification des facteurs de risques et du rapport bénéfice/risque observé.

### **Une équipe dirigeante dotée d'une expérience internationale**

Les deux fondateurs membres du Directoire de la Société, Dominique Costantini et Gilles Avenard, sont issus de grands groupes pharmaceutiques et possèdent une forte expérience dans le domaine de la recherche, du développement et de la mise sur le marché de produits de spécialités. Ils ont été rejoints au Directoire par Pierre Morgon en août 2008. Pierre Morgon, Directeur général en charge des opérations, apporte à la Société son expérience internationale de management acquise au sein de groupes pharmaceutiques de premier plan dans le domaine marketing, prix & remboursement et ventes.

Plusieurs membres du Comité de Direction de la Société possèdent également une expérience acquise dans un contexte international au sein de grands groupes de l'industrie pharmaceutique.

La Société a annoncé en septembre 2007 le renforcement de son équipe de Recherche et Développement avec l'arrivée du Professeur Christian Auclair qui exerce la fonction de Directeur Scientifique. Le Professeur Christian Auclair, docteur es sciences

pharmaceutiques, ancien interne des hôpitaux de Paris, est actuellement directeur du département de biologie de l'École Normale Supérieure de Cachan, établissement dans lequel il a également dirigé le Laboratoire de biotechnologies et pharmacologie génétique appliquée (LBPA) - UMR 8113 CNRS. Christian Auclair est l'auteur de plus de 120 publications et est titulaire de nombreux brevets dans le domaine de la pharmacologie moléculaire et cellulaire appliquée à la cancérologie et la virologie. Au sein du conseil scientifique de BioAlliance Pharma depuis sept ans, il a fait rentrer dans la Société plusieurs projets innovants qui incluent le développement d'inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1 et le développement de modulateurs non-cytotoxiques du cytosquelette d'actine présentant des propriétés anti-invasives. En matière d'accords commerciaux, la Société a mandaté une structure de consultance visant à renforcer sa couverture de "business development", tant en Europe qu'aux Etats-Unis. C'est la société de conseil Medical Synergy SA, dirigée par le Dr. Emile Loria basé à San Diego, qui, en relation étroite avec les dirigeants, est chargée de trouver les partenariats les plus adaptés pour BioAlliance Pharma et de développer des opportunités d'accords destinés à optimiser la stratégie de commercialisation et de revenus de la Société. Doté d'une grande expérience du milieu biopharmaceutique, le Dr. Loria occupait précédemment les fonctions de Président et Directeur du "business development" chez IDM Pharma. Il avait auparavant favorisé le rapprochement puis la fusion d'IDM avec Epimmune, société cotée au Nasdaq, dont il était le Président et le "Chief Executive Officer".

#### **Un accès continu à l'innovation de pointe, reflet de sa notoriété dans le milieu de la recherche**

La Société a établi des relations durables avec des organismes français de recherche en santé humaine de haut niveau tels que le Centre National de Recherche Scientifique (CNRS), l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), l'École Normale Supérieure de Cachan (ENS), plusieurs centres universitaires dont ceux situés dans l'Université de Paris XI, l'Institut Gustave Roussy (IGR) ou encore l'Institut Pasteur. Ces relations lui permettent d'accéder à des propositions de nouveaux projets dans le domaine du développement de médicaments destinés à maîtriser la résistance aux médicaments. La Société a pu sélectionner des programmes innovants en collaboration étroite avec les meilleurs spécialistes du domaine.

#### **Un portefeuille solide et bien établi de brevets et marques**

Dédiée au développement et à la commercialisation de produits innovants, BioAlliance Pharma place la propriété intellectuelle au cœur de son activité. Elle développe une stratégie "Propriété Intellectuelle" proactive, en lien direct avec ses projets de recherche et développement.

Dans ce contexte, le portefeuille brevets de BioAlliance Pharma est aujourd'hui composé de vingt-neuf familles de brevets publiés et licences, comprenant deux cent trente et un demandes de brevets et brevets. Ils portent sur des technologies ou des produits innovants dans les domaines des infections opportunistes, du cancer et du sida. Plus de 50 % du portefeuille est constitué de brevets délivrés.

## **2.2. RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT**

### **2.2.1. Principes et organisation**

#### **Présentation générale**

La recherche et le développement se situent au cœur de l'activité de BioAlliance Pharma. Pour ses activités de recherche, la Société utilise ses ressources internes, des partenariats avec des instituts de recherche publics et également, dans une large mesure, de la sous-traitance.

BioAlliance Pharma dispose de laboratoires sur plusieurs sites à Paris (dont la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry et au siège de la Société). Ses salariés travaillent principalement au siège de la Société à Paris, mais également dans des laboratoires universitaires avec lesquels la Société collabore en région parisienne (École Normale Supérieure de Cachan, Institut Gustave Roussy, Hôpital Bichat, Hôpital Saint Louis) et à Lyon.

#### **Recherche et contrats de collaboration**

La Société a négocié des contrats de collaboration avec des instituts tels que le Centre National de Recherche Scientifique (CNRS), l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), l'Institut Pasteur, l'Institut Gustave Roussy (IGR), l'École Normale Supérieure de Cachan (ENS) et l'Université Paris XI.

En application de ces contrats de collaboration, la Société met des chercheurs à disposition des organismes publics et finance une partie des dépenses de recherche des programmes sur lesquels porte la collaboration. Les résultats issus de ces recherches ainsi que les brevets en découlant sont la copropriété de BioAlliance Pharma et des institutions concernées.

Les contrats de collaboration sont le plus souvent assortis d'une option sur licence. Dans le cas où BioAlliance Pharma décide de développer les inventions issues de ces recherches, un contrat de licence est alors signé, qui accorde à la Société une exploitation exclusive des brevets et prévoit en général le versement aux institutions concernées de redevances sur le chiffre d'affaires du produit développé, et parfois, de paiements forfaitaires (*milestones*) aux étapes clés de développement.

Les contrats de licence conclus par BioAlliance Pharma avec ces institutions sont décrits à la section 2.2.4 du présent document de référence.

### 2.2.2. Cadre réglementaire

Des dispositions législatives et réglementaires, définies par l'AFSSAPS, la Commission européenne, l'EMA, la FDA 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, ainsi que la fabrication et la commercialisation des médicaments. Cette réglementation sur les principaux marchés où la Société 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 la Société ne peuvent être mis en vente dans une juridiction sans l'obtention préalable d'une AMM. Afin d'obtenir l'AMM d'un produit, la Société doit fournir des preuves quant à l'efficacité et à l'innocuité de ce dernier ainsi que 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, (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.

De même, elles peuvent demander des essais complémentaires de Phase IV ou de Phase III 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.

En cas de non-respect de ces réglementations, les autorités réglementaires peuvent infliger des amendes, saisir ou retirer du marché des produits, suspendre partiellement ou totalement leur production. Elles peuvent également refuser des demandes d'AMM et entamer des poursuites judiciaires en cas de non-respect des normes applicables. Les autorités réglementaires ont enfin la possibilité de retirer des AMM si les normes réglementaires les régissant ne sont pas respectées.

#### 2.2.2.1. Essais cliniques

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

**Phase I :** cette phase consiste en l'administration du produit, le plus souvent, à des sujets sains pour déterminer son profil initial de

sécurité d'emploi, identifier les effets indésirables aux doses administrées ainsi que sa distribution et son métabolisme.

**Phase II :** le médicament est étudié dans une population limitée de patients porteurs de la maladie ciblée pour déterminer l'efficacité préliminaire et la posologie optimale et pour augmenter la précision du profil de tolérance.

**Phase III :** des essais comparatifs à large échelle sont effectués chez des patients porteurs de la maladie étudiée vis-à-vis de traitements de référence, afin de produire suffisamment de données permettant de démontrer l'efficacité et la tolérance telles qu'exigées par les autorités réglementaires.

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. Les essais sont alors dits de Phase IV.

Dans certains cas, les autorités réglementaires peuvent autoriser l'association de la Phase I et de la Phase II en un seul essai de Phase I/II en acceptant un protocole de Phase II dans lequel les premiers patients subissent les tests spécifiques concernant la sécurité d'emploi et la tolérance, en particulier dans les pathologies où il est inapproprié d'effectuer des études de Phase I chez des volontaires sains, comme cela est le cas avec certains des produits de la Société tels que la doxorubicine Transdrug®.

De la même manière, les autorités réglementaires peuvent autoriser l'association de la Phase II et de la Phase III en un seul essai de Phase II/III en acceptant un protocole de Phase III dans lequel un groupe limité de patients est traité et les résultats évalués. En fonction de ces résultats le nombre total de patients est déterminé pour que la Phase III ait une portée significative.

Dans la plupart des pays, les essais cliniques doivent respecter une législation stricte. En outre, ces essais doivent suivre des normes de bonnes pratiques cliniques (BPC) définies par l'EMA, la FDA, et l'ICH, ainsi que des normes d'éthique telles que définies par la Déclaration d'Helsinki<sup>(4)</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 tel que le Comité de Protection des Personnes dans la recherche (CPP) ou l'*Institutional Review Board* (IRB) conformément à la Directive européenne 2001/20/EC. Les autorités réglementaires peuvent bloquer les protocoles d'études cliniques proposés par les sociétés qui demandent à tester des produits, les suspendre ou exiger des modifications importantes. En outre, chaque comité d'éthique ayant autorité sur un site clinique peut retarder voire interrompre momentanément ou définitivement des essais cliniques s'il estime que la sécurité des patients est à risque ou en cas de non-respect des dispositions réglementaires.

(4) Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale, "Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains".

S'agissant des Etats-Unis, une demande dite *Investigational New Drug* (IND) détaillant les protocoles des essais cliniques envisagés doit être déposée préalablement aux essais cliniques auprès de la FDA et être acceptée pour que les essais cliniques puissent commencer chez l'homme. A défaut d'objection de la FDA, l'autorisation du lancement d'essais sous IND est valable 30 jours après réception. A tout moment au cours de cette période de 30 jours ou postérieurement, la FDA peut demander l'interruption des essais cliniques envisagés ou en cours. Cette interruption temporaire est maintenue tant que la FDA n'a pas obtenu des réponses aux précisions qu'elle demande.

#### **2.2.2.2. Autorisations de Mise sur le Marché**

En Europe, aux Etats-Unis et au Japon, ainsi que dans de nombreux autres pays, l'accès au marché des médicaments est contrôlé par une autorité de régulation nationale ou supranationale. Afin d'obtenir dans les meilleures conditions une AMM, il est impératif de fournir à l'autorité compétente toutes les informations médicales ayant trait au nouveau produit, comme sa toxicité, son dosage, sa qualité, son efficacité et son innocuité. La qualité de cette information est garantie par des essais précliniques et cliniques soigneusement encadrés. La taille actuelle et la nature de ces essais varient en fonction d'un grand nombre de facteurs, tels que la nature de la maladie, le traitement développé, les indications recherchées et les standards des soins.

Le dossier de demande d'AMM comprend le résultat des essais précliniques et cliniques, accompagné d'informations détaillées sur la composition, le processus de fabrication du produit et le contrôle de sa qualité. La préparation de ces demandes et leur examen par l'autorité compétente sont des processus coûteux qui peuvent prendre plusieurs années. En Europe, les demandes sont faites soit à l'autorité réglementaire d'un Etat Membre de l'Union Européenne (Etat de référence), pour être reconnue dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle 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. La procédure décentralisée requiert une demande d'autorisation dans chaque Etat Membre de l'Union Européenne, dans le cadre d'une procédure dite coordonnée.

Aux Etats-Unis, la FDA est compétente pour l'octroi d'une AMM. Diverses réglementations en Europe ainsi qu'aux Etats-Unis, par exemple le *Food and Drug Administration Modernization Act*, peuvent faciliter la mise sur le marché de nouveaux médicaments, en accélérant leur examen par les autorités réglementaires. Diverses conditions peuvent être exigées dans le cadre de ces procédures accélérées, telles la réalisation d'études cliniques postérieures à l'AMM.

De même, 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 disponible 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.

Dans le cadre d'une éventuelle commercialisation des produits de la Société, cette dernière devra respecter des réglementations strictes en matière d'étiquetage, de publicité, de promotion, de marketing et de distribution. Toute infraction à ces réglementations peut entraîner des avertissements, des injonctions de réparer aux infractions constatées, la saisie des produits ou des poursuites judiciaires, qui peuvent être de nature pénale dans certaines juridictions telle que la France.

#### **2.2.2.3. Prix et remboursement des produits**

Sur beaucoup de 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, ce qui conduit indirectement à un alignement des prix des médicaments sur ce tarif forfaitaire. En France, l'accès effectif au marché suppose que les produits de la Société 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 sera 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 contribuer à faire diminuer les prix en imposant des remises ou des rabais spéciaux, afin d'éviter l'exclusion des listes de produits recommandés, listes dressées par les HMO.

#### 2.2.2.4. Statut d'établissement pharmaceutique

En France, la Société a obtenu pour sa filiale d'exploitation, Laboratoires BioAlliance Pharma, une autorisation en tant qu'établissement pharmaceutique exploitant, afin de commercialiser les produits du Groupe au travers d'une structure d'exploitation dédiée.

Aux Etats-Unis, la FDA se chargera notamment d'inspecter les sites de fabrication des produits de la Société pour vérifier qu'ils répondent aux normes BPF avant l'approbation de la demande d'AMM de ses produits. Après l'AMM, les autorités inspectent régulièrement les sites de production afin de vérifier que la réglementation y est bien respectée, en particulier au niveau du contrôle qualité et de l'archivage des informations. 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.

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

Dans les pays où elle opère, la Société 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 fédérales, nationales et locales ont des pouvoirs étendus et peuvent imposer des sanctions en cas de manquement.

#### 2.2.3. Projets en Recherche & Développement

BioAlliance Pharma développe un portefeuille de produits diversifié et équilibré. A la date de dépôt du présent document de référence, ce portefeuille comprend les produits suivants :

- un produit en phase de commercialisation en Europe et en cours d'enregistrement en Corée et aux Etats-Unis, le Loramyc® ;
- des programmes avancés comprenant ondansétron RapidFilm™ en cours d'enregistrement en Europe, aciclovir Lauriad® (BA021) en essai clinique de phase III et ondansétron Oral Spray pour lequel des études bioéquivalence seront menées en 2009 ;
- des programmes proches de la phase clinique, dont trois projets utilisant la technologie buccale muco-adhésive Lauriad® et un produit innovant dans le mélanome invasif AMEP™ (BA015) ;
- des programmes prometteurs, pour lesquels des preuves de concept ont été obtenues en 2008 : un anticancéreux par voie orale utilisant le savoir-faire nanoparticulaire Transdrug®, irinotecan Transdrug® (BA018), ainsi que deux Nouvelles Entités dans le SIDA et le cancer, Anti-intégrase (BA011) et Zyxine (BA016) ;
- le produit doxorubicine Transdrug®, dont l'essai clinique de phase II a été suspendu en juillet 2008 sur la recommandation des Comités indépendants de sécurité et de pilotage. Le suivi de la survie des patients se poursuivra sur l'année 2009, pour une décision de poursuite en fonction de l'identification des facteurs de risques et du rapport bénéfice/risque observé.

Chacun de ces produits fait l'objet d'une présentation détaillée à la section 2.3 du présent document de référence.

Pré-clinique	Phase I	Phase II	Phase III	AMM	Lancement
<b>Produits au développement très avancé</b>					
		Ondansétron Oral spray™	Aciclovir Lauriad® BA021	Ondansétron RapidFilm™	Loramyc®
<b>Produits proches de la phase clinique</b>					
Fentanyl Lauriad® BA041					
Clonidine Lauriad® BA028					
Corticoïde Lauriad® BA026					
AMEP™ BA015					
<b>Nouveaux produits prometteurs</b>					
Anti-intégrase BA011			Doxorubicin Transdrug® BA003		
Irinotecan Transdrug® BA018					
Zyxine BA016					

#### 2.2.4. Propriété intellectuelle, brevets et licences

Les brevets et licences de brevet ont une importance capitale dans le secteur d'activité de la Société.

Ses brevets et licences se composent de vingt-neuf familles de brevets publiés et licences : quatre sont relatives à la technologie Lauriad® et aux médicaments en découlant, deux à la technologie des nanoparticules et aux médicaments en découlant et douze aux NCE. Par ailleurs, trois familles concernent les formulations de spray d'ondansétron obtenues par voie de licence en Europe de la société NovaDel Inc. et deux familles concernent les formulations de Film d'ondansétron obtenues par voie de licence en Europe de la société APR S.A.

BioAlliance Pharma dépose régulièrement des demandes de brevet afin de protéger ses systèmes technologiques, ses produits, ses procédés de préparation et ses compositions pharmaceutiques.

BioAlliance Pharma dispose des droits relatifs à deux cent trente et un demandes de brevets publiés ou brevets, dont cent-vingt ont fait l'objet de brevets délivrés (quatre vingt brevets sont détenus en pleine propriété ou copropriété et quarante dans le cadre d'un accord de licence), dans plusieurs pays ou juridictions majeurs, notamment aux Etats-Unis, en Europe et au Japon. Les autres demandes sont encore en cours de procédure d'examen.

##### 2.2.4.1. Droits relatifs à la technologie Lauriad® et aux médicaments en découlant

La technologie Lauriad® est protégée par quatre familles de brevets publiés : une famille dite "brevet principal", deux familles dites de "brevets secondaires" et une famille dite "brevet initial", qui n'est pas utilisée par les produits Lauriad® en développement.

###### (a) Famille dite "brevet principal"

BioAlliance Pharma est titulaire de droits de propriété intellectuelle relatifs au comprimé thérapeutique bioadhésif des muqueuses à libération prolongée.

La demande prioritaire de brevet a été déposée en France le 23 juillet 2001 et a été suivie du dépôt d'une demande internationale publiée sous le numéro W003/009800 dans le cadre du traité de coopération en matière de brevets dit "PCT", le 23 juillet 2002. A ce jour, ont été délivrés le brevet américain le 12 juillet 2005 et le brevet européen le 19 septembre 2007 donnant lieu à des brevets dans 24 pays de la Convention sur le Brevet Européen. Ces brevets expireront en principe respectivement en 2021 et en 2022. Des demandes de brevets dans cette famille sont en cours d'examen au Canada, au Japon, en Israël, en Inde, en Chine ainsi qu'une continuation aux Etats-Unis.

Bien que la Société soit titulaire de ces brevets et demandes de brevets, leur exploitation générera des redevances dues par BioAlliance Pharma à la Société Aptys à laquelle Jean-Marc Aiache, l'inventeur de ce brevet, a transféré ses droits et obligations (voir section 2.2.4.1 (c) du présent document de référence).

###### (b) Famille dite "brevets secondaires"

BioAlliance Pharma a déposé deux autres familles de brevet relatives au comprimé thérapeutique bioadhésif des muqueuses à libération prolongée, indépendante du "brevet principal".

- Une demande prioritaire de brevet a été déposée en Europe le 24 mars 2006 et a été suivie du dépôt d'une demande internationale publiée sous le numéro WO2007/110778 et d'une demande de brevet en Argentine.

- Une demande prioritaire de brevet a été déposée en Europe le 23 mars 2007 et a été suivie du dépôt d'une demande internationale publiée sous le numéro WO2008/116614.

###### (c) Famille dite "brevet initial"

Une demande de brevet dans cette famille, lequel est indépendant du brevet principal, a fait l'objet d'un dépôt prioritaire en France le 31 juillet 1990, qui a été suivi d'une demande internationale enregistrée sous le numéro WO 92/02209 dans le cadre de la procédure PCT, le 30 juillet 1991. Ont été délivrés à la date d'enregistrement du présent document de référence, des brevets en Europe (Autriche, Belgique, Suisse, Allemagne, Danemark, Espagne, France, Grande-Bretagne, Italie, Luxembourg, Pays-Bas et Suède), à Singapour, aux Etats-Unis et au Japon. Ces brevets expireront en principe en 2011.

BioAlliance Pharma dispose d'une licence exclusive mondiale en date du 30 juillet 2002 sur ce brevet initial dans le domaine des infections buccales et vaginales concédée par Jean-Marc Aiache. Ce dernier a transféré, avec l'accord de la Société, ses droits et obligations au titre du brevet et de la licence à la société Aptys, nouveau propriétaire de cette famille de brevet. Aucun des produits Lauriad® développés par BioAlliance Pharma n'utilise la technologie couverte par cette famille de brevets.

###### (d) Licences

Aux termes du contrat de licence du 30 juillet 2002 et du protocole d'accord avec la société Aptys et Jean-Marc Aiache signé le 24 avril 2006, BioAlliance Pharma dispose d'une licence exclusive mondiale portant sur les brevets et le savoir-faire y afférent. La licence couvre la fabrication, l'utilisation et la vente de tous produits couverts par les brevets ou fabriqués en utilisant les procédés couverts par les brevets dans le cadre du traitement, par des formes bioadhésives d'agents actifs, des affections de la muqueuse buccale, des infections fongiques virales et bactériennes buccales ou vaginales, des infections herpétiques buccales ou vaginales, de la douleur et des infections buccales ou vaginales dues au VIH.

Sauf résiliation anticipée, cet accord de licence restera en vigueur jusqu'à l'expiration ou l'annulation du dernier des brevets. BioAlliance Pharma a la possibilité de résilier la licence si les travaux réalisés pour le développement ou la commercialisation



des produits sous contrat mettent en évidence une difficulté susceptible de s'opposer à leur commercialisation.

En contrepartie, outre le paiement d'un montant de 37 500 euros à Jean-Marc Aiache à la signature de l'accord de licence, BioAlliance Pharma s'est engagée à verser à la société Aptys qui est substituée à l'inventeur dans ses droits et obligations aux termes de l'accord susvisé, une redevance représentant 1 % des recettes nettes réalisées par BioAlliance Pharma ou par un tiers autorisé par cette dernière. Les recettes nettes s'entendent comme les recettes brutes et redevances reçues, déduction faite de certains éléments tels que remises ou escomptes accordés.

En outre, au titre du même accord de licence, la Société a accordé à Jean-Marc Aiache, lequel est substitué dans ses droits et obligations par la société Aptys, une redevance de 1 % des recettes nettes telles que définies ci-dessus sur les produits relevant de la famille de brevet principal relatif à la technologie Lauriad®.

Le contrat de licence prévoit que ces redevances ne sont pas cumulatives de telle sorte que le montant maximum des redevances qui peuvent être versées à Jean-Marc Aiache, lequel sera substitué dans ses droits et obligations par la société Aptys, est égal à 1 % des recettes nettes des produits issus de l'une ou l'autre des familles de brevets ci-dessus.

**(e) Accords de commercialisation**

BioAlliance Pharma a concédé des droits d'exploitation sur le "brevet principal" et les "brevets secondaires" à la société PAR Pharmaceutical aux Etats-Unis, dans le domaine de la candidose oropharyngée. La Société avait également concédé ses droits à la société SpeBio pour l'Europe en dehors de la France, mais a annoncé fin février 2009 la résiliation de cet accord (voir la section 2.1.3 du présent document de référence).

**2.2.4.2. Droits relatifs à la technologie des nanoparticules et aux médicaments en découlant**

La technologie des nanoparticules et les médicaments en découlant font l'objet de deux familles de brevets publiées : une famille dite "brevet principal" relative aux nanoparticules de polymère et de cyclodextrine sur laquelle porte l'ensemble des applications des nanoparticules développées par la Société et une famille de brevets relative à des nanoparticules avec polysaccharide chargé, destinée à des applications dans le secteur des biotechnologies.

**(a) Famille dite "brevet principal"**

Cette famille est relative aux nanoparticules composées de polymère et de cyclodextrine.

La demande prioritaire a été déposée en France le 27 février 1998 et a été suivie du dépôt d'une demande internationale (PCT) publiée sous le numéro WO 99/43359, le 24 février 1999. A la date d'enregistrement du présent document de référence, les brevets

en France, en Autriche, en Belgique, en Suisse, au Liechtenstein, au Danemark, en Allemagne, en Espagne, au Royaume-Uni, en Grèce, en Irlande, en Italie, au Luxembourg, à Monaco, aux Pays-Bas, au Portugal, en Suède, en Australie, en Israël, en Inde et aux Etats-Unis ont été délivrés ; ils expireront en principe en 2019. Des demandes de brevets sont en cours d'examen au Canada et au Japon.

Ces brevets et demandes de brevets et tous droits y afférents ont été acquis au CNRS en 1998, moyennant le paiement d'un prix fixe qui a été acquitté.

**(b) Famille de brevets relative à des nanoparticules avec polysaccharide chargé**

La demande prioritaire a été déposée en France le 20 juin 2002 et a été suivie du dépôt d'une demande internationale (PCT) publiée sous le numéro WO 2004/000287, le 20 juin 2003. Le brevet a été délivré à BioAlliance Pharma en France. Des demandes de brevets sont en cours d'examen en Europe, aux Etats-Unis, au Japon, au Canada, en Inde, en Israël et en Australie. Ces brevets et demandes de brevets pourraient protéger des applications issues de la biotechnologie que la Société n'a pas encore développées à ce stade.

**2.2.4.3. Droits relatifs aux NE**

BioAlliance Pharma bénéficie d'une licence mondiale exclusive donnée par des instituts de recherche publics français (CNRS, IGR, UPS, INSERM, ENS selon le cas) sur les nouveaux composés qu'elle développe.

Ces droits de propriété intellectuelle se répartissent en sept groupes, correspondant chacun à des technologies distinctes :

- l'inhibiteur de l'intégrase du VIH fait l'objet de quatre familles de brevets publiées couvrant différents aspects de la technologie, allant des composés actifs à leurs utilisations thérapeutiques, en passant par des compositions et des associations de principes actifs. La Société est co-titulaire dans deux familles et titulaire unique pour une autre. Elle a une licence exclusive mondiale sur les familles de brevets concernant les inhibiteurs d'intégrases consenties par un certain nombre d'organismes publics (représentés par le CNRS). Le taux de redevance dû aux organismes publics sur ce projet ne devrait pas dépasser 3 % du chiffre d'affaires de ces produits ;
- le peptide anti-invasif AMEP™ fait l'objet de trois familles de brevets publiées. La Société a une licence exclusive mondiale consentie par l'INSERM sur la base de la première famille. Elle a également une licence sur la deuxième famille codétenue avec l'IGR (Institut Gustave Roussy) et le CNRS concernant une technologie d'électrotransfert de plasmides codant pour l'AMEP™. Le taux de redevances dû aux organismes publics à ce titre ne devrait pas dépasser 3 % du chiffre d'affaires de ces produits.

BioAlliance Pharma est propriétaire de la dernière famille de brevet qui concerne le plasmide codant pour l'AMEP™.

- la zyxine fait l'objet de trois familles de brevets publiés. Les premières familles concernent les méthodes pour sélectionner des molécules anticancéreuses ayant un mécanisme d'action très innovant de réversion du phénotype cellulaire tumoral. La dernière famille protège la nouvelle entité chimique sélectionnée. La Société a une option sur licence exclusive mondiale sur ces familles de brevets consentie par l'Ecole Normale Supérieure Cachan, le CNRS et l'IGR (Institut Gustave Roussy). L'ensemble des taux de redevances à reverser aux différents organismes ne devrait pas dépasser 3 % du chiffre d'affaires de ces produits.

#### 2.2.4.4. Droits relatifs à des formulations de spray contenant l'Ondansétron

BioAlliance Pharma a acquis de la société NovaDel, aux Etats-Unis, les droits de licence exclusifs pour l'Europe sur trois familles de brevet protégeant des formulations de spray contenant l'Ondansétron.

#### 2.2.4.5. Droits relatifs à des formulations de films contenant l'Ondansétron

BioAlliance Pharma a acquis de la société APR (Applied Pharma Research), en Suisse, les droits de licence exclusifs pour l'Europe sur deux familles de brevet protégeant des formulations de film contenant l'Ondansétron.

#### 2.2.4.6. Marques

La marque BioAlliance Pharma est enregistrée en France et dans l'Union Européenne. Le logo de BioAlliance Pharma a été déposé dans l'Union Européenne.

La marque Lauriad® est enregistrée en France, dans l'Union Européenne, au Japon et aux Etats-Unis.

La marque Transdrug® est enregistrée en France, dans l'Union Européenne, aux Etats-Unis et au Japon.

La marque Monorex® (qui a trait au polymère constitutif de Transdrug®) est enregistrée en France et dans l'Union Européenne, comme désignant des excipients pharmaceutiques.

La marque AMEP™ a été enregistrée en France et au Japon. Elle est toujours en examen en Europe, aux Etats-Unis et au Canada.

Les marques du produit miconazole Lauriad® sont Loramyc® et Sitamic®. Loramyc® est enregistré en France, dans la Communauté européenne, aux Etats-Unis, au Japon et à Singapour. Elle a également été déposée à l'international (désignant la Suisse, l'Islande et la Norvège), au Canada, en Inde, à Taiwan, en République de Corée, à Hong Kong, en Chine et en Malaisie. La marque Sitamic® est enregistrée en Grèce et en Espagne.

## 2.3. PRODUITS ET MARCHÉS

Les marchés des biotechnologies et de l'industrie pharmaceutique sur lesquels la Société opère se caractérisent par une évolution très rapide et une concurrence intense.

BioAlliance Pharma vise principalement les marchés de l'oncologie, de l'infection à VIH, des maladies infectieuses et des infections opportunistes, qui sont des marchés pour lesquels l'initiation de la prescription se fait en milieu hospitalier. Ces marchés se recoupent quand il s'agit d'infections opportunistes chez des patients fragilisés par un cancer, par des traitements agressifs ou par une immunodépression due au VIH.

La Société, en étroite liaison avec des médecins spécialistes, conçoit des médicaments adaptés à leurs attentes thérapeutiques et aux besoins de leurs patients. Nos médicaments prennent en compte le souhait des médecins spécialistes d'une prise en charge plus complète des pathologies principales et des pathologies associées de leurs malades. Le marché des maladies infectieuses (48 Mds \$ 2007), le marché du cancer (35 Mds \$ 2007) et le marché du VIH (7,4 Mds \$) sont, suivant Datamonitor & Business Insights, des marchés en croissance en 2007. BioAlliance Pharma se concentre sur les patients fragilisés et se situe sur ces trois marchés, en particulier sur les pathologies opportunistes et les soins de support concernant les patients cancéreux ou infectés par le VIH, les cancers rares et les cancers invasifs résistants.

### 2.3.1. Loramyc® et le marché de la candidose oropharyngée chez le patient immunodéprimé

#### 2.3.1.1. Pathologie

Les mycoses de l'oropharynx sont essentiellement induites par des champignons de type levure : *Candida* d'espèces *albicans* et non-*albicans*. L'espèce la plus fréquemment rencontrée est le *Candida albicans* (Ellepola A. N., et al., 2000), néanmoins on observe une évolution des souches impliquées depuis quelques années avec l'apparition d'isolats résistants et l'émergence d'espèce *C. non-albicans* (Ruhnke M., 2006).

Les maladies opportunistes, comme les candidoses oropharyngées, profitent d'une défaillance du système immunitaire et/ou d'un déséquilibre local pour infecter le patient. Les conditions associées à leur 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 sucré, malnutrition sévère et affections débilantes liées à l'âge). De plus, certains traitements favorisent le développement d'infections fongiques comme les thérapies immunosuppressives, la radiothérapie, les chimiothérapies, les traitements antibiotiques au long cours, les traitements corticostéroïdes chroniques ou inhalés.

Ces maladies altèrent la qualité de vie des patients qui souffrent et peinent à s'alimenter, et peuvent aussi, en cas d'immunodépression sévère, disséminer dans l'organisme, entraînant un risque pour le pronostic vital (taux de mortalité élevé de 40 %<sup>[5]</sup> pour les candidémies). Chez les patients souffrant d'un cancer, la candidose oropharyngée est souvent associée à une mucite. Le traitement est impératif dès les premiers symptômes pour éviter sa récurrence ou son aggravation.

Sur ces terrains fragiles, les candidoses oropharyngées et la mucite associée sont désarmantes pour le médecin. Les thérapeutiques locales sont les plus adaptées à la prise en charge de cette pathologie.

Malheureusement, les traitements locaux sous forme de bains de bouche sont à effet transitoire et nécessitent, pour être efficaces, plusieurs prises par jour ainsi qu'un maintien prolongé en bouche en dépit d'un goût désagréable. Des thérapeutiques systémiques (action par voie générale) sont également efficaces mais selon les recommandations, elles doivent être réservées aux infections sévères ou réfractaires, en raison du risque de toxicité systémique et des résistances qu'elles peuvent induire. Ces menaces peuvent être d'autant plus préoccupantes que ces candidoses de la bouche sont souvent récurrentes chez des patients sévères polymédiqués.

Le comprimé bioadhésif miconazole Lauriad® (Loramyc®) a été conçu pour être appliqué une seule fois par jour et permet de maintenir des taux salivaires de miconazole adéquats pour le traitement de la candidose oropharyngée.

### 2.3.1.2. Epidémiologie

#### Epidémiologie des levures

La nature des levures responsables des candidoses a considérablement évolué et les *Candida non-albicans* autrefois relativement rares (10 à 40 % de toutes les candidémies entre 1980 et 1990) sont en constante augmentation (35 à 65 % de toutes les candidémies entre 1991 et 1998) [Krcmery V., et al., 2002].

L'incidence des souches *non-albicans* a fortement augmenté sur une période de 5 ans, passant de 38 % en 1999 à 76 % en 2003. Dans le même temps, la prescription annuelle de fluconazole a été multipliée par 4 [Bassetti M., et al., 2006]. Ces données ont été confirmées par une publication récente [Ruhnke M., 2006] montrant un lien direct entre l'apparition de souches *non-albicans* et un traitement antérieur par fluconazole. Il est maintenant bien établi que ces souches *non-albicans*, notamment *C. tropicalis* et *C. glabrata*, sont responsables d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité des candidémies. Ainsi, ces deux espèces sont associées à un risque de mortalité entre 40 et 70 % [Ruhnke M., 2006].

Par ailleurs, l'utilisation large des antifongiques oraux systémiques a favorisé l'apparition d'isolats résistants au fluconazole, y compris parmi les *C. albicans* initialement sensibles.

Dans ce contexte certains experts préconisent d'utiliser un antifongique à spectre large en première intention, afin de limiter l'émergence de *C. non-albicans* souvent intrinsèquement résistants aux triazolés [Powderly W. G., et al., 1999: SOR Standards Options et Recommandations pour la prévention, le diagnostic et le traitement des candidoses en cancérologie FNCLCC 1999].

#### Epidémiologie en fonction de la pathologie sous jacente

##### - Chez les patients atteints d'un cancer

En cancérologie, l'incidence des candidoses oropharyngées est différente selon la localisation des tumeurs, la nature des médicaments et les schémas thérapeutiques utilisés : une méta-analyse récente réalisée par le groupe Cochrane estime l'incidence médiane de ces candidoses en oncologie entre 30 % et 70 % [Worthington H. V., et al., 2004]. Chez ces patients, la mucite (inflammation des muqueuses) est une affection fréquente qui résulte de l'activité antiproliférative des traitements anticancéreux (chimiothérapie, radiothérapie). Ainsi, les lésions de mucite qui s'accompagnent volontiers d'une xérostomie (sécheresse de la bouche) créent les conditions locales favorisant le développement d'infections à *Candida* (les mucites sont surinfectées par les *Candida* dans 60 à 90 % des cas).

Dans une étude récente chez les patients présentant un cancer évolutif, il a été montré que si 66 % des patients étaient porteurs de *Candida*, 30 % présentaient une candidose oropharyngée avec des signes cliniques, confirmée par le prélèvement mycologique. Le *Candida albicans* était l'organisme prédominant mais les isolats *C. non-albicans* représentaient 25 % des cas et étaient associés dans 19 % des cas au *C. albicans* [Davies A. N., et al., 2006]. Les candidoses oropharyngées sont très fréquentes chez les patients atteints de cancers de la sphère ORL, où elles sont une complication quasi constante de la radiothérapie qui entraîne une xérostomie [Makkonen T. A., et al., 2000, Nicolatou-Galitis O., et al., 2001, Redding S. W., et al., 1999].

##### - Chez les patients infectés par le VIH

La prévalence de l'infection à VIH, estimée en France, serait à fin 2007 entre 113 000 et 141 000 patients [Delfraissy J. F., 2004, Yeni P., 2008]. L'incidence mesurée par le nombre de nouveaux cas par an est de 5 200. La prévalence des *Candida albicans* reste supérieure à 50 % dans cette population.

Cependant, l'incidence de souches résistantes aux antifongiques croît, selon une étude récente, avec environ 10 % de souches résistantes au fluconazole et à l'itraconazole et 4 % au voriconazole [O'Grady NP., et al., 2002]. Il est établi que la pression exercée par la prescription d'antifongiques systémiques en traitement prophylactique favorise l'émergence et le développement de souches résistantes dans cette population [Ruhnke M., 2006].

[5] Scope Project, enquête sur les infections dans 49 hôpitaux aux Etats-Unis  
Epidemiology of Nosocomial Candidemia: a Six-Year National Perspective. BISCHOFF TR, TALLENT S, ADERA T, WENZEL RP, EDMOND MB, 2003

Les candidoses oropharyngées sont les infections les plus fréquemment rencontrées chez les patients VIH (Vazquez J.A., *et al.*, 2006). Depuis la mise en place des traitements antirétroviraux en 1996, la prévalence de la candidose oropharyngée a fortement diminué et se situe aujourd'hui autour de 16 à 20 % alors qu'elle était auparavant de 80 à 90 % (De Repentigny L. *et al.*, 2004 ; Patton L. *et al.*, 2000).

Dans les cas d'immunodépression liés au VIH, la Société estime, sur la base de données scientifiques existantes, que la candidose oropharyngée touche, dans les pays développés, entre 15 % à 30 % des malades et près de 90 % de ces derniers si la maladie est très évolutive. En effet, en cas de charge virale élevée (primo infection, passage au stade SIDA, échappement thérapeutique) 100 % des patients développeront une candidose oropharyngée.

#### - Autres patients concernés

D'autres populations de patients fragilisés sont concernées par la candidose oropharyngée. Il s'agit en particulier de sujets âgés, hospitalisés, polymédiqués et présentant des co-morbidités. La prévalence des candidoses oropharyngées chez le patient âgé est estimée entre 30 à 70 %.

#### 2.3.1.3. Marché et concurrents en présence

Il existe pour les populations immunodéprimées un risque de santé publique associé au traitement de la pathologie oropharyngée. Pour éviter l'émergence de souches non-*albicans* et préserver toutes les chances de traitement de ces malades, des recommandations claires ont été émises et publiées (Powderly W. G., *et al.*, 1999 : SOR Standards Options et Recommandations pour la prévention, le diagnostic et le traitement des candidoses en cancérologie FNCLCC 1999 ; Delfraissy J. F., 2004, Yeni P., 2008).

Les recommandations nationales et internationales préconisent d'utiliser des agents à action locale en traitement de première intention et de réserver les agents à visée systémique aux candidoses disséminées, en raison, d'une part, du risque important d'interactions médicamenteuses chez ces patients polymédiqués et, d'autre part, du risque d'émergence de résistances des *Candida*, favorisé par les traitements antifongiques systémiques prolongés. En pratique clinique, ces recommandations étaient jusque là peu appliquées en raison des contraintes d'administration des traitements locaux. Par conséquent, il existait un réel besoin de traitements 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.

Une étude d'IMS, préparée à la demande de la Société, permet d'apprécier le marché de la candidose oropharyngée chez l'adulte en ville et en milieu hospitalier<sup>(6)</sup>. Cette étude a été réalisée dans sept pays clefs (Etats-Unis, France, Grande-Bretagne, Italie,

Allemagne, Espagne et Japon) représentant environ 80 % du marché global. Elle donne une estimation du marché pertinent de la candidose oropharyngée chez l'adulte, qui serait le marché principal de miconazole Lauriad® (Loramyc®). Il résulte de cette étude que le marché de la candidose oropharyngée, dans les pays étudiés, représentait en valeur entre 300 et 350 millions d'euros en 2007. Cette estimation englobe la classe des antifongiques buccaux (classe A1B dans la classification *Anatomical Therapeutic Classification* ou ATC) ainsi que la classe des antifongiques à visée systémique (classe J2A dans la classification ATC), qui représentent respectivement environ 30 % et 70 % dudit marché en valeur en 2007. L'Europe représente environ un tiers de ce marché en valeur, alors que les Etats-Unis en représentent environ la moitié.

L'étude d'IMS conclut qu'entre 2000 et 2004, le marché de la candidose orale de l'adulte, dans les pays étudiés, a augmenté, en valeur, en moyenne, de 8 % par an (18 % de croissance moyenne annuelle pour les antifongiques buccaux et 5 % de croissance moyenne annuelle pour les antifongiques à visée systémique).

En ce qui concerne le marché analysé en termes de volume de prescriptions, qui est déterminé par le nombre de jours de traitement, l'étude conclut que dans les pays étudiés, il était en 2004 d'environ 115 millions de jours de traitement et qu'il a augmenté, entre 2000 et 2007, en moyenne, de 3 % par an (3 % de croissance moyenne annuelle pour les antifongiques buccaux et 4 % de croissance moyenne annuelle pour les antifongiques à visée systémique). Les antifongiques buccaux représentaient en 2004 environ 55 % du total de ce marché analysé en termes de volume de prescriptions.

En ce qui concerne les produits actuellement prescrits dans le marché de la candidose oropharyngée de l'adulte, le fluconazole représente la plus grande part de marché en valeur et la nystatine représente la plus grande part en volume de prescriptions.

L'étude d'IMS, dans son analyse du marché global du traitement de la candidose orale de l'adulte, n'a pas tenu compte des indications en pédiatrie, des produits prescrits par voie intra veineuse, ni des produits utilisés pour d'autres indications que la candidose oropharyngée (par exemple les infections fongiques en dermatologie/gynécologie).

#### Concurrents

Les concurrents sont les traitements utilisés actuellement dans les candidoses oropharyngées. Les spécialités actuellement commercialisées pour le traitement de ces candidoses oropharyngées peuvent être administrées soit par voie locale (bains de bouche) soit par voie systémique (administration orale, suspension buvable) pour un effet par voie générale.

Les principes actifs antifongiques utilisés pour le traitement des candidoses oropharyngées appartiennent essentiellement à quatre classes chimiques spécifiques :

1. les antibiotiques de la classe des polyènes : amphotéricine B, principe actif de Fungizone® et nystatine, principe actif de Mycostatine® ;

2. les azolés se divisant en deux sous groupes :

- les imidazoles : miconazole principe actif de Daktarin® gel buccal et kétoconazole, principe actif de Nizoral® ;

- les triazoles : fluconazole, principe actif de Triflucan® ; itraconazole, principe actif de Sporanox® suspension (réservé à l'hôpital) ; voriconazole, principe actif de Vfend® (réservé aux mycoses systémiques sévères ou réfractaires à l'hôpital) et posaconazole, principe actif de Noxafil® indiqué dans les candidoses systémiques et les candidoses oropharyngées quand une réponse faible à un traitement local est attendue.

3. Les analogues ADN de la 5- fluorocytosine : flutocytosine, principe actif d'Ancotil® (réservé aux mycoses systémiques sévères à l'hôpital).

4. Les echinocandins :

- la caspofungine Cancidas® disponible par voie IV en perfusion d'une heure est indiquée dans l'aspergillose ;

- l'anidulafungine forme IV approuvée en 2005 dans les infections systémiques à candida (candidémie septicémie et candidoses œsophagiennes) ;

- la micafungine Micamine® approuvée en 2005 aux USA disponible en perfusion intraveineuse d'une heure dans les infections invasives.

Dans la candidose oropharyngée, les deux types d'agents antifongiques concurrents de Loramyc® (miconazole Lauriad®) sont les agents antifongiques systémiques, dont le représentant le plus important en valeur est le fluconazole (générique utilisé dans la plupart des marchés), et les agents antifongiques à action locale, dont le représentant le plus prescrit est un générique, la nystatine<sup>(7)</sup>.

Les traitements de la candidose oropharyngée à visée systémique ou générale sont principalement oraux (fluconazole par Pfizer ou par des laboratoires de génériques, ketoconazole et itraconazole par Johnson & Johnson).

Les traitements locaux à visée locale nécessitent tous plusieurs applications journalières. Il en est ainsi pour la nystatine et l'amphotéricine B (divers acteurs), le ketoconazole et miconazole gel (Johnson & Johnson ou laboratoires de génériques), et le clotrimazole (Alza Johnson & Johnson ou laboratoires de génériques).

D'autres produits à visée systémique sont actuellement indiqués pour les candidoses invasives, ces médicaments pourraient ultérieurement être développés également pour la candidose orale mais seraient d'utilisation limitée par leurs effets systémiques. Le Noxafil (posaconazole, Schering-Plough) a obtenu en Europe une indication dans la candidose orale, en traitement de première intention chez les patients chez qui une réponse faible à un traitement local est attendue.

Les sociétés proposant des médicaments indiqués dans la candidose orale sont, soit des sociétés de génériques, soit des sociétés pharmaceutiques dont le nombre reste restreint.

#### 2.3.1.4. Concurrents en développement

Le Tibozole est un traitement à visée locale développé par la société Tibotec, filiale du groupe Johnson & Johnson, sous la forme d'un comprimé adhésif concurrent du miconazole Lauriad® (Loramyc®).

Le produit utilisé par le Tibozole est le miconazole nitrate à 10 mg (une forme chimique du miconazole non enregistrée dans l'Union Européenne, ni aux Etats-Unis dans l'indication de la candidose orale). Ce produit a fait l'objet d'essais en Afrique, publiés avec des résultats d'efficacité du même ordre que le kétoconazole, un traitement systémique<sup>(8)</sup>. Un essai de phase III comparant Tibozole 14 jours versus Sporanox (itraconazole) a été initié en Chine en décembre 2008. A ce jour, ce produit fait parti d'un programme compassionnel dans les pays en voie de développement.

Enfin, la société danoise Fertin Pharma a développé une formulation locale du miconazole sous forme de gomme à mâcher quatre fois par jour (14,4 mg/jour), dont les résultats publiés<sup>(9)</sup> montrent une efficacité équivalente à celle du miconazole gel à 200 mg/jour (en quatre administrations) et supérieure à un placebo. La durée du traitement de six semaines apparaît anormalement longue et la dose choisie pour le traitement de référence est inférieure à la dose habituellement recommandée (500 mg/jour).

#### 2.3.1.5. Le produit BioAlliance Pharma : LORAMYC®

Loramyc®, comprimé gingival muco-adhésif de miconazole, repose sur un système de délivrance original permettant un ciblage de la muqueuse buccale, libérant de façon précoce et prolongée une concentration efficace de principe actif qui imprègne le tissu infecté, et ceci, sans passage systémique.

Loramyc® est la première spécialité antifongique qui utilise cette technologie gingivale mucoadhésive.

Le comprimé gingival muco-adhésif a été conçu de façon à rester fixé dans la cavité buccale (dans la fosse canine) tout en libérant de façon contrôlée le principe actif. Le comprimé gingival se désintègre progressivement. La matrice du comprimé, qui lui confère ses propriétés muco-adhésives, est constituée d'un concentré de protéines de lait. Cet excipient protéinique naturel s'hydrate progressivement et se fixe aux protéines de la surface muqueuse, il libère alors le principe actif en continu. Cet excipient a été choisi en raison de ses qualités adhésives durables, il est par ailleurs largement utilisé dans l'alimentation.

(6) Etude IMS Health octobre 2005 actualisée en 2007.

(7) Etude IMS Octobre 2005 (Tous droits d'auteur réservés, IMS Health, 2005).

(8) JJ Roey 2004.

(9) H L. Bastian Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod 2004; 98:423-8.

Le miconazole Lauriad® (Loramyc®) est indiqué pour le traitement de la candidose oropharyngée du patient immunodéprimé. La candidose oropharyngée, causée par un champignon de type *Candida*, est une infection opportuniste survenant souvent chez des malades fragilisés. Cette pathologie, si elle n'est pas traitée rapidement et convenablement, peut entraver le pronostic vital de certains malades immunodéprimés en raison de son risque de dissémination. Le terrain fragile facilite la prolifération du champignon : chez des patients atteints de cancer, traités par chimiothérapie ou radiothérapie, chez les patients infectés par le VIH, chez les personnes âgées polymédicamenteuses et présentant des comorbidités, chez des patients sous corticostéroïdes au long cours ou sous immunosuppresseurs.

Le Loramyc®, utilisant la technologie adhésive Lauriad®, tient compte des besoins médicaux et des changements écologiques observés avec l'émergence de plus en plus fréquente de souches résistantes.

Il a été conçu sur les bases suivantes :

- le choix du miconazole, du fait de son spectre large actif sur tous les "Candida albicans" et non-"albicans" (pas de résistance connue), de son efficacité locale déjà largement établie et de son profil de tolérance ;
- la réalisation d'un comprimé gingival muco-adhésif à libération prolongée, qui permet l'obtention d'une concentration salivaire antifongique précoce et prolongée ;
- l'augmentation de la durée du contact du principe actif sur les champignons, avec des concentrations efficaces prolongées (supérieures à la concentration minimale inhibitrice ou CMI), ce qui permet d'accroître l'efficacité au site de l'infection ;
- une application au site même de l'infection qui limite le passage par voie générale ou systémique et évite ainsi le risque d'interactions médicamenteuses chez des patients souvent polymédiqués ;
- une libération contrôlée permettant une seule application par jour.

Le miconazole est un agent antifongique appartenant à la famille des azolés qui agit par inhibition de la synthèse de l'ergostérol. Cette molécule, largement décrite dans la littérature scientifique et commercialisée dans le monde entier, est particulièrement indiquée dans les candidoses. Elle présente un profil de tolérance et d'efficacité bien établi pour le traitement des candidoses orales et intestinales.

Elle possède un profil antifongique particulièrement adapté aux candidoses oropharyngées, avec un large spectre d'activité contre différentes espèces de *Candida*, notamment les *Candida albicans*, mais aussi les souches de *Candida non-albicans* (*C. krusei*, *C. glabrata*, *C. pseudotropicalis* et *C. parapsilosis*). Le profil de sensibilité du miconazole est comparable notamment à celui du voriconazole (nouvel azolé à visée systémique) vis-à-vis des

différentes espèces de *Candida*, aucune résistance initiale n'ayant été décrite à ce jour avec cet antifongique (Kuriyama T., *et al.*, 2005). La Société a présenté en septembre 2007 à l'ICAAC "Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy" des données du Professeur M.A. Ghannoum (Centre de Mycologie Médicale de l'Hôpital Universitaire de Cleveland, Cleveland, OH, Etats-Unis) qui mettent en évidence le profil mycologique du miconazole. En avril 2008 à l'occasion du congrès de l'ECCMID (European Congress of Clinical Mycology and Infectious Disease), la Société a présenté des données du Professeur M.A. Ghannoum qui montrent l'absence de potentiel inducteur de résistance du miconazole après des expositions répétées à la molécule. Ces résultats confirment, pour le miconazole Lauriad®, la puissance et le large spectre d'action de cet antifongique sur tous les *Candida* responsables de la pathologie orale.

Son bon profil de tolérance est complété par une absorption limitée. En effet, l'absorption digestive de miconazole après administration de 500 mg de gel est minime, comme en témoignent des concentrations plasmatiques très faibles voire indétectables (Sawyer P. R., *et al.*, 1975). Ces résultats ont été confirmés dans une étude avec Loramyc® réalisée chez des patients infectés par le VIH.

Comparativement aux traitements antifongiques oraux systémiques, Loramyc® présente l'avantage d'un spectre étendu à tous les *Candida*. Il présente également l'intérêt de limiter les interactions médicamenteuses chez ces patients souvent polymédiqués ainsi que les effets secondaires systémiques. Par rapport aux traitements locaux, il assure le maintien de concentrations salivaires efficaces pendant en moyenne 13 heures au site même de l'infection, ce qui permet une application unique par jour et une meilleure observance du traitement par les patients.

### 2.3.2. Ondansétron RapidFilm™ & Spray et le marché des antiémétiques

#### 2.3.2.1. Pathologie

Les nausées et les vomissements sont considérés naturellement comme un mécanisme protecteur de l'organisme, afin d'éviter l'ingestion et/ou d'expulser les substances potentiellement incommodes ou nocives.

L'envie de vomir, fréquemment ressentie par un malade atteint de cancer au cours de la chimiothérapie, est commandée par le système nerveux végétatif, ce qui explique les troubles qui l'accompagnent : impression d'avoir l'estomac plein, sueurs, pâleur et battements de cœur. La nausée peut s'associer à d'autres symptômes qui sont le haut-le-cœur et le vomissement. C'est l'un des effets secondaires les plus redoutés des patients cancéreux :

un état nauséux intense ou persistant est plus désagréable que des vomissements pendant une brève période. La nausée relève des mêmes mécanismes que les vomissements et des mêmes traitements antiémétiques.

Le risque d'éprouver des nausées ou des vomissements dépend du type de chimiothérapie administrée.

Certains traitements n'engendrent pas de manifestations de ce type. Dans le cas inverse, le médecin oncologue prescrit un traitement agissant préventivement sur le risque. Il existe à l'heure actuelle de nombreux médicaments, dont le mode d'action diffère, qui permettent de surmonter cet effet indésirable. La disparition du symptôme entre les cures de chimiothérapies ou de radiothérapie et après celles-ci est certaine.

Si des nausées ou des vomissements surviennent, ils peuvent modifier passagèrement les habitudes alimentaires et avoir un impact sur les apports de nourriture et sur l'hydratation des patients.

#### 2.3.2.2. Epidémiologie

Tous les médicaments de chimiothérapie anticancéreuse sont émétisants, mais nausées et vomissements sont plus fréquents avec certains d'entre eux (dacarbazine, cisplatine, streptozocine en provoquent près de neuf fois sur dix), quand leur dose est plus élevée et chez les femmes et les patients en mauvais état général ou anxieux.

Les nausées et vomissements immédiats surviennent dans les 24 premières heures après le début de la chimiothérapie, tandis que, retardés, ils sont moins intenses mais durent plusieurs jours. Les nausées et vomissements anticipés apparaissent après plusieurs cures de chimiothérapie, selon l'importance des vomissements immédiats : ils sont déclenchés par des stimuli visuels ou olfactifs à l'arrivée sur les lieux du traitement, avant même celui-ci.

Une prévention des nausées et vomissements induits par les traitements des cancers est possible par des médicaments antiémétiques.

#### 2.3.2.3. Marché et concurrents en présence

En Europe, les traitements antiémétiques représentent la part la plus importante des soins de support en oncologie, avec en 2007 des ventes annuelles de plus de 400 millions d'euros dans les cinq plus grands marchés<sup>(10)</sup>. L'ondansétron a été le produit leader de sa catégorie au cours de l'année 2007, avec une croissance de 19 % en unités en Europe et environ 800 000 prescriptions dans les 5 principaux pays<sup>(11)</sup> et environ 1 million de prescriptions dans l'ensemble de l'Europe.

Selon l'étude IMS, on observe plus de 2 millions de prescriptions concernant l'ondansétron aux Etats-Unis en 2007.

#### 2.3.2.4. Les produits BioAlliance Pharma : licences NovaDel (spray) et APR/Labtech (RapidFilm™)

L'ondansétron, chef de file des produits antiémétiques antagonistes 5-HT<sub>3</sub>, est indiqué dans la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie, sous forme de comprimé ou par voie intraveineuse.

BioAlliance Pharma a acquis la licence de commercialisation pour l'Europe de la formulation film fin d'ondansétron (ondansétron RapidFilm™) de la société APR/Labtec. La technologie RapidFilm™, propriété de APR/Labtec, est un nouveau système de délivrance oral, non mucoadhésif, à dissolution rapide. Il se présente comme un film fin basé sur un polymère hydrosoluble. Le film se désintègre en quelques secondes au contact de l'eau ou de la salive, libère le médicament dans la bouche et favorise l'absorption digestive. La formulation Ondansétron RapidFilm™ est particulièrement adaptée à une bonne adhérence du patient au traitement. Son application est facile, le patient n'a aucune difficulté pour avaler. Aucune prise d'eau n'étant nécessaire, cette formulation est très bien acceptée par les patients nauséux.

BioAlliance Pharma a déposé le dossier du film fin d'ondansétron pour son enregistrement européen au premier trimestre 2009, par une procédure décentralisée couvrant seize pays.

La Société a également pris en licence pour l'Europe l'ondansétron OS (Oral Spray) de la société NovaDel Pharma Inc. Ondansétron pourrait ainsi être le premier antiémétique disponible en Europe sous la forme d'un aérosol buccal, sous réserve du succès de ce développement et d'une approbation par les agences d'enregistrement. Ce système de délivrance innovant, par aérosol buccal, serait une alternative thérapeutique particulièrement pertinente pour améliorer la qualité de vie des patients souffrant de nausées et vomissements sévères.

BioAlliance Pharma prévoit le dépôt du dossier d'enregistrement européen d'ondansétron Oral Spray au premier semestre 2010.

#### 2.3.3. Aciclovir Lauriad® et le marché de l'herpès labial

##### 2.3.3.1. Pathologie

Provoqué par l'herpès virus simplex de type 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 croûtes. La peau cicatrise sans séquelles.

Les manifestations sont fréquentes sur le pourtour de la bouche ou autour des narines, mais également à l'intérieur de la bouche, au fond de la gorge, sur les gencives, sur les joues ou sur le front, voire les yeux (herpès oculaire).

(10) IMS Midas 2007

(11) Chiffre calculé d'après les données médicales d'IMS Midas Medical data 2007

Le virus de l'herpès peut se retrouver dans les lésions mais aussi dans la salive, les sécrétions nasales et les larmes. La contamination peut se faire 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.

### 2.3.3.2. Épidémiologie

Plus de 80 % de la population adulte mondiale est actuellement porteuse du VHS-1, le principal virus de l'herpès labial<sup>[12]</sup>, alors que l'incidence de la maladie est estimée de 5 à 10 % de nouveaux cas chaque année<sup>[13]</sup>. Aciclovir Lauriad® cible les patients connaissant au moins trois poussées par an, représentant 7 % de la population totale<sup>[14]</sup>.

Par ailleurs, l'infection VHS-1 est souvent associée à l'infection à VIH et les patients connaissent, dans ce cas, environ douze poussées par an.

### 2.3.3.3. Marché et concurrents en présence

D'après l'IMS, en 2007 les antiviraux (indiqués dans l'herpès) représentaient un marché de 1,6 milliard d'euros dans 5 grands pays européens et les Etats-Unis (selon des sources internes BioAlliance Pharma basées sur des chiffres IMS). Le marché cible de l'herpès labial est estimé à 430 millions d'euros en prescriptions. Les ventes mondiales des traitements anti-herpétiques topiques, principalement dédiés à l'herpès labial, (aciclovir, penciclovir, docosanol) représentaient 233 millions d'euros en 2006, avec une croissance de 6 %. Par ailleurs, les ventes mondiales de médicaments oraux systémiques (aciclovir, valaciclovir et famciclovir) étaient estimées à 193 M€ dans l'indication herpès labial, avec une croissance de 19 %, étant précisé que la part de l'herpès labial reste limitée par rapport aux autres indications de ces médicaments (autres infections herpétiques, zona, etc.). Ce marché ne prend pas en compte le marché sans prescription médicale OTC.

#### Concurrents

L'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir sous forme systémique sont approuvés pour le traitement préventif et épisodique des infections à herpès récurrents. GlaxoSmithKline domine le marché avec une part de marché de 67 %, suivi par Novartis avec une part de marché de 14 %.

Les médicaments prescrits pour le traitement de l'herpès ciblent chaque épisode de la maladie et sont conçus pour faire disparaître la lésion plus rapidement tout en soulageant la douleur.

#### Nucléosides

Quatre types d'analogues du nucléoside sont actuellement disponibles par voie générale pour le traitement des infections à VHS :

- Aciclovir (Zovirax - GSK), entre en concurrence avec les nucléotides naturels pendant le processus de réplication virale ; des versions génériques sont disponibles ;
- Valaciclovir (Valtrex - GSK), pro-drogue de l'aciclovir (se transforme en aciclovir) ayant une meilleure absorption ;
- Penciclovir (Denavir - GSK), similaire à l'aciclovir ; et
- Famciclovir (Famvir - Novartis), pro-drogue du penciclovir.

Les agents topiques actuellement disponibles sous forme de crème permettent de raccourcir la durée de la douleur et des symptômes, bien qu'aucun ne soit vraiment efficace pour éliminer les poussées.

Ces agents sont principalement les suivants :

- Penciclovir (Denavir - Novartis) doit être appliqué pendant quatre jours consécutifs et toutes les deux heures dans la journée (neuf applications par jour) ;
- Docosanol (Abreva - Avanirpharma - GSK) doit être appliqué cinq fois par jour ; et
- Aciclovir (Zovirax - GSK - Biovail) est le traitement de référence et doit être appliqué cinq fois par jour ; son efficacité sous forme de crème est limitée en raison de sa faible biodisponibilité et de sa pénétration limitée.

### 2.3.3.4. Concurrents en développement

D'autres médicaments sont en cours de développement, par exemple le ME-609 (Medivir, produit en crème associant un antiviral et un immuno-modulateur) ou le produit de Transport Pharmaceuticals, qui développe un système d'électroporation pour faire pénétrer l'aciclovir au niveau de la lèvre. Ces produits à visée locale semblent présenter le même inconvénient de prises répétées que les médicaments existants mentionnés ci-dessus.

Dans ce contexte, l'aciclovir Lauriad® semble représenter un nouveau traitement original susceptible d'offrir, en une prise (un seul comprimé) un effet de présence forte au niveau du site labial, avec une concentration continue sur le site de l'infection.

### 2.3.3.5. Le produit BioAlliance Pharma

BioAlliance Pharma développe l'aciclovir Lauriad® (BA021), destiné au traitement de l'herpès labial.

Il résulte de la combinaison de la technologie Lauriad® et de l'aciclovir (Zovirax). L'aciclovir est considéré comme le produit de référence pour le traitement des infections à Herpès virus (VHS). La forme aciclovir en crème topique est indiquée dans l'herpès labial mais rencontre des limitations du fait de sa faible pénétration.

Pour répondre aux besoins d'un traitement local plus efficace contre l'herpès labial, l'objectif du développement d'aciclovir Lauriad® est d'obtenir de fortes concentrations au site de l'infection.

[12] Yeung-Yue KA Herpes simplex viruses 1 and 2. *Dermatol Clin* 2002;20(2):249-66.

[13] R J Whitley et al *Lancet* 2001 357 :1513-18 — R Brady et al *Antiviral Research* 2004 : 61; 73-81.

[14] Cf note précédente.



BioAlliance Pharma a réalisé, en mars 2005, une étude clinique de pharmacocinétique sur l'aciclovir Lauriad® sous forme d'une étude de doses d'un comprimé buccal bioadhésif (50 mg et 100 mg) en comparaison à un traitement de référence (200 mg, comprimé Zovirax). Une concentration élevée précoce et durable a été obtenue pendant 24 heures au niveau salivaire, entraînant une présence continue du principe actif. De même, une concentration très élevée au dessus des valeurs de CMI (concentration clinique efficace) est retrouvée au niveau du site labial pendant 24 heures.

L'aciclovir Lauriad® est le deuxième produit de la gamme Lauriad®. Il a fait l'objet d'un essai de Phase I/II puis d'un essai de Phase II/III international en France, en République Tchèque, en Australie et aux Etats-Unis; les résultats en sont attendus au cours du deuxième semestre 2009.

En fonction des résultats, un deuxième essai clinique sera proposé à la FDA au cours de l'année 2009, pour préparer un enregistrement aux Etats-Unis.

#### 2.3.4. Fentanyl Lauriad® et le marché de la douleur des patients cancéreux

##### 2.3.4.1. Pathologie

L'analyse des besoins médicaux insatisfaits pour les patients fragilisés, en particulier dans la douleur chronique, a montré un besoin de produits antidouleur présentant une variabilité réduite et une administration facilitée. Les produits existants dans ce secteur, en particulier les patchs cutanés de fentanyl, atteignent une concentration efficace variable après 12 à 18 heures suivant les patients et le fentanyl est encore présent 17 heures après avoir enlevé le patch, ce qui pose des problèmes éventuels de surdosage. La variabilité observée avec les patchs cutanés peut être liée en particulier à l'état de la peau sous jacente et ne couvre pas tous les besoins des malades. Le fentanyl Lauriad® est conçu pour répondre à un cahier des charges de maniabilité accrue pour le médecin traitant la douleur chronique.

##### 2.3.4.2. Épidémiologie

Cancer et douleur sont souvent associés. Redoutée depuis toujours par le patient, reconnue actuellement par le médecin, cette douleur a de nombreuses causes : envahissement tumoral, geste thérapeutique ou diagnostic, toxicité des traitements médicamenteux et physiques. Le pourcentage de patients cancéreux ressentant une douleur lors de l'évolution de la maladie varie de 30 à 45 % lors du diagnostic et de l'évolution initiale, pour dépasser 75 % au stade avancé de la maladie.

Prévalence du symptôme de la douleur en cancérologie selon le type de cancer : Tête et Cou : 75 % ; Tube digestif : 75 % ; Appareil respiratoire : 70 % ; Sein : 80 % ; Appareil génito-urinaire : 72 % ; Hémopathie : 32 % ; Peau : 57 %.

Parmi les patients ressentant une douleur modérée ou intense, à peine la moitié se disent calmés suffisamment. Pourtant, calmer environ 90 % des patients par des méthodes simples semble possible.

Ce ne sont que les 10 % des patients présentant des douleurs incontrôlables qui relèvent de la prise en charge de structures spécialisées.

##### 2.3.4.3. Marché et concurrents en présence

La plupart des médicaments existants pour soigner la douleur aiguë ou chronique du cancer sont des opioïdes. Ils peuvent être administrés par voie orale, par injection, sous la langue (sublinguale), par voie rectale ou par absorption transmuqueuse dans la bouche.

La voie d'administration transmuqueuse comprend des médicaments pris par la bouche mais prévus pour être absorbés par la muqueuse orale et non avalés. Il s'agit du mode d'administration utilisé par le fentanyl Lauriad®, actuellement en projet.

En l'état actuel du marché, à initiation de prescriptions hospitalières, le fentanyl représente un marché de 1,9 milliard d'euros. Il existe à la fois sous forme de patchs (pour les douleurs chroniques) tel le Durogesic dont le marché a été estimé à plus d'un milliard d'euros en 2007<sup>(15)</sup>. Les ventes du fentanyl sous forme de génériques s'élèvent à 600 millions d'euros. Il existe également des formes à sucer (pour les douleurs aiguës), telles l'Actiq™ (Céphalon Inc) dont les ventes mondiales s'élèvent à environ 472 millions d'euros en 2006<sup>(16)</sup>. Les formes Actiq™ ou BEMA™ (voir "concurrents en développement") à délivrance rapide, sont destinées aux douleurs aiguës et sont sans effet sur les douleurs chroniques.

En ce qui concerne les douleurs chroniques sévères, le patch cutané de délivrance retardée est prédominant dans ce marché. L'inconvénient des patchs cutanés est leur variabilité et leur délai d'action retardée. C'est pourquoi le fentanyl Lauriad® se focalise sur la douleur chronique sévère et cherche à diminuer la variabilité actuelle des patchs cutanés de fentanyl. Cette variabilité observée, qui limite la maniabilité du patch et lui confère des risques de surdosage, fait apparaître un besoin médical pour de nouvelles approches de délivrance retardée.

##### 2.3.4.4. Concurrents en développement

La société BioDelivery Sciences International, Inc a réalisé un nouveau produit également destiné aux douleurs aiguës. Ce produit appelé BEMA™ est un système BioErodible MucoAdhésif à délivrance accélérée (24th Annual Meeting of the American Academy of Pain Medicine - Orlando, Florida. Janvier 2008). Il présente des concentrations rapides de fentanyl intéressantes par rapport à celles de l'Actiq™. Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché déposée par la société Biodelivery Sciences International dans les douleurs aiguës sévères est en cours de revue par la FDA.

[15] Statistiques de l'IMS pour 2007.

[16] Statistiques publiées sur le site de la société Céphalon 2006.

#### 2.3.4.5. Le produit BioAlliance Pharma

BioAlliance Pharma a sélectionné le fentanyl Lauriad® (BA041) dans le programme Lauriad® pour l'indication du traitement des douleurs chroniques modérées à sévères en cancérologie.

Le fentanyl est un analgésique opioïde synthétique cent fois plus puissant que la morphine. La recherche d'une forme de fentanyl ayant une administration simple et une libération prolongée est particulièrement adaptée aux formes de douleur chronique. Les patients cancéreux développent souvent une résistance aux autres formes de traitements de la douleur. Ce contexte a amené la Société à étudier l'utilisation des systèmes bioadhésifs Lauriad® pour proposer une application adhésive du fentanyl en transmuqueux pour le traitement de cette indication. Les premières formulations ont été obtenues et seront testées chez l'homme, en phase I, en 2009.

#### 2.3.5. Corticoïde Lauriad® et le marché du lichen plan érosif

##### 2.3.5.1. Pathologie

Le lichen plan buccal est une maladie auto-immune qui touche entre 0,5 et 2 % de la population. Dans les formes érosives, la corticothérapie locale est utilisée avec des produits peu ou mal adaptés, nécessitant plusieurs prises par jour.

##### 2.3.5.2. Le produit BioAlliance Pharma

La Société a prévu de développer une formule qui sera administrée une fois par jour pendant 2 mois, en application locale, grâce à la technologie Lauriad® (BA026).

Le choix de la molécule et de la dose tiennent compte de la dose efficace et du passage systémique ainsi que du profil de libération. Plusieurs formulations sont en cours de développement.

#### 2.3.6. Clonidine Lauriad® et le marché de la mucite

##### 2.3.6.1. Pathologie

La mucite orale correspond aux lésions érythémateuses et ulcéraires de la muqueuse buccale qui touchent les patients atteints de cancer traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie.

Les risques de la mucite sont directement liés à l'intensité et au type de chimiothérapie et/ou protocole de radiothérapie administré.

Des études récentes ont montré que 29 à 66 % des patients traités par radiothérapie pour des cancers de la tête et du cou souffraient de mucite orale sévère. 75 à 80 % des patients recevant des doses élevées de chimiothérapie dans le cadre de transplantation de cellules hématopoïétiques développent des mucites orales cliniquement significatives. Il a été rapporté que 51 % des patients atteints de tumeurs solides traités par chimiothérapie ont développé des mucites orale ou gastro-intestinales.

La mucite orale, qui peut être très douloureuse, est traitée par des antalgiques puissants comme les morphiniques. Elle compromet l'ingestion des aliments, nécessitant en complément une alimentation parentérale. Les infections associées à la mucite peuvent engendrer des septicémies durant les périodes de profonde immunosuppression, notamment chez les patients atteints de pathologies hématologiques qui doivent recevoir une transplantation de cellules hématopoïétiques.

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 (Lalla RV., 2008).

Il n'existe actuellement aucun traitement efficace pour la mucite. A ce jour, le traitement est essentiellement palliatif. Il consiste à gérer la douleur à travers des agents topiques à base de lidocaïne souvent complétés par des antalgiques systémiques comme des opioïdes. Les suppléments alimentaires, l'alimentation liquide ou parentérale, la décontamination orale, le traitement des xérostomies et des saignements sont recommandés. La palifermin, qui est un facteur de croissance, est actuellement indiqué et s'est montrée efficace chez les patients souffrant de mucite suite à des doses élevées de chimiothérapies avant la transplantation de cellules hématopoïétiques. Mais la sûreté de cette classe de facteurs de croissance n'est pas établie chez les patients qui ont des pathologies malignes non hématologiques.

##### 2.3.6.2. Le produit BioAlliance Pharma

La Société a prévu de développer une formule de clonidine Lauriad® (BA028) pour le traitement de la mucite.

La clonidine est classiquement utilisée comme antihypertenseur car elle stimule les récepteurs alpha2-adrénergiques dans le cerveau, diminuant la libération des catécholamines au niveau du centre régulateur de la pression artérielle. Il en résulte une diminution de la résistance périphérique et donc de la pression artérielle, une diminution de la fréquence cardiaque et de la résistance vasculaire rénale.

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, IL1  $\beta$  et TNF  $\alpha$ . Cet effet à pour conséquence de diminuer les mécanismes pro-inflammatoires. Elle agit également sur les mécanismes anti-inflammatoires en augmentant la libération du TGF  $\beta$ .

Ainsi, la clonidine aurait des propriétés :

- antalgiques liés 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 conséquente libération des cytokines IL6, IL1  $\beta$  et TNF  $\alpha$  ainsi que par la libération du TGF  $\beta$ .

Des formulations de clonidine Lauriad® sont en cours de développement.

### 2.3.7. Doxorubicine Transdrug® et le marché du cancer du foie

#### 2.3.7.1. Pathologie

La résistance des cancers, qu'elle soit spontanée ou acquise, représente un enjeu majeur de la lutte contre ce genre de pathologie. Actuellement, la multi-résistance aux médicaments est la cause principale d'échec des traitements chimiothérapeutiques. A ce titre, environ 60 % des patientes souffrant d'un cancer du sein développent une résistance après une chimiothérapie. 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'apparition d'une famille de protéines dites de transport transmembranaire. Ces protéines sont activées sous l'influence du gène de multi-résistance appelé MDR-1. Les protéines diminuent activement la concentration intracellulaire d'agents cytotoxiques. Elles ont pour fonction de rejeter à l'extérieur de la cellule cible, dès son entrée, l'agent cytotoxique. Ces protéines agissent comme de véritables pompes, empêchant ainsi l'agent cytotoxique d'exercer sa fonction thérapeutique.

#### 2.3.7.2. Epidémiologie

Le HCC (ou cancer primitif du foie – carcinome hépatocellulaire), avec un taux de survie à cinq ans de moins de 5 % sans traitement, est l'une des maladies à plus forte mortalité<sup>(17)</sup>. En Europe de l'Est, l'incidence est de 17 900 cas et la mortalité touche 18 900 patients ; en Europe de l'Ouest, l'incidence est de 11 500 patients et la mortalité de 14 200 patients (données *Globocan - cancer incidence in five continents* by IARC, WHO mortality data bank). Aux USA, l'incidence est de 19 160 cas en 2007 (cancer stat fact sheets -NCI 2007) et la mortalité de 16 780 cas en 2007. La survie globale à 5 ans est de 10,8 %.

L'incidence du HCC est en croissance dans le monde entier, avec des différences géographiques significatives. Orpheline en Europe et aux Etats-Unis, cette maladie est en revanche très développée en Asie (Est Asiatique, incidence 2002 : 373 436 patients - mortalité : 354 531 patients ; Sud est Asiatique, incidence 2002 : 45 000 patients - mortalité : 42 000 patients), en raison d'une plus forte incidence d'hépatites virales (VHB et VHC).

Le cancer primitif du foie connaît de façon globale une augmentation de 8 % par an dans les pays occidentaux.

De plus, l'incidence du HCC dans les pays en développement est de deux à trois fois supérieure à celle des pays développés.

#### 2.3.7.3. Marché et concurrents en présence

Compte tenu de la rareté des traitements de référence autorisés

pour l'indication du HCC, la Société estime qu'il n'existe pas de données chiffrées permettant d'évaluer de manière précise la taille du marché concerné.

Lors du diagnostic du cancer primaire du foie, le premier traitement possible est la résection chirurgicale pour enlever la totalité de la tumeur. Néanmoins, à cause du diagnostic tardif du HCC, les tumeurs sont souvent volumineuses et nombreuses et seulement 20 à 30 % des patients peuvent subir une telle intervention chirurgicale.

Chez les autres patients, il existe trois thérapies alternatives, aucune n'étant approuvée :

- chimiothérapie systémique (intraveineuse) : elle est d'une efficacité limitée et d'une toxicité systémique, les doses tolérables étant généralement inefficaces ;
- deux méthodes intra-artérielles (IA) : une injection IA de lipiodol et de doxorubicine, qui donne environ 12 % de taux de réponse et 23 % en cas d'ajout de la mitomycine C ; et la chimioembolisation : une injection IA d'un agent d'embolisation pour empêcher la circulation sanguine pendant une durée très courte. Cette thérapie s'accompagne d'un syndrome suivant la chimioembolisation, entraînant une hospitalisation plus longue pour 30 % de ces patients ;
- Sorafenib (Onyx, Bayer), un produit actif sur des cibles multiples de kinases (RAF kinase, VEGFR Kinases), a présenté des résultats positifs sur la survie à l'ASCO en 2007, dans l'indication de cancer primitif du foie en comparaison au placebo, chez des patients sans traitements systémiques antérieurs. Ce produit est également en développement dans un autre essai clinique, avec une association sorafenib/doxorubicine, évaluée versus la doxorubicine seule. Le dossier du Sorafenib (Nexavar™), déjà approuvé pour le cancer du rein, a été également approuvé en Europe et aux USA dans l'indication cancer primitif du foie fin 2007.

Les difficultés de traitement du HCC et la mortalité élevée associée sont attribuables à différents facteurs tels que la cirrhose, qui limitent les options de traitement. De plus le cancer primitif du foie est un cancer résistant.

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 HCC.

Dans le domaine de la résistance, les concurrents sont :

- les systèmes d'administration de médicaments par liposomes : plusieurs formulations de liposomes ont été approuvées (doxorubicine et daunorubicine, de la classe des anthracyclines) pour le traitement du cancer ovarien et du sarcome de Kaposi ; ces liposomes ne sont pas connus pour agir sur les phénomènes de résistance, leur développement a été axé sur l'amélioration de la tolérance par un moindre passage cardiaque qui est une toxicité connue des anthracyclines ;

(17) Llovet JM et al. Hepatocellular Carcinoma. Lancet 2003; 362: 1907-17.

- les conjugués à un polymère : les anthracyclines sont liées chimiquement de manière covalente à un polymère, formant une nouvelle entité chimique, dont le profil est à démontrer en totalité sur le plan du processus réglementaire ; et
- les agents bloquant les pompes actives dans la multi-résistance aux médicaments (agents MDR) : conçus pour interférer spécifiquement avec les pompes actives, ces agents peuvent toutefois générer de graves effets secondaires (notamment cardiaques liés au rôle physiologique de ces pompes).

#### 2.3.7.4. Le Produit BioAlliance Pharma

Le principal produit du programme Transdrug® de la Société est la doxorubicine Transdrug® (BA003). Ce produit contient de la doxorubicine sous forme de nanoparticules lyophilisées de PIHCA, administrée par voie intra-artérielle hépatique.

Cette approche thérapeutique nouvelle permet de surmonter la résistance aux médicaments en court-circuitant les mécanismes de multi-résistance, par un masquage de l'anticancéreux qui évite son rejet à l'extérieur de la cellule et permet d'assurer un ciblage direct des cellules ou des tissus. La technologie permet également une libération contrôlée du principe actif afin d'obtenir une activité prolongée.

En ciblant spécifiquement les cellules tumorales du foie et en surmontant la résistance aux médicaments, la doxorubicine Transdrug® constituerait une avancée significative dans le traitement de divers cancers. Le produit vise en première indication le cancer primitif du foie, cinquième cancer dans le monde et troisième cause de mortalité liée à un cancer.

L'efficacité la doxorubicine Transdrug® sous forme nanoparticulaire a été démontrée dans des modèles de cancers résistants "in vivo", avec une supériorité établie par comparaison avec la doxorubicine libre.

Le 16 juillet 2008, BioAlliance Pharma a annoncé la suspension de son essai de phase II concernant doxorubicine Transdrug® dans le cancer primitif du foie. La Société suit en cela, comme prévu dans le calendrier de l'essai, l'avis des Comités indépendants de sécurité (Drug Safety Monitoring Board) et de pilotage (Steering Committee) qui ont suivi en continu le déroulement de cet essai. Ces comités ont constaté, au vu de résultats préliminaires, un bénéfice clinique mais des intolérances pulmonaires aiguës en fréquence et plus élevées en gravité qu'attendues. Ils ont recommandé la suspension de l'essai compte tenu de l'incidence de ce type d'effet. Le suivi de la survie des patients se poursuivra sur l'année 2009, pour une décision de poursuite en fonction de l'identification des facteurs de risque et du rapport bénéfice/risque observé.

Ce type de lésion pulmonaire aiguë avait été observé dès la phase I/II à 35mg/m<sup>2</sup> [dose limitante de toxicité] mais n'avait pas été observé à 30mg/m<sup>2</sup>, dose choisie pour les administrations répétées dans la suite du développement.

Dans cet essai de phase II, doxorubicine Transdrug® a été évaluée en comparaison avec la pratique clinique standard existante "standard of care" (groupe contrôle recevant une chimio-embolisation intra-artérielle). Les critères de jugement portent sur l'efficacité et la tolérance de doxorubicine Transdrug® administrée par voie intra-artérielle hépatique en cures répétées, l'efficacité étant jugée sur le temps sans progression à trois mois.

#### 2.3.8. Irinotécan Transdrug® et le marché du cancer colorectal

##### 2.3.8.1. Pathologie

Le cancer colorectal représente, par sa fréquence, le troisième cancer chez l'homme et le deuxième chez la femme. Le côlon et le rectum sont situés entre l'intestin grêle et l'anus. C'est dans le côlon que les matières fécales sont concentrées puis acheminées jusqu'à l'ampoule rectale qui assure un rôle de réservoir. La continence est assurée par un muscle, le sphincter anal. Le cancer colorectal doit être distingué du cancer de l'anus (la prise en charge est différente).

Le cancer colorectal se développe le plus souvent à partir d'un polype adénomateux, encore appelé adénome. Des différents types de polypes adénomateux, l'adénome villositéux (5 % des polypes) est celui qui a le plus de risque de se transformer en cancer. La détection et l'exérèse des polypes adénomateux permet de réduire le risque de cancer colorectal, qui est d'autant plus élevé que le polype fait plus de 2 cm de diamètre.

Le facteur génétique est en cause dans deux formes de cancers colorectaux : la polyadénomatoase rectocolique familiale, qui est caractérisée par une mutation du gène APC, et le syndrome de Lynch (cancers colorectaux héréditaires sans polypose), caractérisé par des anomalies sur des gènes codants pour les protéines de réparation de l'ADN. Ces cancers héréditaires représentent moins de 10 % de l'ensemble des cancers colorectaux et surviennent avant 40 ans, préférentiellement aux dépens du colon droit. Le risque est également augmenté chez les personnes ayant un antécédent personnel ou familial (parent du 1<sup>er</sup> degré) d'adénome ou de cancer colorectal ou chez les personnes souffrant d'une colite inflammatoire. La responsabilité du mode de vie dans le développement du cancer colorectal est importante. L'effet protecteur des fruits et légumes frais et de l'activité physique est établi, de même que l'effet néfaste d'un apport calorique excessif et riche en graisses animales.

##### 2.3.8.2. Épidémiologie

En France, on estimait en 2005 à 37 413 le nombre de nouveaux cas et à 16 865 le nombre de décès. Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent, après le cancer de la prostate et le cancer du sein. L'incidence de ce cancer tend à se stabiliser tandis que la mortalité décroît chez l'homme comme chez la femme. Les taux

standardisés qui permettent de s'affranchir des effets liés aux facteurs démographiques (accroissement et vieillissement de la population) ont évolué en moyenne<sup>[18]</sup>,

- pour l'incidence :
  - chez l'homme, de 0,5 % par an entre 1980 et 2005 et de - 0,5 % par an sur la période 2000-2005 ;
  - chez la femme, de 0,3 % par an entre 1980 et 2005 et de 0,1 % par an sur la période 2000-2005 ;
- pour la mortalité :
  - chez l'homme, de -1,1 % par an entre 1980 et 2005 et de -1,2 % par an entre 2000 et 2005 ;
  - chez la femme, de -1,3 % par an entre 1980 et 2005 et de - 0,8 % par an entre 2000 et 2005.

Le cancer colorectal reste toutefois le deuxième cancer en termes de mortalité derrière le cancer du poumon. Il devance le cancer du sein et le cancer de la prostate. Par ailleurs, la survie relative à 5 ans de ce cancer est de 56 % (tous stades confondus). Ce taux se situe au-dessus de la moyenne européenne. La survie dépend étroitement du stade de la maladie au moment du diagnostic. Une étude a ainsi montré que la survie relative à 5 ans pour une personne diagnostiquée au stade I, c'est-à-dire le stade le plus précoce, est de 94 %, d'où l'intérêt de dépister et de pouvoir, si une anomalie est détectée, la prendre en charge le plus tôt possible. Environ 40 % des cancers touchent le rectum et 60 % le côlon où la localisation principale est le sigmoïde. La majorité des cancers coliques touche donc la dernière partie du côlon.

Plus de 940 000 nouveaux cas de cancers colorectaux surviennent chaque année dans le monde. La France métropolitaine se situe parmi les régions à risque élevé (ne s'applique pas à La Réunion), tout comme les autres pays d'Europe de l'Ouest, les USA, l'Australie et, plus récemment, le Japon. Ce cancer est beaucoup plus rare en Amérique du Sud, en Asie et surtout en Afrique.

### 2.3.8.3. Marché et concurrents en présence

La chirurgie reste le traitement de base des cancers colorectaux. Elle consiste en l'exérèse de la tumeur ainsi que celle des vaisseaux et du mésocolon, contenant les canaux et les ganglions lymphatiques. Le type d'intervention dépend du siège de la tumeur. Elle peut être réalisée en deux temps, avec réalisation d'une colostomie provisoire (anus artificiel), la continuité étant rétablie quelques semaines à quelques mois après la première intervention. Dans les cancers rectaux situés très près du sphincter anal, la colostomie est parfois définitive.

La chirurgie par cœlioscopie est une alternative assez fréquente à la chirurgie classique. Elle offre la même sécurité et améliore la qualité de vie des patients (réduction de la douleur post-opératoire, de la durée d'hospitalisation, cicatrices discrètes et risques réduits d'éventration).

La radiothérapie peut être prescrite dans le cancer du rectum, elle est de plus en plus souvent associée à une chimiothérapie concomitante en pré-opératoire. Ses effets secondaires sont variables selon les personnes.

La chimiothérapie peut être prescrite à titre préventif pour éviter les métastases lorsque la tumeur a atteint les ganglions lymphatiques (chimiothérapie adjuvante).

Pour les cancers avec métastases, le traitement repose sur la chimiothérapie. Les métastases hépatiques peuvent faire l'objet d'un traitement chirurgical, elles peuvent aussi être traitées par radiofréquences qui les détruisent par la chaleur. Les effets secondaires de la chimiothérapie dépendent des produits utilisés, ils peuvent être prévenus ou atténués par des traitements symptomatiques adaptés.

### 2.3.8.4. Concurrents en développement

Les avancées en matière de chimiothérapie sont régulières, de nouveaux traitements comme les antiangiogéniques constituent un progrès dans le traitement du cancer du côlon métastatique. Ces produits inhibent la croissance des vaisseaux sanguins qui alimentent la tumeur et enravent ainsi sa progression et sa dissémination dans l'organisme.

Le développement de formes orales des chimiothérapies est susceptible, pour certains patients, de faciliter le maintien d'une vie active.

### 2.3.8.5. Le produit BioAlliance Pharma

BioAlliance Pharma développe le produit irinotecan Transdrug® (BA018), une formulation de nanoparticules de polyisohexylcyanoacrylate encapsulant l'irinotecan. L'irinotecan, dérivé de la camptotecine, est actuellement utilisé dans le traitement du cancer colorectal. Il s'agit d'une prodrogue dont le métabolite actif est le SN38.

Ce développement s'inscrit dans l'objectif de proposer une formulation orale susceptible de contrôler les effets secondaires de l'irinotecan (diarrhées), par l'encapsulation de la molécule dans des nanoparticules. La formulation nanoparticulaire a été finalisée, les études de tolérance et d'efficacité in vivo sont en cours.

## 2.3.9. Inhibiteurs d'intégrase et marché de l'infection à VIH

### 2.3.9.1. Marché et concurrents en présence

Une analyse de marché réalisée par Datamonitor sur trente-deux produits du pipeline VIH (Phase I à Phase III) suggère que d'ici 2012, les ventes globales d'antirétroviraux pourraient atteindre près de 12 milliards de dollars, soit près de deux fois la valeur enregistrée pour 2006 (7,4 milliards de dollars suivant business insight).

[18] Chiffres InVS-HCL-Francim-INCa

[19] Résultats présentés à la 16<sup>e</sup> Conférence sur les Retrovirus et Infections Opportunistes (CROI) à Montréal (Canada), du 8 au 11 février 2009

Un premier inhibiteur d'intégrase, raltegravir (Isentress®) développé chez des patients multi-résistants (Merck & Co) a été approuvé par la FDA en octobre 2007 et par l'EMA en décembre 2007 dans le cadre d'une procédure d'enregistrement accélérée. Suivant la base de données de Thomson Pharma, le marché des anti-intégrases pourrait représenter 700 millions de dollars en 2010.

### 2.3.9.2. Concurrents en développement

Un autre produit anti intégrase, l'elvitegravir (Gilead Sciences), est actuellement en phase d'essai clinique.

### 2.3.9.3. Le produit BioAlliance Pharma

BioAlliance Pharma développe des inhibiteurs de l'intégrase, enzyme clé dans la réplication du VIH, responsable de l'intégration de l'ADN du virus dans l'ADN de la cellule infectée. Ces inhibiteurs (famille des styrilquinoléines) ont un mécanisme d'action original, car ils ciblent la phase précoce de l'intégration, contrairement aux molécules actuellement en développement qui ciblent les phases plus tardives de l'intégration (Semenova EA, Marchand C, Pommier Y. HIV-1 integrase inhibitors: update and perspectives. *Adv Pharmacol.* 2008;56:199-228). Ce mécanisme d'action original a permis d'identifier des molécules actives sur des souches multi-résistantes aux autres inhibiteurs du VIH.

Sur la base d'études de relation structure-activité, de nouvelles molécules, dérivées de la série d'origine, ont été synthétisées, les quinoléines. BioAlliance Pharma a présenté en février 2009<sup>[19]</sup> des résultats sur le nouveau mécanisme d'action des quinoléines et leur activité sur les virus résistants aux autres classes d'anti-retroviraux et au produit de Merck sur le marché (Isentress®, raltegravir).

## 2.3.10. AMEP™ et marché du mélanome

### 2.3.10.1. Pathologie

Il existe trois types de cancers de la peau : le carcinome basocellulaire, le plus fréquent, ne produit jamais de métastases et son ablation au cabinet du dermatologue assure sa guérison ; le carcinome spinocellulaire est également guéri par la chirurgie mais peut s'étendre aux ganglions ; le mélanome est le plus grave des cancers de la peau, en raison notamment de sa capacité à métastaser. Il n'est guérissable que lorsqu'il est traité de façon précoce, avant dissémination.

Le mélanome est directement lié aux expositions solaires, d'autres facteurs moins bien connus intervenant également. C'est l'une des tumeurs dont l'incidence a le plus augmenté ces 25 dernières années : le nombre de cas a plus que triplé pendant cette période.

### 2.3.10.2. Epidémiologie

L'incidence du mélanome a doublé en 10 ans, elle est de 10 pour 100 000 habitants en Europe, 25 pour 100 000 habitants en Australie dont le taux est le plus élevé avec la Nouvelle Zélande. Si l'on raisonne en termes de risque, on estime que le risque de développer un mélanome s'élève à un 1 sur 34 pour un américain. 132 000 mélanomes sont diagnostiqués chaque année dans le monde (INSV Inserm données 2000). C'est un cancer invasif responsable de 48 000 décès par an dans le monde.

### 2.3.10.3. Marché et concurrents en présence

Au stade métastatique, il n'existe aucun traitement approuvé. Le marché cible est estimé à 500 millions d'euros (Business Insights).

### 2.3.10.4. Le produit BioAlliance Pharma

Le p-AMEP™ (BA015), ou plasmide AMEP™ codant pour un peptide, DNA anti-invasif, est actuellement en cours de développement par la Société. Son entrée en clinique est prévue en 2009. La première indication envisagée est le mélanome métastatique.

L'AMEP™ se lie à des récepteurs cellulaires, les intégrines, présentes à la fois sur les cellules endothéliales des néovaisseaux et sur certaines cellules tumorales. Ses cibles sont principalement les intégrines  $\alpha v \beta 3$  (alpha-v-beta-3) and  $\alpha 5 \beta 1$  (alpha-5-beta-1), impliquées dans l'angiogénèse et le processus métastatique.

Les études "in vitro" que la Société a présentées à l'ESGCT en octobre 2007<sup>[20]</sup> montrent que l'AMEP™ inhibe à la fois la prolifération et l'invasion des cellules endothéliales responsables de la formation des néo-vaisseaux. Il inhibe également la prolifération et la migration des cellules de mélanome.

Ces études ont été réalisées avec le plasmide AMEP™ sur un modèle de mélanome invasif par électrotransfert intratumoral. A dose unique, on observe un effet dose conduisant à plus de 80 % d'inhibition de la croissance tumorale. A doses répétées, on observe 97 % d'inhibition de la croissance tumorale, avec dans 40 % des cas, une régression complète et durable (plus de 80 jours) des tumeurs.

Les nouveaux résultats présentés à l'ASGT à Boston, début juin 2008<sup>[21]</sup>, montrent l'efficacité de l'AMEP™ par voie générale intramusculaire chez l'animal : l'AMEP™ induit 53 % d'inhibition de la croissance tumorale (preuve de concept établie dans un modèle de mélanome).

Une Phase I chez les patients atteints de mélanome métastatique, par électrotransfert intratumoral, doit débuter avant fin 2009.

[20] Résultats présentés au 15<sup>e</sup> congrès de l'ESGCT – European Society of Gene and Cell Therapy, à Rotterdam (Hollande), du 27 au 30 octobre 2007.

[21] Résultats présentés au 11<sup>e</sup> congrès de l'ASGT – American Society of Gene Therapy, à Boston (Etats Unis), du 28 mai au 1<sup>er</sup> juin 2008.

### 2.3.11. Programme “zyxine” et marché des cancers invasifs

#### 2.3.11.1. Épidémiologie

L'incidence des cancers à petites cellules représente environ 90 000 nouveaux cas par an (20 % des cancers pulmonaires estimés à 440 000 nouveaux cas par an mondialement). L'incidence du cancer pancréatique est estimée à 280 000 nouveaux cas par an en 2010 (Globocan 2005 *International Agency for Research on Cancer*). Ce cancer à mauvais pronostic représente 127 000 cas dans les pays industrialisés avec la répartition suivante : en Europe (27 pays) 62 000 patients, en Amérique du Nord 40 000 patients et au Japon 24 000 patients. La survie à 5 ans concernant le cancer pancréatique est inférieure à 5 %, la pathologie de la majorité des patients s'aggravant dès la première année.

Chaque année, un cancer est diagnostiqué chez plus de 10 millions d'individus<sup>[22]</sup> et le nombre de nouveaux cas par an d'ici à 2020 est estimé à près de 15 millions. Le cancer est responsable de 6 millions de décès par an, soit 12 % des décès dans le monde.

#### 2.3.11.2. Marché et concurrents en présence

Le marché global des traitements du cancer représentait 35 milliards de dollars en 2006<sup>[23]</sup>, en augmentation de 21 %, avec 13 milliards consacrés aux thérapies ciblées. La croissance de ce marché est estimée à 70 milliards en 2010. Elle est principalement due à l'augmentation des ventes de produits innovants ayant un potentiel de 200 à 300 millions d'euros chacun.

#### 2.3.11.3. Le produit BioAlliance Pharma

Le programme “Zyxine” (BA016) de la Société recherche une réversion dans les cancers invasifs.

L'un des mécanismes conduisant à la transformation maligne des cellules est la modification du phénotype de la cellule normale. Cette modification est associée à la déstructuration du cytosquelette d'actine, elle-même corrélée à la sous-expression de la zyxine. BioAlliance Pharma a développé, en collaboration avec l'ENS Cachan, des tests permettant d'identifier des molécules agissant sur le cytosquelette d'actine et ayant des propriétés anti-tumorales par un mécanisme d'action noncytotoxique : ces molécules sont actives en rétablissant le contact tissulaire et en diminuant la motilité des cellules invasives.

Sur la base de ces résultats pharmacologiques, une molécule “lead” agissant sur de nouvelles cibles du cytosquelette a été identifiée, pour laquelle la Société a établi une preuve de concept in vivo.

BioAlliance Pharma est prête à lancer les études de toxicologie réglementaire pour préparer une entrée en développement clinique en 2010. Les indications cibles pourraient être les sarcomes, le cancer pulmonaire à petites cellules ou encore le cancer pancréatique connu pour sa capacité invasive.

Les projets BA015 AMEP™ et BA016 Zyxine seront développés dans le cadre d'un programme collaboratif dénommé CAP (Cancer Anti-invasive Program) regroupant des entreprises innovantes (BioAlliance Pharma, Oroxcell et Xentech) et des centres académiques d'excellence (l'École Normale Supérieure de Cachan et l'Institut Gustave Roussy de Cancérologie). Le 16 mars 2009, ce consortium a obtenu une aide de 9,9 millions d'euros de la part d'OSEO, dont 6,4 millions d'euros pour BioAlliance Pharma. Cette aide sera versée sur 5 ans sous forme de subventions et d'avances remboursables.

[22] Data monitor 2007 - Source OMS.

[23] Business Insight 2007.





## CHAPITRE 3

# RAPPORT DE GESTION ET SITUATION FINANCIÈRE

<b>3.1.</b>	<b>RAPPORT DE GESTION</b>	40
3.1.1.	Situation et évolution de l'activité de la Société et du Groupe au cours de l'exercice	40
3.1.2.	Présentation des comptes sociaux et affectation du résultat de BioAlliance Pharma	43
3.1.3.	Présentation des comptes du Groupe	44
3.1.4.	Situation financière et principaux risques auxquels la Société et le Groupe sont confrontés	44
3.1.5.	Evolution prévisible et perspectives d'avenir	46
3.1.6.	Evolution du titre et autres informations concernant le capital	46
3.1.7.	Options d'achat ou de souscription d'actions réservées au personnel salarié et aux dirigeants de la Société	49
3.1.8.	Exposé et explication des éléments pouvant avoir une incidence en cas d'offre publique	50
3.1.9.	Mandats sociaux et rémunération des membres du Directoire et du Conseil de surveillance	50
3.1.10.	Informations sur les conséquences sociales et environnementales de l'activité	59
<b>3.2.</b>	<b>TRÉSORERIE ET FINANCEMENT</b>	64
3.2.1.	Profil financier du Groupe	64
3.2.2.	Financements	65

# CHAPITRE 3

## RAPPORT DE GESTION ET SITUATION FINANCIÈRE

### 3.1. RAPPORT DE GESTION

Le présent rapport est mis à la disposition des actionnaires. Il a notamment pour objet de présenter l'évolution de la situation financière de BioAlliance Pharma (dénommée ci-après la "Société") et celle du groupe (dénommé ci-après le "Groupe"), conformément aux articles L.225-100, L.233-26 et L. 232-1 du Code de commerce, aux fins de permettre aux actionnaires réunis en assemblée générale ordinaire annuelle et extraordinaire de statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

Les comptes sociaux de l'exercice clos le 31 décembre 2008 ont été établis suivant les mêmes modes de présentation et les mêmes méthodes d'évaluation que l'exercice précédent. Par ailleurs, le groupe présente des comptes consolidés établis suivant les normes IFRS depuis les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2006.

#### 3.1.1. Situation et évolution de l'activité de la Société et du Groupe au cours de l'exercice

##### 3.1.1.1. Périmètre du Groupe

Le Groupe comprend la société BioAlliance Pharma SA et ses trois filiales, Laboratoires BioAlliance Pharma SAS, SpeBio BV et BioAlliance Pharma Switzerland.

Laboratoires BioAlliance Pharma est une société par actions simplifiée constituée le 20 mars 2006 et détenue à 100 %. Filiale d'exploitation de BioAlliance Pharma sur le territoire français, ses premières ventes de Loramyc® ont débuté fin 2007 pour atteindre 995 milliers d'euros fin 2008.

SpeBio BV est une société de droit hollandais établie à Amsterdam, Pays-Bas. Détenue à 50 % conjointement avec la société Spepharm BV, la Joint-Venture a été constituée le 31 mai 2007 pour assurer la promotion et la commercialisation du Loramyc® dans les pays de l'Union Européenne, excepté la France, ainsi que dans deux pays hors Union Européenne : la Suisse et la Norvège. En conséquence de la résiliation de la licence de commercialisation du Loramyc® par BioAlliance Pharma le 27 février 2009, la poursuite de l'activité de SpeBio est devenue incertaine et les associés statueront en 2009 sur le maintien de cette société.

BioAlliance Pharma Switzerland SA est une société de droit suisse dont le siège social se situe à Genève, Suisse. Constituée le 21 avril 2008 et détenue à 100 % par BioAlliance Pharma, la société suisse a pour objet la recherche, le développement, la production et la commercialisation de spécialités pharmaceutiques à usage humain.

##### 3.1.1.2. Faits significatifs

L'exercice 2008 se caractérise pour BioAlliance Pharma par :

- une forte dynamique commerciale pour Loramyc® en France ;
- la poursuite d'une politique active de partenariats industriels internationaux ;
- une avancée décisive du portefeuille avec un essai pivot positif aux Etats-Unis ;
- une gestion dynamique et proactive des ressources de l'entreprise et des compétences essentielles à sa croissance.

#### La montée en puissance des ventes de Loramyc® - 1<sup>er</sup> médicament du Groupe - en France

BioAlliance Pharma a lancé sur le marché français son premier médicament, Loramyc®, antifongique mucoadhésif conçu pour traiter la candidose oropharyngée du patient immunodéprimé, fin 2007. Au cours de l'année 2008, Loramyc® est progressivement entré dans l'arsenal thérapeutique des cliniciens hospitaliers : à fin décembre 2008, près de 19 000 patients ont reçu une prescription de Loramyc®. Pour cette première année de commercialisation pleine, BioAlliance Pharma a réalisé un chiffre d'affaires consolidé de 1 M€, dont 96 % en France.

Les cliniciens et les patients accueillent très favorablement cette innovation, permettant une efficacité ciblée sur le site même de l'infection, qui répond pleinement aux recommandations internationales officielles d'un traitement local de première intention pour la candidose oropharyngée du patient immunodéprimé.

La candidose étant une pathologie souvent sous exprimée par le patient, la Société a mis en place une étude épidémiologique sur plus de 2 000 patients observés pendant un mois dans 35 centres spécialisés en cancérologie ("candidoscope"). BioAlliance Pharma a pour cela bénéficié du soutien de groupes d'experts cliniques prenant en charge cette pathologie en France et prévoit d'étendre les groupes d'expertise en Europe et aux Etats-Unis.

Par ailleurs, dans le cadre de la Semaine du Goût, BioAlliance Pharma a lancé une opération marketing mettant l'accent sur les problématiques d'altération du goût chez les patients cancéreux. Cet événement a contribué à renforcer le positionnement de la Société comme un partenaire privilégié des spécialistes hospitaliers dans le domaine des soins d'accompagnement (supportive care).

#### L'entrée sur le marché européen

Dans le cadre d'un dossier européen de reconnaissance mutuelle, BioAlliance Pharma a obtenu dix Autorisations de Mise sur le Marché pour le Loramyc® au cours de l'exercice 2008 : Angleterre, Allemagne, Espagne, Pays-Bas, Belgique, Luxembourg, Danemark, Finlande, Norvège et Suède.

L'obtention définitive en Italie est liée à la procédure de remboursement.

Les autorisations nécessaires en matière de prix et de remboursement ont été obtenues en Angleterre, en Allemagne et au Danemark, sur la base du prix fabricant en France. Le produit est entré sur le marché dans ces trois pays au cours du deuxième semestre.

En ce qui concerne les autres pays européens (Pays du Nord, Benelux, Pays-Bas, Italie et Espagne), le travail sur le dossier prix/remboursement se poursuit en relation avec les autorités compétentes.

BioAlliance Pharma a annoncé le 27 février 2009 avoir repris les droits de commercialisation du Loramyc® en Europe. La Société va assurer la continuité de la commercialisation en direct sur certains pays et au travers des partenaires présents en oncologie pour le reste de l'Europe.

### **La poursuite d'une politique active de partenariats industriels internationaux pour Loramyc®**

Les partenariats industriels internationaux signés aux Etats-Unis et en Europe en 2007 se sont poursuivis en Asie du Sud-Est et en Chine en 2008, pour un montant de total de 73 millions d'euros plus des redevances significatives. 25 millions d'euros ont été reçus par la Société en 2007-2008 et 21,5 millions de dollars sont attendus en 2009-2010.

Un accord de licence a été signé le 30 mars 2008 avec la société Handok (spécialisée en oncologie) pour la Corée, Singapour, la Malaisie et Taïwan (étendu ensuite aux Philippines). Cet accord représente un montant total potentiel de 12 millions de dollars, dont 1,5 reçu à la signature, plus des redevances significatives.

Le partenariat signé le 23 juin 2008 avec la société NovaMed Pharmaceuticals va permettre l'entrée du Loramyc® en Chine, marché émergent très dynamique. L'accord signé pourra potentiellement générer 4,5 millions de dollars, constitués d'un paiement à la signature de 1 million de dollars reçu début juillet, suivi de paiements d'étapes. Des redevances élevées en relation avec le stade d'avancement du produit sont également fixées.

Ces sociétés asiatiques ont déjà toutes deux réussi l'implantation commerciale d'un portefeuille de produits en cancérologie et à l'hôpital.

### **L'entrée au portefeuille de deux produits innovants complémentaires, au stade de l'enregistrement**

BioAlliance Pharma a poursuivi sa politique d'acquisitions pour l'Europe de produits synergiques avec le Loramyc®.

Deux produits innovants complémentaires, proches de l'enregistrement, sont entrés dans le portefeuille en 2008 dans le traitement et la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie (soins d'accompagnement ou soins de supports). Ces innovations (ondansétron RapidFilm™ et ondansétron Spray) facilitent la prise, l'efficacité et l'observance du traitement de patients fragiles.

En mai 2008, la Société a pris en licence pour l'Europe l'ondansétron OS (Oral Spray) de la société NovaDel Pharma Inc. (Amex : NVD) pour un montant de 3 millions de dollars (1,9 million d'euros) à la signature. NovaDel pourra recevoir 5 millions de dollars lors de l'enregistrement puis, par la suite, des paiements d'étape allant jusqu'à 19 millions de dollars liés aux ventes du produit, ainsi que des redevances sur le chiffre d'affaires net du produit. La Société prévoit de soumettre le dossier d'enregistrement du candidat médicament pour l'Europe au premier semestre 2010.

La Société a annoncé le 4 août 2008 la prise de licence pour l'Europe de la formulation film fin d'ondansétron (ondansétron RapidFilm™) de la société APR/Labtec. BioAlliance Pharma a versé 1 million d'euros à la signature, 1,25 million d'euros sont prévus à l'enregistrement ainsi qu'un maximum de 3,75 millions d'euros de paiements d'étape en fonction des ventes, plus des redevances sur le chiffre d'affaires net du produit. Comme prévu, BioAlliance Pharma a déposé le dossier du film fin d'ondansétron pour son enregistrement européen au premier trimestre 2009, par une procédure décentralisée couvrant seize pays.

En Europe, les traitements antiémétiques représentent la part la plus importante des soins de support en oncologie, avec en 2007 des ventes annuelles de plus de 400 millions d'euros dans les cinq plus grands marchés<sup>[24]</sup>. L'ondansétron a été le produit leader de sa catégorie au cours de l'année 2007, avec une croissance de 19 % en unités en Europe et environ 800 000 prescriptions<sup>[25]</sup>.

Ces produits s'intègrent parfaitement dans la stratégie de BioAlliance Pharma, qui vise à renforcer sa présence dans les soins d'accompagnement pour les patients en oncologie.

### **Les avancées du portefeuille de produits**

#### **Dossier d'enregistrement du Loramyc® (BA001) finalisé pour les Etats-Unis**

La Société a annoncé en avril 2008 les premiers résultats positifs de l'étude pivot de phase III américaine pour le Loramyc® (miconazole Lauriad®). BioAlliance Pharma a ensuite poursuivi la finalisation des rapports destinés au dossier d'enregistrement aux Etats-Unis, dossier qui nécessite une synthèse complète de l'ensemble des données précliniques, cliniques et pharmaceutiques recueillies en Europe et aux Etats-Unis. Cette démarche a été menée en étroite collaboration avec la société PAR Pharmaceutical qui a acquis les droits de commercialisation du Loramyc® aux Etats-Unis. La Société annoncera au premier semestre 2009, en relation avec son partenaire, la recevabilité du dossier par la FDA.

#### **Quatre produits réalisés en capitalisant sur le savoir-faire industriel acquis avec Loramyc®**

Comme elle l'avait annoncé lors de la levée de fonds privée de 2007, la Société a travaillé à optimiser son savoir-faire industriel en

[24] IMS Midas 2007

[25] Chiffre calculé d'après les données médicales d'IMS Midas Medical data 2007

exploitant la technologie Lauriad® dans quatre produits innovants. Chacun d'eux recherche un avantage compétitif dans son marché.

- Aciclovir Lauriad® (BA021) : la Société a poursuivi le recrutement pour l'essai de phase III dans l'herpès labial récidivant. Il s'agit d'un nouveau traitement local de l'herpès en une seule application mucoadhésive. L'évaluation se fera versus placebo, le critère principal d'évaluation étant la mesure de la cicatrisation des lésions. En fonction des résultats, un deuxième essai clinique sera proposé à la FDA au cours de l'année 2009, pour préparer un enregistrement aux Etats-Unis.
- La Société a obtenu des preuves de concept pour trois autres nouveaux produits. Fentanyl Lauriad® (BA041) pour les douleurs chroniques, vise à diminuer la variabilité observée avec les traitements actuels de la douleur chronique. Corticoïde Lauriad® (BA026) est conçu pour traiter l'inflammation érosive de la muqueuse. Clonidine Lauriad® (BA028), pour les mucites associées à la radiothérapie et à la chimiothérapie, recherche une cicatrisation des lésions. Ces trois produits seront prêts à entrer en clinique en 2009.

#### **Un anticancéreux par voie orale réalisé en exploitant le savoir-faire industriel acquis dans les nanotechnologies**

- Pour doxorubicine Transdrug® (BA003) par voie intra-artérielle dans le cancer primitif du foie, l'analyse intermédiaire programmée en fin de phase II par les Comités indépendants de sécurité (Drug Safety Monitoring Board) et de pilotage (Steering Committee) a conduit à la suspension de cet essai en juillet 2008, suite à des intolérances pulmonaires sévères. Le suivi de la survie des patients se poursuivra sur l'année 2009, pour une décision de poursuite en fonction de l'identification des facteurs de risques et du rapport bénéfice/risque observé.
- Le savoir-faire industriel acquis dans les nanotechnologies permet la réalisation de produits nouveaux pour l'administration orale d'anticancéreux. BioAlliance Pharma a mis au point Irinotecan Transdrug® (BA018) par voie orale sous forme de nanoparticules, pour lequel elle a établi des preuves de concept in vivo. L'indication prévue est le traitement du cancer du colon, un partenariat industriel est recherché.

#### **Progrès importants des Nouvelles Entités visant des cibles nouvelles**

Ces projets très innovants ont beaucoup progressé en 2008 :

- Le programme d'inhibiteurs de l'intégrase du VIH (BA011) a permis la mise au point d'une nouvelle famille d'inhibiteurs, les quinoléines. Ces dernières agissent selon un mécanisme d'action original sur le processus précoce de l'intégration du virus, en bloquant l'action de l'intégrase, enzyme qui permet au matériel génétique du virus de s'insérer dans l'ADN de la cellule hôte pour s'y multiplier. Ces nouveaux inhibiteurs permettent d'envisager de nouvelles thérapies inhibant simultanément les trois enzymes clés de la réplication

virale et de limiter fortement l'apparition de résistances acquises. BioAlliance Pharma a présenté à la 16<sup>e</sup> Conférence sur les Rétrovirus et Infections Opportunistes (CROI)<sup>[26]</sup>, des données qui décrivent comment les quinoléines conservent leur activité sur des virus résistants aux autres classes d'antirétroviraux et sur des virus résistants à l'inhibiteur de l'intégrase (Isentress®, raltegravir - Merck and Co) actuellement sur le marché.

- En ce qui concerne l'AMEP™ (ou plasmide AMEP™ codant pour un peptide -BA015), la Société a publié de nouveaux résultats en mai 2008<sup>[27]</sup>. L'AMEP™ cible des récepteurs cellulaires présents sur des cellules cancéreuses et agit comme une nouvelle thérapie anti-invasive. BioAlliance Pharma avait annoncé en octobre 2007 des résultats significatifs pour l'AMEP™ en application intratumorale. Les nouveaux résultats présentés en 2008 montrent l'efficacité de l'AMEP™ par voie générale intramusculaire : l'AMEP™ induit 53 % d'inhibition de la croissance tumorale (preuve de concept établie dans un modèle de mélanome). Le dossier réglementaire pour entrer en phase clinique est en cours de préparation. Ce produit est candidat pour entrer en phase I chez l'homme en 2009.
- Le programme "Zyxine" (BA016/BA023) recherche une réversion dans les cancers invasifs. La Société a identifié une molécule "lead" agissant sur de nouvelles cibles du cytosquelette et établi une preuve de concept in vivo. BioAlliance Pharma est prête à lancer les études de toxicologie réglementaire.

Un partage des risques sur ces produits à fort potentiel sera recherché via des aides publiques et des partenariats industriels. Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008, le montant des dépenses de recherche et développement s'est élevé à 13,1 millions d'euros.

#### **Une consolidation des actifs de Propriété Intellectuelle**

La Société a annoncé, le 22 août 2008, la délivrance de son brevet princeps sur la technologie Lauriad® en Europe. Ce brevet décrit et protège la véritable innovation que représente la technologie muco-adhésive Lauriad® (comprimé muco-adhésif) pour différentes applications dans le domaine des maladies opportunistes liées au HIV et au cancer. Il a été validé dans les principaux pays européens et le délai d'opposition a expiré.

Dédiée au développement et à la commercialisation de produits innovants, BioAlliance Pharma place la propriété intellectuelle au cœur de son activité et développe une stratégie "Propriété Intellectuelle" pro-active, en lien direct avec ses projets de recherche et développement. A la fin de l'exercice 2008, le portefeuille brevets de BioAlliance Pharma est composé de 29 familles de brevets publiés, comprenant 231 demandes de brevets et brevets portant sur des technologies ou des produits innovants dans les domaines des infections opportunistes, du cancer et du sida. Plus de 50 % du portefeuille est constitué de brevets délivrés.

[26] Montréal (Canada), du 8 au 11 février 2009

[27] Résultats présentés au 11<sup>e</sup> congrès de l'ASGT - American Society of Gene Therapy, à Boston (Etats Unis), du 28 mai au 1<sup>er</sup> juin 2008.

### Une gestion dynamique et proactive des ressources de l'entreprise et des compétences essentielles à sa croissance

Fin février 2008, BioAlliance Pharma a emménagé dans son nouveau Siège Européen situé au 49, boulevard du Général Martial Valin, Paris 15<sup>e</sup>. Ces locaux permettent de regrouper l'ensemble des équipes sur un seul site. Un contrat de bail a été signé en novembre 2007 et des travaux d'aménagement ont été entrepris. Le changement de Siège Social a été entériné le 7 janvier 2008.

Lors de son assemblée générale annuelle en date du 29 avril 2008, BioAlliance Pharma a renouvelé son Conseil de surveillance qui comporte désormais six membres indépendants issus de l'industrie pharmaceutique et du secteur financier.

Par ailleurs, la Société a renforcé son Directoire en intégrant Pierre Morgon, Directeur général en charge des opérations, comme troisième membre en août 2008. Il apporte à la Société son expérience internationale de management dans le domaine marketing et ventes, acquise au sein de groupes pharmaceutiques de premier plan. En charge des opérations, et en particulier des filiales de commercialisation, il travaille en relation étroite avec tous les partenaires industriels et commerciaux pour assurer le succès des produits et la croissance de l'entreprise.

La volonté d'adapter les ressources de l'entreprise aux défis actuels a conduit la Société à réaliser, à la fin de l'exercice 2008, un plan d'économie portant sur neuf postes et sur les projets d'amont non prioritaires, pour se focaliser sur les produits issus des acquis technologiques et sur les programmes les plus prometteurs.

### 3.1.2. Présentation des comptes sociaux et affectation du résultat de BioAlliance Pharma

Les comptes annuels de la société BioAlliance Pharma que nous soumettons à votre approbation ont été établis en normes françaises, conformément aux règles de présentation et aux méthodes d'évaluation prévues par la réglementation en vigueur.

#### 3.1.2.1. Examen des comptes et résultats

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008, la Société a réalisé un chiffre d'affaires d'un montant de 1 084 062 euros contre 1 153 066 euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2007. Ce chiffre d'affaires correspond principalement aux ventes aux filiales de produits finis Loramyc® ainsi qu'à des prestations de service intra-groupe.

Les autres produits totalisent 9 575 182 euros contre 3 120 731 euros pour l'exercice 2007. Cette forte évolution est liée aux accords de partenariat signés par la Société. Un total de 4,5 millions d'euros correspond au montant reçu lors de l'obtention des premières AMM européennes dans le cadre de l'accord SpeBio. Le solde provient pour l'essentiel de la

comptabilisation d'une quote-part des paiements reçus à la signature des accords de partenariat :

- le montant à la signature de l'accord SpeBio, soit 3 millions d'euros a été étalé sur dix ans à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2007. Au 31 décembre 2008, un montant de 300 milliers d'euros est comptabilisé en autres produits, le solde soit 2 400 milliers d'euros étant différé et inscrit en produits constatés d'avance ;
- le montant à la signature de l'accord PAR Pharmaceutical, soit 11 039 milliers d'euros (équivalent de 15 millions de dollars US), a été étalé sur 2 ans et demi à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2007. Au 31 décembre 2008, un montant de 4 140 milliers d'euros est comptabilisé en autres produits, le solde soit 4 140 milliers d'euros étant différé et inscrit en produits constatés d'avance ;
- le montant à la signature de l'accord Handok, soit 949 milliers d'euros (équivalent de 1,5 million de dollars US), a été étalé sur 27 mois à compter du 1<sup>er</sup> avril 2008. Au 31 décembre 2008, un montant de 316 milliers d'euros est comptabilisé en autres produits, le solde soit 632 milliers d'euros étant différé et inscrit en produits constatés d'avance ;
- le montant à la signature de l'accord NovaMed, soit 641 milliers d'euros (équivalent de 1 million de dollars US), a été étalé sur 30 mois à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2008. Au 31 décembre 2008, un montant de 128 milliers d'euros est comptabilisé en autres produits, le solde soit 512 milliers d'euros étant différé et inscrit en produits constatés d'avance.

Les charges d'exploitation de l'exercice écoulé ont atteint la somme de 29 041 312 euros contre 21 963 733 euros pour l'exercice 2007. Le montant comptabilisé en 2008 s'explique principalement par les éléments suivants :

- les dépenses de recherche et de développement (hors salaires) pour un montant total de 9 822 milliers d'euros, reflétant notamment les programmes de développement précliniques et cliniques exposés précédemment ;
- les frais de personnel pour un montant de 7 173 milliers d'euros ;
- les droits d'entrée payés à la société NovaDel pour l'acquisition des droits sur l'ondansétron Oral Spray et à la société APR pour l'acquisition des droits du film fin d'ondansétron, soit un montant total de 2 926 milliers d'euros ;
- le solde, soit un montant total de 9 120 milliers d'euros, inclut notamment des honoraires divers ainsi que des "success fees" payés dans le cadre de la négociation des accords de partenariat, des frais marketing non spécifiquement liés au Loramyc®, ainsi que divers frais généraux et administratifs.

Le résultat d'exploitation est une perte et ressort pour l'exercice à (18 307 184) euros contre (17 362 306) euros pour l'exercice 2007.

Le total des produits financiers est de 1 744 650 euros contre 672 341 euros pour l'exercice 2007 et est essentiellement constitué des plus values de cession des valeurs mobilières de placement dans lesquelles est investie la trésorerie de la Société. Le total des

charges financières étant de 126 237 euros contre 22 327 euros pour l'exercice 2007, le résultat financier fait apparaître un bénéfice de 1 618 412 euros, représentatif de la rémunération des excédents de trésorerie de la Société, contre 650 015 euros pour l'exercice 2007. Le résultat courant avant impôts est déficitaire à hauteur de (16 688 771) euros contre (16 712 292) euros pour l'exercice 2007. Compte tenu du montant des produits exceptionnels de 224 943 euros et des charges exceptionnelles pour un montant de 350 743 euros, le résultat exceptionnel fait ressortir une perte de (125 801) euros contre une perte de (94 381) euros au titre de l'exercice 2007. Après enregistrement d'un crédit d'impôt de 2 253 575 euros (crédit d'impôt-recherche), le résultat de l'exercice se solde ainsi par une perte de (14 560 997) euros contre une perte de (15 721 589) euros au titre de l'exercice 2007.

### 3.1.2.2. Affectation du résultat

Nous vous proposons d'affecter la perte de l'exercice qui s'élève à (14 560 997) euros, en totalité au compte "Report à nouveau" débiteur, qui sera ainsi porté de 51 721 752 euros à 66 282 749 euros. Conformément aux dispositions de l'article 243 bis du Code général des impôts, nous vous rappelons qu'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, nous vous précisons que durant l'exercice écoulé, aucune dépense non déductible du résultat fiscal n'a été exposée.

### Frais généraux visés aux articles 39-5 et 223 quinquies du Code général des impôts ne figurant pas sur le relevé spécial :

Néant.

### Tableau des résultats financiers

Au présent rapport est joint en annexe, en exécution de l'article R. 225-102 al 2 du Code de commerce, un tableau faisant apparaître les résultats de la Société au cours des cinq derniers exercices.

### 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, nous vous indiquons qu'au cours de l'exercice écoulé, la Société n'a pris aucune participation dans une société ayant son siège social en France.

### 3.1.3. Présentation des comptes du Groupe

Les comptes consolidés du Groupe BioAlliance Pharma que nous soumettons à votre approbation ont été établis conformément aux normes Internationales d'Information Financière (IFRS).

Les comptes consolidés de notre Groupe font apparaître un chiffre d'affaires de 8 173 943 euros contre 3 529 333 en 2007 et un résultat de (21 366 072) euros contre une perte de (18 248 871) euros pour l'exercice précédent.

La contribution des filiales consolidées au résultat d'ensemble est une perte de (7 349) milliers d'euros. Laboratoires BioAlliance Pharma a connu en 2008 la première année pleine de commercialisation du Loramyc® en France, générant un chiffre d'affaires de 995 milliers d'euros, et a majoritairement comptabilisé des coûts de promotion et de marketing liés au lancement du produit. La société SpeBio a procédé aux premiers lancements européens du Loramyc® au cours du deuxième semestre 2008 et son activité a été limitée sur cette période. Enfin BioAlliance Pharma Switzerland n'a pas démarré son activité au 31 décembre 2008.

Les principaux impacts liés au retraitement des comptes du Groupe en normes IFRS sont les suivants :

- une charge de 1 230 milliers d'euros liée à la prise en compte des bons et options de souscription d'actions ainsi que des actions gratuites émis ;
- les plus-values latentes sur les placements de la Société pour un montant de 446 milliers d'euros.

Nous soumettons ces comptes à votre approbation (art. L. 225-100, L.233-16 et R. 225-102 du Code de commerce).

### 3.1.4. Situation financière et principaux risques auxquels la Société et le Groupe sont confrontés

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

Le Groupe dispose d'une trésorerie qui s'établit à 31,7 millions d'euros à la clôture de l'exercice et n'a contracté aucune dette financière.

#### 3.1.4.2. Principaux risques et incertitudes auxquels la Société est confrontée

Les principaux risques et incertitudes auxquels la Société et le Groupe pourraient être confrontés sont décrits à la section 5.3 du présent document de référence. Pour mémoire, les principaux risques sont listés ci-après :

#### Risques financiers

Les risques financiers sont essentiellement des risques liés à la trésorerie de la Société tant que celle-ci ne génère pas de chiffre d'affaires suffisant pour assurer son développement. Eu égard au niveau de trésorerie disponible à la clôture de l'exercice et à ses objectifs de croissance comprenant notamment la mise en place de nouveaux accords de licence sur ses produits et projets, la Société dispose de ressources suffisantes pour assurer son développement à court et moyen terme. Toutefois, elle ne peut

garantir qu'elle n'aura pas besoin de lever des fonds dans les années qui viennent, en raison de facteurs tels que l'incapacité à établir des accords de licence sur les produits de son portefeuille dans les délais prévus, un retard ou un succès insuffisant dans la commercialisation de ses produits, des opportunités imprévues en termes de développement ou d'acquisition, des coûts plus élevés dans les développements en cours ou pour se défendre en matière de propriété intellectuelle.

#### **Risques relatifs à l'activité de la Société**

Les risques opérationnels de la Société peuvent être résumés aux risques portant sur le développement, l'obtention des enregistrements, la commercialisation et la vie des produits en tant que médicaments, en particulier sur les aspects du ratio "bénéfices – risques pour les patients", apprécié par les agences d'enregistrement. Le risque d'un échec dans le développement des produits non enregistrés existe au stade des essais précliniques, des essais cliniques, ainsi que dans la réponse des autorités réglementaires aux dossiers déposés. La suspension courant 2008 de l'essai de phase II sur doxorubicine Transdrug® (BA003) témoigne en particulier des risques liés aux effets secondaires des produits en développement.

#### **Risques liés à la structure et à la stratégie de la Société**

Concernant la structure et la stratégie de la Société, les risques les plus importants sont liés aux ressources et à la taille de la Société qui doit attirer et fidéliser le personnel clef, externaliser et soustraire ses productions et réussir un lancement de produit avec ses partenaires. De plus, il existe un risque concurrentiel pour tous les produits développés par la Société.

#### **Risques juridiques et réglementaires**

Les risques juridiques sont essentiellement liés à la propriété intellectuelle, aux accords et licences et aux contrefaçons dès que les produits seront sur le marché. Par ailleurs, la Société est soumise aux exigences réglementaires en matière d'enregistrement et d'obtention du prix des médicaments et elle ne peut garantir que les exigences réglementaires ne viendront pas modifier les délais ou les modalités d'enregistrement ni qu'il n'y aura pas de modification du prix de ses médicaments, notamment en raison de changement dans les politiques de remboursement.

#### **Assurance et couverture des risques**

La Société estime disposer d'une couverture d'assurance adaptée à ses activités au plan mondial, et notamment de la couverture requise par la loi pour les essais cliniques, en France et dans le reste du monde. La Société n'envisage pas de difficultés particulières pour conserver des niveaux d'assurance adéquats à l'avenir, dans la limite des disponibilités et des conditions du marché.

### **3.1.4.3. Principaux litiges en cours (Procédures judiciaires et d'arbitrage)**

#### **Litige avec Eurofins**

En octobre 2008, BioAlliance Pharma a été avisée d'une assignation déposée par la société Eurofins Pharma US Holding Inc. et l'une de ses filiales Viralliance Inc. ("Eurofins") contre la société BioAlliance Pharma et l'un de ses dirigeants dans l'état du Delaware (USA). L'assignation concerne l'exploitation de la propriété intellectuelle liée à la technologie de phénotypage appelé Phénoscript®, test de mesure de résistance du VIH, que BioAlliance Pharma avait développé avant 2005 en collaboration avec l'INSERM et l'Institut Pasteur. Fin 2005, BioAlliance Pharma avait cédé tous ses droits de propriété intellectuelle et de licence à la société Eurofins, pour un développement commercial optimal à l'international.

La société Eurofins prétend que la valeur des actifs cédés serait compromise par les droits d'une société tierce, lesquels auraient préexisté à la cession et lui auraient été cachés et qu'une nouvelle invention développée par BioAlliance Pharma ne lui aurait pas été proposée. A ce titre, la société Eurofins a demandé la résiliation du contrat lié à la cession accompagnée de dommages et intérêts. La société BioAlliance Pharma conteste totalement le fond de ces allégations et a aussitôt introduit une demande de dessaisissement de la juridiction américaine.

Par ailleurs, considérant qu'Eurofins n'avait pas rempli ses obligations contractuelles, BioAlliance Pharma a assigné Eurofins à Paris en janvier 2009 pour non développement de la technologie de phénotypage et préjudice d'image et a demandé à ce titre des dommages et intérêts significatifs.

#### **Litige Spebio/SpePharm**

En date du 27 février 2009, BioAlliance Pharma a repris les droits de commercialisation du Loramyc® en Europe et rompu le contrat de licence exclusif signé en 2007 avec la société SpeBio.

BioAlliance Pharma a assigné SpeBio au tribunal de commerce de Paris pour violation de ses obligations contractuelles et pour obtenir réparation du préjudice lié au retard de commercialisation et de ventes\*. Courant février, SpePharm et SpeBio avaient introduit un référé aux Pays-Bas contre BioAlliance Pharma pour demander le maintien des accords entre les deux parties. Au 31 décembre 2008, BioAlliance Pharma estime qu'il n'y a pas de risques, par conséquent, aucune provision n'a été constituée dans les comptes du Groupe.

Par ailleurs, à la connaissance de la Société, aucune action judiciaire n'est susceptible d'avoir un impact défavorable significatif sur son activité ou son résultat.

\* Complément d'information : la Société a communiqué le 1<sup>er</sup> avril 2009 avoir saisi la cour d'Arbitrage de la Chambre de Commerce Internationale à l'encontre des sociétés SpePharm et SpeBio. Elle estime que son préjudice s'élève au minimum à 45 M€.

### 3.1.5. Evolution prévisible et perspectives d'avenir

Le Groupe BioAlliance Pharma va poursuivre sur 2009/2010 sa stratégie de création de valeur sur les axes suivants :

- Commercialisation du Loramyc® en France : le Groupe poursuivra ses investissements de marketing-vente afin de continuer à progresser dans sa prise de parts de marché ;
- Commercialisation en Europe :
  - le Groupe continuera à étendre la commercialisation du Loramyc® en Europe ;
  - avec un produit supplémentaire visant une AMM sur le marché hospitalier européen en 2010 (ondansétron film fin), le Groupe recherchera la voie de commercialisation la plus adaptée pour assurer sa croissance en Europe ;
- Développement industriel du Loramyc® aux Etats-Unis et en Asie : la Société prévoit l'obtention de l'AMM aux Etats-Unis au premier trimestre 2010, sous réserve d'exigences supplémentaires de l'agence, ce qui permettrait le lancement du Loramyc® par PAR Pharmaceutical en 2010. En Corée, l'AMM du produit a été obtenue début 2009 et une procédure d'obtention du prix est en cours. En Chine, les processus d'enregistrement et d'obtention du prix seront plus longs ;
- Recherche d'accords industriels stratégiques sources de revenus pour les produits capitalisant sur le savoir-faire industriel muco-adhésif (poursuite des accords Loramyc®, Aciclovir Lauriad®, fentanyl Lauriad®, clonidine Lauriad®, corticoïde Lauriad®). En ce qui concerne l'irinotecan Transdrug® voie orale dans le cancer du colon ou l'anti-intégrase dans le SIDA, ces deux produits pourraient bénéficier d'un partenaire industriel apte à réaliser ou à participer au développement clinique important requis dans ces pathologies ;
- En ce qui concerne les programmes de Nouvelles Entités en cancérologie, la Société prévoit une recherche d'aides publiques pour financer ses programmes les plus prometteurs.

La Société 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 sa production, ses ventes, ses stocks, ses coûts et ses prix de vente depuis la date du dernier exercice clos le 31 décembre 2008, jusqu'à la date d'enregistrement du document de référence 2008.

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

Les principaux investissements de la Société concerneront les dépenses de recherche et de développement. Eu égard au niveau de trésorerie disponible fin 2008 et en tenant compte des paiements d'étape prévus dans le cadre des accords de partenariat, la Société autofinancera son développement et n'aura pas à priori besoin de recourir à des sources de financement externes.

### Evénements importants survenus depuis la clôture de l'exercice

La Société a obtenu le 9 février 2009 la recevabilité du dossier d'enregistrement européen de l'ondansétron RapidFilm™, pour une procédure centralisée concernant 16 pays européens et coordonnée par la Belgique en tant que pays rapporteur. La procédure d'examen du dossier devrait durer entre 9 et 12 mois. Par ailleurs, la Société a annoncé le 27 février 2009 avoir repris les droits de commercialisation du Loramyc® en Europe et rompu le contrat de licence exclusif signé en 2007 avec la société SpeBio. Ce point est également évoqué à la section 3.1.4.3 du présent document de référence concernant les litiges.

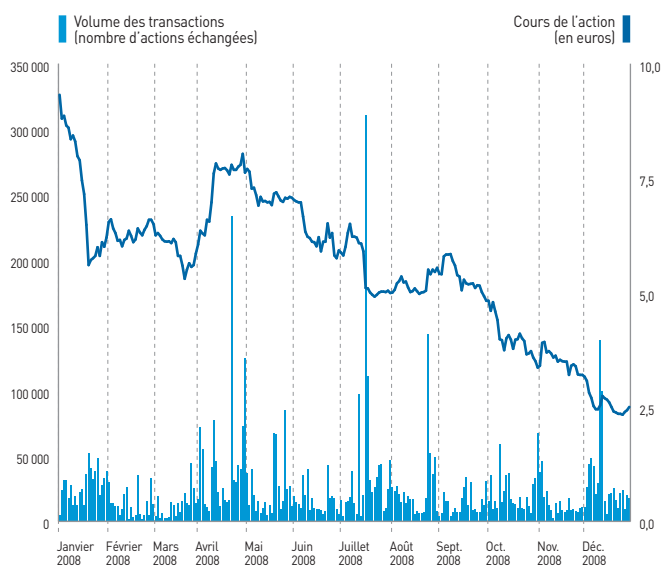
### 3.1.6. Evolution du titre et autres informations concernant le capital

Les actions de la Société ont été introduites sur le marché Eurolist d'Euronext Paris (compartiment C) le 7 décembre 2005. Le cours d'introduction a été fixé à 13,30 euros par action. Auparavant, elles ne faisaient l'objet d'aucune cotation sur une place financière française ou étrangère.

Le cours de bourse a atteint son niveau le plus bas à 2,33 euros le 24 décembre 2008, pour clôturer à 2,50 euros le 31 décembre 2008. Le cours le plus haut a été atteint à 9,32 euros le 2 janvier 2008.

#### 3.1.6.1. Evolution des cours et volumes de transaction

Les tableaux ci-dessous retracent l'évolution des cours et le volume des transactions de l'action sur la période comprise entre le 2 janvier 2008 et le 31 décembre 2008 (cours NYSE Euronext Paris).





### 3.1.6.2. Opérations réalisées sur le capital social au cours de l'année 2008 et capital social au 31 décembre 2008

Le capital social au 31 décembre 2007 était de 3 115 473,50 euros. Une augmentation de capital a été effectuée au cours de l'année 2008, découlant de la création d'actions nouvelles par exercice de bons de souscription d'actions :

- le Directoire du 30 juin 2008 a constaté une augmentation de capital de 108 735 euros, correspondant à l'émission de 434 940 actions de 0,25 € chacune, résultant de l'exercice de 108 735 BCE et BSA entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2008.

Le capital social a été porté à 3 224 208,50 euros divisé en 12 896 834 actions au 30 juin 2008.

Au 31 décembre 2008, le capital social s'élève à 3 224 208,50 euros. Il est divisé en 12 896 834 actions ordinaires d'une valeur nominale de 0,25 euro chacune, toutes de même catégorie et entièrement libérées.

#### Participations croisées et action d'autocontrôle

Nous vous informons que notre Société n'a réalisé aucune des opérations prévues aux articles L. 233-29 et L. 233-30 du Code de commerce.

### 3.1.6.3. Acquisition par la Société sur ses propres actions au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008

#### Objectifs du programme de rachat et utilisation des titres rachetés

Nous vous rappelons que, conformément aux dispositions des articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce, 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 24 avril 2007 aux termes de sa neuvième résolution puis renouvelée pour une durée de dix-huit mois par l'assemblée générale ordinaire et extraordinaire des actionnaires de la Société du 29 avril 2008 aux termes de sa dix-huitième résolution.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008, le Directoire a successivement mis en œuvre le programme autorisé par l'assemblée du 24 avril 2007 puis, à compter du 1<sup>er</sup> octobre 2008, le programme autorisé par l'assemblée du 29 avril 2008, strictement identique au précédent.

Les objectifs visés par ce programme de rachat concernent, par ordre de priorité décroissant, les situations suivantes :

a) 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 une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des Marchés Financiers ;

b) 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 ;

c) attribution gratuite d'actions à des salariés et à des mandataires sociaux ;

d) 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 ;

e) achat d'actions pour conservation et remise ultérieure à l'échange ou en paiement dans le cadre d'opérations de croissance externe ;

f) remise d'actions lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital ;

g) annulation des actions ainsi rachetées dans les limites fixées par la loi et sous la condition suspensive de l'adoption de la septième résolution de la présente assemblée.

Le descriptif de ce programme de rachat d'actions, comprenant le bilan du programme ayant pris fin le 30 septembre 2008, est disponible au siège social de la Société ainsi que sur son site internet.

#### Mise en œuvre du programme de rachat

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-211 du Code de commerce, nous vous indiquons les modalités de mise en œuvre du programme de rachat d'actions au cours de l'exercice écoulé.

Au cours de l'exercice 2008, 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 cadre 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 entreprises d'investissement (AFEI), à laquelle a succédé la charte de déontologie de l'Association française des marchés financiers (AMAFI) le 23 septembre 2008.

La somme de 400 000 euros a été affectée au compte de liquidité (250 000 euros initialement puis 150 000 euros supplémentaires au 13 octobre 2008). Ce contrat a été mis en œuvre à compter du 2 janvier 2007 et est encore en vigueur à la date de dépôt du document de référence 2008.

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 : 452 237 au cours moyen de 5,32 euros (moyenne pondérée calculée sur l'année)
- Nombre d'actions vendues : 401 105 au cours moyen de 5,53 euros (moyenne pondérée calculée sur l'année)
- Frais de négociation : 27 000 euros par an.

La Société détenait 62 289 actions en propre au 31 décembre 2008, d'une valeur nominale de 15 572,25 euros et d'une valeur de 176 618,11 euros évaluée au cours d'achat des actions.

	Nombre d'actions achetées	Nombre d'actions vendues	Cours moyen à l'achat	Cours moyen de vente	Nombre des actions inscrites au nom de la Société	Fraction de capital
Programme de rachat pur	0	0	0	0	0	0
Contrat de liquidité						
Janvier 2008	33 986	30 836	7,33	7,02	14 307	0,115 %
Février 2008	18 128	19 970	6,25	6,32	12 465	0,100 %
Mars 2008	29 002	25 643	5,78	5,84	15 824	0,123 %
Avril 2008	41 915	41 276	7,26	7,35	16 463	0,128 %
Mai 2008	25 580	29 482	7,11	7,15	12 561	0,097 %
Juin 2008	42 909	39 285	6,28	6,39	16 185	0,125 %
Juillet 2008	38 175	40 068	5,52	5,56	14 292	0,111 %
Août 2008	27 997	34 429	5,16	5,23	7 860	0,061 %
Septembre 2008	54 269	44 508	5,26	5,34	17 621	0,137 %
Octobre 2008	66 449	35 785	3,96	4,05	48 285	0,374 %
Novembre 2008	32 517	21 057	3,46	3,5	59 745	0,463 %
Décembre 2008	41 310	38 766	2,56	2,59	62 289	0,483 %
<b>Total</b>	<b>452 237</b>	<b>401 105</b>	<b>5,32<sup>(1)</sup></b>	<b>5,53<sup>(1)</sup></b>		

(1) [moyenne pondérée calculée sur l'année]

Tous les achats et ventes réalisés par la Société sur ses titres depuis leur admission aux négociations sur un marché réglementé, l'ont été dans le cadre du contrat de liquidité, afin d'assurer la régularisation du cours de l'action.

#### 3.1.6.4. Répartition du capital social au 31 décembre 2008 et modifications intervenues au cours de l'exercice

Au 31 décembre 2008, le capital de la Société est constitué à hauteur de 78,10 % d'actionariat au porteur et de 21,90 % d'actionnaires inscrits au nominatif.

Conformément aux dispositions de l'article L. 233-13 du Code de commerce, nous vous indiquons ci-après l'identité des actionnaires dont le seuil dépasse 5 % du capital, 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 au 31 décembre 2008.

Actionnaires	Actions		Droits de vote	
	Nombre d'actions	% du capital social	Nombre de droits de vote	% du capital social
ING Belgique	1 127 559	8,74 %	1 127 559	8,74 %
Groupe CDC	848 099	6,58 %	848 099	6,58 %
Groupe Financière de la Montagne	783 193	6,07 %	783 193	6,07 %
AGF Private Equity	742 889	5,76 %	742 889	5,76 %
Fondateurs	721 859	5,60 %	721 859	5,60 %
Auriga Venture II	601 945	4,67 %	601 945	4,67 %
Total principaux actionnaires	4 825 544	37,42 %	4 825 544	37,42 %
Autres	8 071 290	62,58 %	8 071 290	62,58 %
<b>Total 31/12/08</b>	<b>12 896 834</b>	<b>100 %</b>	<b>12 896 834</b>	<b>100 %</b>

L'actionnariat est toujours relativement concentré dans la mesure où les dix premiers actionnaires représentent 43,5 % du capital et les 20 premiers environ 60 %. Les actionnaires historiques représentent encore près de 24 % du capital.

Les principales modifications intervenues au cours de l'exercice dans la répartition du capital social concernent l'entrée au capital de deux actionnaires de référence, AGF Private Equity et la Financière de la Montagne (famille Besançon), tous deux à hauteur de plus de 5 %. En parallèle, certains actionnaires, dont Auriga, sont sortis partiellement.

### 3.1.6.5. 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, nous vous indiquons les opérations réalisées (acquisitions, cessions, souscriptions ou échanges de titres) par les dirigeants, membres du Directoire et membres du Conseil de surveillance, ou les personnes ayant avec eux des liens personnels étroits au cours de l'exercice 2008.

Les deux fondateurs membres du Directoire de la Société, Madame Dominique Costantini et Monsieur Gilles Avenard, ont chacun procédé à la souscription de 194 912 actions par exercice de 48 728 BCE (un bon donnant droit à quatre actions) en date du 26 mars 2008, pour un montant de 478 509 euros chacun.

Les conditions de la souscription des actions ont fait l'objet d'une déclaration à l'Autorité des Marchés Financiers conformément aux dispositions de l'article L. 621-18-2 du Code monétaire et financier.

### 3.1.7. Options d'achat ou de souscription d'actions réservées au personnel salarié et aux dirigeants de la Société

#### 3.1.7.1. Bons de souscription d'action et bons de créateurs d'entreprise

Les assemblées générales de la Société des 14 avril 2003, 17 mars 2004, 19 juillet 2004, 7 novembre 2005, 16 mai 2006 et 24 avril 2008 ont autorisé l'émission de BCE et BSA au profit des salariés, dirigeants, mandataires sociaux et consultants scientifiques de la Société.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008, la Société a procédé à l'attribution de 54 000 des 150 000 BSA-L dont l'émission a été autorisée par l'assemblée générale du 24 avril 2008, au bénéfice d'une catégorie de bénéficiaires comprenant les membres indépendants du Conseil de surveillance et les membres du comité scientifique. Ces BSA sont assortis de règles d'acquisition définitive (vesting) étalée sur quatre ans (Directoire du 17 décembre 2008).

Au 31 décembre 2008 :

- les BCE et BSA en circulation attribués à des salariés autres que les deux fondateurs membres du Directoire s'élevaient à un total de 44 500 bons qui, s'ils étaient exercés, représenteraient 145 000 actions, soit 1,01 % du capital dilué ;
- les BCE et BSA en circulation attribués aux deux fondateurs membres du Directoire s'élevaient à un total de 104 608 bons qui, s'ils étaient exercés, représenteraient 418 432 actions, soit 2,93 % du capital dilué ;
- les BCE et BSA en circulation attribués à des membres du Conseil de surveillance et consultants scientifiques de la Société s'élevaient à un total de 139 100 bons qui, s'ils étaient exercés, représenteraient 217 400 actions, soit 1,52 % du capital dilué.

#### 3.1.7.2. Options de souscription d'actions

L'assemblée générale de la Société en date du 16 mai 2006 a autorisé l'émission de 630 000 options de souscription d'actions au profit de ses dirigeants et salariés. Le Directoire a procédé à trois attributions au cours des exercices 2006 et 2007.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008, 74 000 options ont été attribuées par le Directoire en date du 25 avril 2008. Ces options ont été attribuées accompagnées de règles d'acquisition définitive étalée sur quatre ans (vesting) conditionnée par le maintien des bénéficiaires dans leurs fonctions. De ce fait, une première tranche de 25 % des options sera acquise un an après l'attribution, soit le 25 avril 2009, et le reste par tranche de 25 % aux dates anniversaires de la date d'attribution, sous réserve du maintien des bénéficiaires dans leurs fonctions.

Au 31 décembre 2008 :

- les options attribuées à des salariés autres que les deux fondateurs membres du Directoire s'élevaient à un total de 366 500 représentant le même nombre d'actions, soit 2,56 % du capital dilué ;
- les options attribuées aux deux fondateurs membres du Directoire s'élevaient à un total de 120 000 représentant le même nombre d'actions, soit 0,84 % du capital dilué.

#### 3.1.7.3. Droits à Actions Gratuites

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 29 avril 2008 a conféré au Directoire l'autorisation d'attribuer gratuitement un nombre maximum de 260 000 actions, au bénéfice des dirigeants et du personnel salarié de BioAlliance Pharma S.A. ou de toute filiale détenue à 100 %, et soumis l'attribution de ces actions à des conditions de performance arrêtées par le Directoire.

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008, le Directoire en date du 31 juillet 2008 a attribué 148 500 droits à actions gratuites à 46 salariés du Groupe et aux deux fondateurs membres du Directoire, dont l'acquisition définitive est soumise à une condition de présence dans l'entreprise et à des conditions de performance appréciées à l'expiration d'une période de 2 ans.

Au 31 décembre 2008 :

- les droits à actions gratuites attribués à des salariés autres que les deux fondateurs membres du Directoire s'élevaient à un total de 95 100 représentant le même nombre d'actions, soit 0,67 % du capital dilué ;
- les droits à actions gratuites attribués aux deux fondateurs membres du Directoire s'élevaient à un total de 40 000 représentant le même nombre d'actions, soit 0,28 % du capital dilué.

#### **3.1.7.4. Capital susceptible d'être souscrit par les salariés et les dirigeants**

Au total au 31 décembre 2008 :

- les actions susceptibles d'être acquises par des salariés autres que les deux fondateurs membres du Directoire (par exercice de bons, levée d'options ou acquisition d'actions gratuites) représentent 4,24 % du capital pleinement dilué de la Société ;
- les actions susceptibles d'être acquises par les deux fondateurs membres du Directoire (par exercice de bons, levée d'options ou acquisition d'actions gratuites) représentent 4,05 % du capital pleinement dilué de la Société.

#### **3.1.7.5. Capital pleinement dilué**

Le capital pleinement dilué au 31 décembre 2008 intègre le capital au 31 décembre 2008 (12 896 834 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. Ce nombre d'actions peut être comptabilisé selon trois modalités :

- 866 130 actions susceptibles d'être souscrites, si l'on prend en compte l'ensemble des bons et options définitivement acquis au 31 décembre 2008 ("vestés"), soit un capital pleinement dilué de 13 762 964 actions ;
- 1 402 432 actions susceptibles d'être souscrites, si l'on prend en compte l'ensemble des bons et options attribués au 31 décembre 2008 (hypothèse d'un "vesting" total), soit un capital pleinement dilué de 14 299 266 actions ;
- 1 623 332 actions susceptibles d'être souscrites, si l'on prend en compte le maximum des bons, options et actions dont l'émission est autorisée au 31 décembre 2008, soit un capital pleinement dilué de 14 520 166 actions.

#### **3.1.7.6. Participation des salariés au capital social**

Conformément à l'article L. 225-102 du Code de commerce, nous vous informons qu'au 31 décembre 2008, les salariés de la Société ne détenaient aucune participation dans le capital de la Société dans le cadre d'une gestion collective.

#### **3.1.8. Exposé et explication des éléments pouvant avoir une incidence en cas d'offre publique**

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-100-3 du Code de commerce, nous vous indiquons ci-après les éléments pouvant avoir une incidence en cas d'offre publique :

- 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 Directoire sont nommés pour une durée de trois années par le Conseil de surveillance et peuvent être révoqués par l'assemblée générale ou le Conseil de surveillance. Les statuts de la Société ne peuvent être modifiés que par l'assemblée générale extraordinaire ;
- le Directoire bénéficie de délégations, qui sont par ailleurs décrites dans le "Tableau récapitulatif des délégations en cours de validité accordées par l'assemblée générale au Directoire" annexé au présent document ;
- la Société a conclu certains contrats comportant explicitement une clause de changement de contrôle. Il s'agit notamment des contrats de collaboration et de licences concernant les Nouvelles Entités, qui prévoient une clause exigeant un accord préalable du contractant en cas de changement de contrôle de BioAlliance Pharma ;
- il n'existe pas à ce jour d'accord prévoyant des indemnités pour les membres du Directoire 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.

#### **3.1.9. Mandats sociaux et rémunération des membres du Directoire et du Conseil de surveillance**

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-102-1 du Code de commerce et aux dispositions applicables au document de référence, nous vous communiquons ci-après la liste de l'ensemble des mandats et fonctions exercés dans toutes sociétés françaises ou étrangères par chacun des mandataires sociaux de la Société au cours des cinq dernières années.

## 3.1.9.1. Composition du Directoire

Prénom, nom, âge	Durée du mandat	Fonction principale exercée dans la Société	Autres mandats et fonctions exercées dans toute société au cours des 5 dernières années
<b>Anne-Marie Dominique Costantini</b> 54 ans	1 <sup>re</sup> nomination : 19 décembre 1997 <sup>(1)</sup> Echéance du mandat : 24 avril 2010	Président du Directoire	- Président de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma depuis mars 2006 - Administrateur de la filiale SpeBio BV depuis mai 2007 - Président du CA de la filiale BioAlliance Pharma Switzerland depuis avril 2008
<b>Gilles Avenard</b> 57 ans	1 <sup>re</sup> nomination : 19 décembre 1997 Echéance du mandat : 24 avril 2010	Directeur Général et membre du Directoire	- Administrateur de la filiale BioAlliance Pharma Switzerland depuis avril 2008 - Administrateur d'EVI Inc. Depuis décembre 2005 - Administrateur de Hemarina SA depuis octobre 2007 - Administrateur de la filiale SpeBio BV de mai 2007 à novembre 2008 - Administrateur d'Hemosystem S.A. jusqu'en novembre 2006 - Membre du Conseil de surveillance de Gemac SA de janvier 2006 à septembre 2007
<b>Pierre Morgon</b> 46 ans	1 <sup>re</sup> nomination : 27 août 2008 Echéance du mandat : 27 août 2011	Directeur Général et membre du Directoire	- Directeur Général de la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma depuis octobre 2008 - Administrateur de la filiale SpeBio BV depuis novembre 2008

(1) Préalablement, Président du Conseil d'administration de la Société

### 3.1.9.2. Composition du Conseil de surveillance du 1<sup>er</sup> janvier au 29 avril 2008

Prénom, nom ou dénomination sociale et mandat dans la Société	Date de nomination	Date de fin de mandat	Mandats et/ou fonctions dans une autre société au cours de l'exercice écoulé et au cours des cinq dernières années
<b>Jean-Claude Deschamps</b> Membre indépendant du Conseil de surveillance et Président	18 novembre 2003	Assemblée générale en date du 29 avril 2008 (statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007)	Jean-Claude Deschamps est également administrateur des Sociétés : - Esko-Graphics A/S (Danemark) et Esko-Graphics Ltd (Japon) ; - Merit Capital Group n.v (Belgique) ; - Bricnet Inc (Etats-Unis) ; - C-Code SA (France) et représentant permanent de cette société au conseil d'administration de Finocas N.V. (Belgique) et Finindus N.V. (Belgique) depuis 2003.
<b>François Sarkozy</b> Membre indépendant du Conseil de surveillance et Vice-Président	7 novembre 2005	Assemblée générale en date du 29 avril 2008 (statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007)	François Sarkozy est également : - Président de la SAS AEC Partners (France) depuis 2008 ; - membre du Conseil de surveillance de Progna AG (Allemagne) et - gérant de la société FSNB Conseil (France).
<b>Georges Hibon</b> Membre indépendant du Conseil de surveillance	Co-optation le 25 octobre 2006, ratifiée par l'AGM du 24 avril 2007	Assemblée générale en date du 29 avril 2008 (statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007)	Georges Hibon est également administrateur des sociétés : - Biomérieux depuis 2004 ; et - Transgène depuis 2008. Il est depuis 2006 Président des sociétés : - Shanta Biotechnics ; et - Advanced Bioscience Laboratories. Il a été administrateur de CEREP de 2000 à fin 2008.
<b>ING Belgique</b> représentée par Denis Biju-Duval Membre du Conseil de surveillance	14 avril 2003	Assemblée générale en date du 29 avril 2008 (statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2007)	Denis Biju-Duval représente également ING Belgique dans les sociétés Environnement SA (France), Immupharma SA (France), Numeca SA (Belgique), Oncomethylome SA (Belgique), Roller Grill SA (France) et Surf SA (France). Il est aussi administrateur de la société Belge Sogam SA et son représentant permanent dans les sociétés Bienca SA (Belgique), BNLFood Investments SA (Belgique), Marnix Invest (France) et Sodir SA (France). Il a représenté ING Belgique SA dans la société Devgen N.V. (Belgique) jusqu'en 2006 et a représenté Sogam SA dans la société Oncomethylome SA (Belgique) jusqu'en novembre 2007.

## Composition du Conseil de surveillance à compter de l'assemblée générale du 29 avril 2008

Prénom, nom ou dénomination sociale et mandat dans la Société	Date de nomination	Date de fin de mandat	Mandats et/ou fonctions dans une autre société au cours de l'exercice écoulé et au cours des cinq dernières années
<b>Jean-Marie Zacharie</b> Membre indépendant du Conseil de surveillance et Président	29 avril 2008	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010	Jean-Marie Zacharie est également : - Président de ShigaMediX depuis octobre 2006 ; et - administrateur de Lundbeck France depuis mars 2008. Il a été Président de la filiale MSD-Chibret France jusqu'en 2006 et VP Europe de 2001 à 2006.
<b>François Sarkozy</b> Membre indépendant du Conseil de surveillance et Vice-président	29 avril 2008	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010	François Sarkozy est également : - Président de la SAS AEC Partners (France) depuis 2008 ; - membre du Conseil de surveillance de Progna AG (Allemagne) ; et - gérant de la société FSNB Conseil (France).
<b>Georges Hibon</b> Membre indépendant du Conseil de surveillance	29 avril 2008	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010	Georges Hibon est également administrateur des sociétés : - Biomérieux depuis 2004 ; et - Transgène depuis 2008. Il est depuis 2006 Président des sociétés : - Shanta Biotechnics ; et - Advanced Bioscience Laboratories. Il a été administrateur de CEREP de 2000 à fin 2008.
<b>Gilles Marrache</b> Membre indépendant du Conseil de surveillance	29 avril 2008	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010	Gilles Marrache est également : - Président d'AMGEN France depuis 2006 ; et - Vice-Président d'AMGEN Inc. Il a été Président d'AMGEN Belgique et Luxembourg de septembre 2004 à 2005.
<b>Philippe Taranto</b> Membre indépendant du Conseil de surveillance	29 avril 2008	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010	Philippe Taranto est également : - Directeur associé de NI Partners depuis 2006. Il est administrateur des sociétés : - CEVA Santé Animale ; - CTM ; - Labco ; et - Censeur des sociétés Titanobel et ALTAVIA SA.
<b>Michel Arié</b> Membre indépendant du Conseil de surveillance	Cooptation le 17 décembre 2008 soumise à la ratification de l'AGM du 29 avril 2009	Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2010	Michel Arié est également : - Directeur financier au sein du groupe CNIM ; et - mandataire social de filiales du Groupe CNIM.

### 3.1.9.3. Rémunération des membres du Directoire et du Conseil de surveillance

#### Rôle du Comité des rémunérations

La Société a mis en place un Comité des rémunérations composé de trois membres : le Président et le Vice-Président du Conseil de surveillance (membres indépendants) ainsi qu'un troisième membre expert.

Le Comité des rémunérations émet toute recommandation au Conseil de surveillance dans les domaines suivants :

- la fixation initiale et toute augmentation de la rémunération des membres du Directoire (comprenant la part fixe, variable et les avantages en nature, y compris les options de souscription d'actions ou actions gratuites) ;
- la répartition des jetons de présence à allouer aux membres du Conseil de surveillance en fonction de critères préétablis ;
- la fixation initiale et toute augmentation de la rémunération des membres indépendants du Conseil de surveillance (comprenant la part fixe, variable et les avantages en nature, y compris les options de souscription d'actions ou actions gratuites) ;
- la fixation initiale et toute augmentation de la rémunération du Président et du Vice-Président du Conseil de surveillance (comprenant la part fixe, variable et les avantages en nature, y compris les options de souscription d'actions ou actions gratuites) ;
- toutes rémunérations exceptionnelles des membres du Conseil de surveillance pour des missions ou mandats spécifiques confiés par le conseil.

Le bilan de l'activité 2008 du Comité est précisé dans le rapport du Président du Conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne, à la section 5.4.1.6 du présent document de référence.

#### Principes et règles arrêtés par le Conseil de surveillance pour déterminer les rémunérations et avantages de toute nature accordés aux mandataires sociaux

Cette section vise à satisfaire les obligations d'information concernant les rémunérations des mandataires sociaux requises, d'une part par le Code de commerce pour le rapport de gestion et le rapport du Président sur le gouvernement d'entreprise (article L. 225-102-1 et L.225-68), d'autre part par le Règlement européen n° 809/2004 pour le document de référence, et enfin par le code 2008 de gouvernement d'entreprise publié par l'AFEP MEDEF. La présentation qui suit adopte le format de la recommandation de l'Autorité des Marchés Financiers publiée le 22 décembre 2008, à titre de synthèse entre les textes précités.

Par ailleurs, la Société explique la conformité de sa politique de rémunération des mandataires sociaux dirigeants et non dirigeants aux recommandations AFEP MEDEF, dans le rapport du Président sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne, à la section 5.4.1.7 du présent document de référence.

Tableau 1

Tableau de synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées à chaque dirigeant mandataire social en euros

	Exercice N-1	Exercice N
<b>Dominique Costantini</b> - Président du Directoire		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	232 086	260 911
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	0	0
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)	0	100 000
<b>TOTAL</b>	<b>232 086</b>	<b>360 911</b>
<b>Gilles Avenard</b> - membre du Directoire et Directeur général		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	219 489	242 782
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	0	0
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)	0	100 000
<b>TOTAL</b>	<b>219 489</b>	<b>342 782</b>
<b>Pierre Morgon</b> - membre du Directoire et Directeur général à compter du 27 août 2008		
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau 2)	N/A	78 833
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 4)	N/A	0
Valorisation des actions de performance attribuées au cours de l'exercice (détaillées au tableau 6)	N/A	0
<b>TOTAL</b>	<b>N/A</b>	<b>78 833</b>



### Note Tableau 2

Pour la période du 1<sup>er</sup> juillet 2007 au 30 juin 2008, le Conseil de surveillance, sur proposition du Comité des rémunérations, a fixé la cible de la rémunération variable des membres du Directoire à 30 % de leur salaire annuel brut, en fonction de l'atteinte de leurs objectifs. La Société a ensuite ajusté la périodicité de revue des salaires à l'année civile. A partir de l'évaluation intermédiaire du 1<sup>er</sup> juillet au 31 décembre 2008, le Conseil de surveillance, sur proposition du Comité des rémunérations, a augmenté la cible de la rémunération variable des membres du Directoire à 40 % de leur salaire annuel brut, en fonction de l'atteinte de leurs objectifs.

La rémunération exceptionnelle recouvre la rétribution des inventeurs salariés mise en place dans la Société.

Les membres du Directoire de BioAlliance Pharma ne perçoivent pas de rémunération au titre de leur mandat social. Ils sont salariés de la Société.

Les avantages en nature consistent une assurance perte d'emploi (GSC).

Tableau 2

### Tableau récapitulatif des rémunérations de chaque dirigeant mandataire social en euros

	Montants au titre de l'exercice N-1		Montants au titre de l'exercice N	
	dus	versés	dus	versés
<b>Dominique Costantini</b>				
Président du Directoire				
- rémunération fixe	200 004	200 004	202 731	202 731
- rémunération variable	26 000	26 000	48 001	48 001
- rémunération except.	1 700	1 700	5 000	5 000
- jetons de présence	N/A	N/A	N/A	N/A
- avantages en nature	4 382	4 382	5 179	5 179
<b>TOTAL</b>	<b>232 086</b>	<b>232 086</b>	<b>260 911</b>	<b>260 911</b>
<b>Gilles Avenard</b>				
membre du Directoire et Directeur général				
- rémunération fixe	190 008	190 008	192 399	192 399
- rémunération variable	24 700	24 700	45 602	45 602
- rémunération except.	0	0	0	0
- jetons de présence	N/A	N/A	N/A	N/A
- avantages en nature	4 781	4 781	4 781	4 781
<b>TOTAL</b>	<b>219 489</b>	<b>219 489</b>	<b>242 785</b>	<b>242 785</b>
<b>Pierre Morgon</b>				
membre du Directoire et Directeur général				
à compter du 27 août 2008				
- rémunération fixe	N/A	N/A	78 833	78 833
- rémunération variable	N/A	N/A	0	0
- rémunération except.	N/A	N/A	0	0
- jetons de présence	N/A	N/A	N/A	N/A
- avantages en nature	N/A	N/A	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>78 833</b>	<b>78 833</b>

### Note Tableau 3 – Jetons de présence

L'assemblée générale des actionnaires en date 29 avril 2008 a fixé le montant global des jetons de présence à verser au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2008 à 153 000 euros. La répartition des jetons entre ses membres a été décidée par le Conseil de surveillance lors de sa réunion en date du 29 avril 2009, sur proposition du Comité des rémunérations.

Tableau 3

#### Tableau sur les jetons de présence et autres rémunérations perçus par les mandataires sociaux non dirigeants

	Montants au titre de l'exercice N-1		Montants au titre de l'exercice N	
	Jetons de présence en €	Autres rémunérations	Jetons de présence en €	Autres rémunérations
Mandataires sociaux non dirigeants				
Jean-Claude Deschamps (mandat expiré le 29/04/08)	66 000	0	34 500	0
François Sarkozy	24 000	0	34 000	12 000 BSA
Georges Hibon	18 000	0	19 000	6 000 BSA
Jean-Marie Zachary (nomination en avril 2008)	N/A	N/A	41 000	18 000 BSA
Gilles Marrache (nomination en avril 2008)	N/A	N/A	8 000	6 000 BSA
Philippe Taranto (nomination en avril 2008)	N/A	N/A	6 000	6 000 BSA
Christophe de Backer (nomination en avril 2008)	N/A	N/A	4 000	0
Michel Arié (nomination en décembre 2008)	N/A	N/A	0	6 000 BSA
ING Belgique représenté par D. Biju -Duval	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>TOTAL</b>	<b>108 000</b>	<b>N/A</b>	<b>146 500</b>	<b>54 000 BSA</b>

Tableau 4 : non applicable. Il n'y a pas eu d'attribution d'options de souscription ou d'achat d'actions aux mandataires sociaux au cours l'exercice 2008.

Tableau 5 : non applicable. Il n'y a pas eu d'options de souscription ou d'achat d'actions levées durant l'exercice 2008 par les mandataires sociaux.

Tableau 6 : les dirigeants mandataires sociaux de la Société ont bénéficié d'actions gratuites dans le cadre d'un plan concernant l'ensemble des salariés de la Société et de ses filiales à 100 %.

Tableau 6

#### Actions de performance attribuées à chaque dirigeant mandataire social

Actions de performance attribuées durant l'exercice	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant l'exercice	Valorisation des actions (méthode retenue pour les comptes consolidés)	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance
Dominique Costantini	AGA 2008 (1) 31/07/2008	20 000	5 €	01/08/2010	01/08/2012	oui
Gilles Avenard	AGA 2008 (1) 31/07/2008	20 000	5 €	01/08/2010	01/08/2012	oui
<b>TOTAL</b>		<b>40 000</b>				

Tableau 7 : non applicable. Aucune action de performance n'est devenue disponible pendant l'exercice 2008.

Tableau 8

**Historique des attributions d'instruments financiers donnant accès au capital**  
**Information sur les BSA attribués aux membres du Conseil de surveillance**

Date d'assemblée	BSA-B	BSA-J	BSA-K	BSA-L
	AG 17/03/04	AG 07/11/05	AG 16/05/06	AG 29/04/08
Date du conseil d'administration ou du Directoire selon le cas	17/03/04	30/01/06	09/06/06 <sup>(1)</sup> 13/12/06 <sup>(2)</sup>	17/12/08
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées par :	1 bon vaut 4 actions	1 bon vaut 4 actions	1 bon vaut 1 action	1 bon vaut 1 action
Les mandataires sociaux	36 000	60 000	54 000	54 000
Jean-Claude Deschamps	36 000	40 000		
Jean-Marie Zacharie				18 000
François Sarkozy		20 000	20 000 <sup>(1)</sup>	12 000
Georges Hibon			14 000 <sup>(2)</sup>	6 000
Gilles Marrache				6 000
Philippe Taranto				6 000
Michel Arié				6 000
Point de départ d'exercice des BSA	17/03/04	30/01/06	09/12/06 <sup>(1)</sup> 13/06/07 <sup>(2)</sup>	17/06/09
Date d'expiration	16/03/09	07/11/10	08/06/11 <sup>(1)</sup> 12/12/11 <sup>(2)</sup>	16/12/13
Prix de souscription	4,093	10,64	12,51 € <sup>(1)</sup> 11,80 € <sup>(2)</sup>	2,95 €
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	N/A	N/A	Vesting sur 4 ans	Vesting sur 4 ans
Nombre d'actions souscrites au 31/12/2008	0	0	0	0
Nombre cumulé de BSA annulés ou caduques	0	0	20 000	0
BSA restants en fin d'exercice	9 000	15 000	34 000	54 000

Tableau 8

**Historique des attributions d'instruments financiers donnant accès au capital**  
**Information sur les BSPCE attribués aux membres du Directoire (1<sup>er</sup> tableau)**

Date d'assemblée	BCE-C	BCE-D	BCE-E
	AG 14/04/03	AG 14/04/03	AG 14/04/03
Date du conseil d'administration ou du Directoire selon le cas	14/04/03	14/04/03	14/04/03
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées par :	1 bon vaut 4 actions	1 bon vaut 4 actions	1 bon vaut 4 actions
Les membres du Directoire	108 000	301 440	80 384
Dominique Costantini	54 000	150 720	40 192
Gilles Avenard	54 000	150 720	40 192
Pierre Morgon	N/A	N/A	N/A
Point de départ d'exercice des BCE	14/04/03	14/04/03	14/04/03
Date d'expiration	13/04/08	13/04/08	13/04/08
Prix de souscription	2,455	2,455	2,455
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	N/A	N/A	N/A
Nombre d'actions souscrites au 31/12/2008	108 000	301 440	80 380
Nombre cumulé de BCE annulés ou caduques	0	0	0
BCE restants en fin d'exercice	0	0	0

Tableau 8

**Historique des attributions d'instruments financiers donnant accès au capital**  
**Information sur les BSPCE attribués aux membres du Directoire (2<sup>e</sup> tableau)**

Date d'assemblée	BCE-F	BCE-G	BCE-J
	AG 19/07/04	AG 19/07/04	AG 07/11/05
Date du conseil d'administration ou du Directoire selon le cas	19/07/04	19/07/04	30/01/06
Nombre total d'actions pouvant être souscrites ou achetées par : 1 bon vaut 4 actions	1 bon vaut 4 actions	1 bon vaut 4 actions	1 bon vaut 4 actions
Les membres du Directoire	21 680	276 752	120 000
Dominique Costantini	10 840	138 376	60 000
Gilles Avenard	10 840	138 376	60 000
Pierre Morgon	N/A	N/A	N/A
Point de départ d'exercice des BCE	19/07/04	19/07/04	30/01/06
Date d'expiration	18/07/09	18/07/09	06/11/10
Prix de souscription	4,093	4,093	10,64
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	N/A	N/A	Vesting sur 3 ans
Nombre d'actions souscrites au 31/12/2008	0	0	0
Nombre cumulé de BCE annulés ou caduques	0	0	0
BCE restants en fin d'exercice	5 420	69 188	78 500

Tableau 9 :

- Aucune option n'a été consentie par la Société aux salariés non mandataires sociaux au cours de l'exercice 2008 ; aucune option précédemment consentie aux salariés non mandataires sociaux n'a été levée au cours de l'exercice.
- Des actions gratuites ont été attribuées à l'ensemble des salariés de BioAlliance Pharma et de sa filiale à 100 % Laboratoires BioAlliance Pharma au cours de l'exercice 2008 : les dix principaux attributaires non mandataires sociaux sont précisés dans le tableau ci-dessous. Aucune action gratuite n'est devenue disponible au cours de l'exercice.
- Aucun BSPCE n'a été attribué au cours de l'exercice 2008 mais des exercices de BSPCE donnant lieu à la souscription d'action ont été effectués par des salariés non mandataires sociaux. Les souscriptions effectuées par les dix salariés dont le nombre d'actions ainsi souscrites est le plus élevé sont retracées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9

Actions gratuites consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et actions devenues disponibles	Nombre total d'actions gratuites attribuées / d'actions souscrites	Prix moyen pondéré	Plan	Plan
Actions gratuites consenties, durant l'exercice, aux dix salariés, dont le nombre d'actions ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	62 000		AGA 2008 (1)	
BSPCE levés, durant l'exercice, par les dix salariés dont le nombre d'actions ainsi souscrites est le plus élevé (information globale). 1 BSPCE = 4 actions	19 480	2,445	BCE-C et BCE-H	

**Tableau 10 :** comme mentionné ci-dessus, la conformité aux recommandations AFEP MEDEF est précisée dans le rapport du Président du Conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne (section 5.4.1.7 du présent document de référence) :

- le renouvellement du mandat du Président du Directoire n'étant pas intervenu depuis le 6 octobre 2008, la recommandation relative à la cessation du contrat de travail lorsqu'un dirigeant devient mandataire social n'est pas applicable ;
- la Société ne met pas en œuvre d'indemnités de départ ni de régimes de retraites supplémentaires ni d'indemnités relatives à une clause de non concurrence.

Tableau 10

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de Travail		Régime de retraite complémentaire		Indemnités ou avantages dus à raison de la cessation/changement de fonctions		Indemnité relatives à une clause de non concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
<b>Dominique Costantini</b> Président du Directoire Début mandat : 24/04/2007 Date fin mandat : 24/04/2010	oui			non		non		non
<b>Gilles Avenard</b> Membre du Directoire et Directeur général Début mandat : 24/04/2007 Date fin mandat : 24/04/2010	oui			non		non		non
<b>Pierre Morgon</b> Membre du Directoire et Directeur général Début mandat : 27/08/2008 Date fin mandat : 27/08/2011	oui			non		non		non

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.

Rémunérations et avantages versés sous forme d'attribution de titres de capital, de titres de créances ou de titres donnant accès au capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créances de la Société ou de sociétés contrôlées ou contrôlantes

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008, la Société a attribué aux dirigeants et aux membres indépendants du Conseil de surveillance les titres donnant accès au capital décrits dans les tableaux ci-dessus.

Obligation de conservation par les mandataires sociaux d'actions gratuites et/ou de stocks options qui leur ont été attribuées

Conformément aux dispositions des articles L.225-197-1 et L.225-185 du Code de commerce, le Conseil de surveillance, 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 du groupe BioAlliance Pharma ont l'obligation de conserver au nominatif jusqu'à la cessation de leurs fonctions.

Cette quotité a été établie à 50 % de chaque attribution de titres donnant accès au capital. Cette disposition s'applique aux options consenties et aux actions attribuées postérieurement au 31 décembre 2006, et ce, avec un plafond équivalent à un an de rémunération brute globale.

### 3.1.10. Informations sur les conséquences sociales et environnementales de l'activité

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-102-1, R. 225-104 et R. 225-105 du Code de commerce, nous portons à votre connaissance les informations relatives à la manière dont la Société et le Groupe prennent en compte les conséquences sociales et environnementales de l'activité.

#### 3.1.10.1. Informations Sociales (article R 225-104)

L'existence d'une Unité Economique et Sociale entre BioAlliance Pharma SA et sa filiale Laboratoires BioAlliance Pharma SAS a été reconnue par le tribunal d'instance du XV<sup>e</sup> arrondissement en date du 6 octobre 2006. L'Unité Economique et Sociale relève de la Convention Collective de l'Industrie Pharmaceutique, depuis l'accord collectif signé le 11 juillet 2007. Par ailleurs, le Groupe respecte toutes les exigences légales en matière d'information et de consultation des partenaires sociaux et maintient une concertation et un dialogue permanents.

Les données sociales sont présentées ci-après :

**Effectif total au 31 décembre 2008 :**

- **de la Société** : l'effectif total en équivalent temps plein est de 75,30 salariés (71,30 CDI, 3 CDD et 1 apprenti). Il comprend 62,30 Cadres, 13 Non Cadres dont 1 apprenti.
- **du Groupe** : l'effectif total en équivalent temps plein est de 97,40 salariés (92,40 CDI, 4 CDD et 1 apprenti). Il comprend 84,40 Cadres, 13 Non Cadres dont 1 apprenti.

**Mouvement de personnel au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008 :**

- **Au niveau de la Société** : embauches : 30 salariés : 22 CDI, 7 CDD, et 1 apprenti.  
Départs : 21 salariés : 1 démission, 7 fin de CDD, 10 licenciements, 1 rupture de période d'essai, 1 changement d'entité, 1 fin de contrat d'apprentissage, aucun départ en retraite ou décès, ni de congé sabbatique.
- **Au niveau du Groupe** : embauches : 46 salariés : 37 CDI, 8 CDD, et 1 apprenti.  
Départs : 27 salariés : 3 démissions, 8 fin de CDD, 13 licenciements, 1 rupture de période d'essai, 1 changement d'entité, 1 fin de contrat d'apprentissage, aucun départ en retraite ou décès, ni de congé sabbatique.

**Organisation du temps de travail et absentéisme :**

- **Au niveau de la Société** :

Aux termes de l'Accord d'Aménagement et de Réduction du Temps de Travail en date du 2 février 2002, 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. 1 salarié bénéficie d'un temps partiel à 90 %, 1 salarié bénéficie d'un temps partiel à 80 % et 1 salarié bénéficie d'un mi temps.

Les motifs d'absence ont été principalement pour maladie (1 personne pendant 5 mois, 1 personne pendant 4 mois, 2 personnes pendant 2 mois et 1 personne pendant 1 mois), congé maternité (1 personne pendant 8 mois, 2 personnes pendant 6 mois, 1 personne pendant 4 mois et 1 personne pendant 2 mois) et pour congé parental à temps plein (1 personne pendant 2 mois).

- **Au niveau du Groupe** :

Les attachés scientifiques dont l'activité relève de la visite médicale bénéficient d'un forfait de 213 jours annuel.

**Rémunérations, évolution, égalité professionnelle homme-femme**

Au niveau du Groupe, la masse salariale a augmenté de façon significative du fait des augmentations individuelles, de la généralisation du système de Rémunération Variable Individuelle (RVI) et de l'augmentation du nombre de salariés au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

Au cours de l'exercice 2008, la Société a généralisé le système de Rémunération Variable Individuelle en attribuant les montants cibles suivants en % de la rémunération brute annuelle : Comité de Direction 20 %, Cadres 15 % et Non Cadres 10 %. Au sein des Laboratoires, l'activité de vente et la spécificité du métier d'attaché scientifique justifient un traitement différencié de la RVI. La périodicité est le quadrimestre et correspond aux cycles de campagnes promotionnelles.

L'égalité professionnelle entre hommes et femmes s'illustre au sein du Groupe par la répartition suivante entre les salariés : 65 % de femmes et 35 % d'hommes.

Sur autorisation de l'assemblée générale des actionnaires en date du 29 avril 2008, le Directoire a attribué le 31 juillet 2008 des actions gratuites à l'ensemble des salariés de l'entreprise, soumises à des conditions de performance collective. L'avis favorable du Comité d'Entreprise a été rendu le 17 juillet 2008. 148 500 actions gratuites ont été attribuées à 46 salariés du Groupe et aux deux fondateurs membres du Directoire, en fonction de critères d'ancienneté et d'attributions récentes d'autres instruments donnant accès au capital.

**Relations professionnelles et bilan des accords collectifs**

Le dialogue social est mené par le Directoire avec les représentants du personnel. Onze réunions de délégués du personnel et quatorze réunions du Comité d'Entreprise (dont trois réunions exceptionnelles) ont été organisées au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

**Représentants du personnel** : à la suite de l'organisation fin décembre 2007 des élections de la délégation unique du personnel, la première réunion du Comité d'Entreprise a eu lieu le 29 janvier 2008. Trois réunions exceptionnelles du Comité d'Entreprise ont eu lieu : le 7 juillet 2008 sur la Rémunération Variable Individuelle, le 17 juillet 2008 sur l'Attribution Gratuite d'Actions et le 2 décembre 2008 sur la réorganisation et les licenciements prévus en vue de préserver la compétitivité et la poursuite de l'activité de la Société.

**Licenciement collectif pour motif économique de 9 salariés** : dans le cadre de la réorganisation en vue de préserver la compétitivité et la poursuite de l'activité de la Société, le Directoire a décidé en décembre 2008 le licenciement collectif pour motif économique de 9 salariés. 7 sur 9 salariés concernés ont accepté une convention de reclassement personnalisé. Le Directoire a mis tout en œuvre pour assurer aux salariés concernés un reclassement rapide dans les meilleures conditions possibles.

**Hygiène et sécurité** : dans le cadre de sa croissance et de l'amélioration continue des conditions de travail des salariés, la Société a déménagé au cours du mois de février 2008 pour s'installer sur un plateau unique de 2 500 m<sup>2</sup> aménagés conformément aux normes réglementaires.

La Société a également mis en place un Comité d'Hygiène de Sécurité et des Conditions de Travail le 18 décembre 2008, avec 3 représentants du personnel.

**Principaux accords** : les principaux accords collectifs en vigueur au sein de l'Unité Economique et Sociale sont les suivants :

- l'Accord d'Aménagement et de Réduction du Temps de Travail en date du 2 février 2002 ;
- une charte d'entreprise relative au régime des inventeurs salariés, conclue le 17 mars 2006 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 Société de la Convention Collective des Industries Chimiques à celle de l'Industrie Pharmaceutique à compter du 1<sup>er</sup> octobre 2007 ;
- l'accord collectif d'entreprise en date du 11 juillet 2007 sur la prévoyance et les frais de santé.

**Formation** : la politique de formation conduite par la Société et par le Groupe permet une adaptation continue des compétences de l'ensemble des salariés aux évolutions des activités et des nouveaux métiers du Groupe. Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2008, 1 458 heures ont été consacrées à la formation technique (40 cadres et 7 non cadres) et 91 heures ont été consacrées au droit individuel à la formation (DIF).

**Emploi et insertion des travailleurs handicapés** : le Groupe, en pleine croissance, est particulièrement favorable à l'emploi de travailleurs handicapés et a fait réaliser au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2008, un diagnostic adapté à l'obligation d'emploi des travailleurs handicapés par la Mission Emploi Travailleurs Handicapés de la Mairie de Paris (METH), afin de connaître ses possibilités au regard de son obligation légale.

**L'importance de la sous-traitance** : le Groupe BioAlliance Pharma concentre son activité et ses ressources humaines sur son savoir-faire de développement, d'enregistrement et de commercialisation de médicaments innovants. A ce titre, il organise une sous-traitance scientifique, de production et de différents services supports tels que l'informatique, l'accueil, le nettoyage et la maintenance.

### 3.1.10.2. Informations "environnementales" (Article R. 225-105)

La Société et le Groupe ont une attitude responsable et citoyenne qui vise à minimiser les impacts de l'activité potentiellement négatifs sur l'environnement.

La Société respecte les grands principes destinés à garantir la protection de la santé et de l'environnement.

La fabrication des produits étant sous-traitée, le Groupe ne dispose pas de site industriel mais possède des laboratoires de recherche et développement au sein desquels ont été mises en place des mesures de confinement et de protection des travailleurs exposés aux agents biologiques et chimiques. Par ailleurs, les procédures d'élimination des déchets toxiques et contaminants sont conformes à la réglementation.

Le Groupe s'est assuré de la mise en conformité de ses pratiques avec le règlement européen REACH (Registration, Evaluation, Autorisation and Restriction of Chemicals Regulation). En tant qu'utilisateur de substances chimiques, BioAlliance Pharma :

- respecte les conditions de sécurité édictées dans les Fiches de Données de Sécurité (FDS) fournies par les fabricants et établit ses propres FDS pour les produits développés en interne ;
- fait part à ses fournisseurs d'éventuelles informations sur la dangerosité des produits ;
- s'assure que son utilisation est bien celle prévue par le fournisseur ;
- s'assure auprès de ses principaux fournisseurs de substances chimiques qu'ils se conforment à REACH.

## ANNEXE 1 AU RAPPORT DE GESTION

### RÉSULTAT ET AUTRES ÉLÉMENTS CARACTÉRISTIQUES DE LA SOCIÉTÉ AU COURS DES CINQ DERNIERS EXERCICES

(Article R.225-102 al 2 du Code de commerce)

	31/12/2004	31/12/2005	31/12/2006	31/12/2007	31/12/2008
Capital social	747 089	2 073 498	2 169 086	3 115 473	3 224 208
Nombre d'actions ordinaires	747 089	8 293 991	8 676 343	12 461 894	12 896 834
Nombre d'actions à dividende prioritaire	-	-			
Nombre maximum d'actions à créer	-	-			
- par conversion d'obligations					
- par droit de souscription					
<b>Opérations et résultat</b>					
Chiffre d'affaires (H.T.)	60 791	211 833	826 676	1 153 066	1 084 063
Résultat avant impôt, participation, dotations aux amortissements et provisions	(2 889 357)	(10 247 651)	(11 108 911)	(16 385 584)	(15 217 550)
Impôts sur les bénéfices	525 903	241 375	359 968	1 085 083	2 253 575
Participation des salariés	-	-			
Résultat après impôt, participation, dotations aux amortissements et provisions	(2 825 386)	(7 705 221)	(11 022 461)	(15 721 589)	(14 560 997)
Résultat distribué	-	-			
<b>Résultat par action</b>					
Résultat après impôt, participation, avant dotations aux amortissements et provisions	(3,16)	(1,21)	(1,24)	(1,23)	(1,01)
Résultat après impôt, participation, dotations aux amortissements et provisions	(3,78)	(0,93)	(1,27)	(1,26)	(1,13)
Dividende attribué					
Personnel					
Effectif moyen des salariés	38	45	47	53	75
Montant de la masse salariale	945 680	1 971 463	2 978 149	3 275 570	4 788 434
Montant des sommes versées en avantages sociaux [Sécu. Soc. Œuvres]	190 107	895 273	1 362 762	1 492 593	2 384 799



## ANNEXE 2 AU RAPPORT DE GESTION

### TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DÉLÉGATIONS EN COURS DE VALIDITÉ ACCORDÉES PAR L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE AU DIRECTOIRE

(Article L.225-100 du Code de commerce)

Exercice clos le 31 décembre 2008

(en euros)	Date de l'AGE	Date d'expiration de la délégation	Montant maximum autorisé	Augmentation(s) réalisée(s) les années précédentes	Augmentation(s) réalisée(s) au cours de l'exercice	Montant résiduel au jour de l'établissement du présent tableau
Programme de rachat d'actions	29/04/2008 Réso. 18	18 mois (10/09)	10 % du capital	-	Voir le rapport de gestion	
Autorisation d'augmenter le capital - soit toutes valeurs mobilières confondues, avec maintien du DPS, - soit par incorporation de réserves, bénéfices ou primes (renouvellement des réso. 2 et 6 du 18/11/2005)	24/04/2007 Réso. 11	26 mois (06/09)	3 000 000 €	Aucune	Aucune	3 000 000 €
Autorisation d'augmenter le capital toutes valeurs mobilières confondues, avec suppression du DPS (renouvellement de la réso. 3 du 18/11/2005)	24/04/2007 Réso. 12	26 mois (06/09)	1 800 000 €* du capital	Aucune	Aucune	1 800 000 €
Autorisation d'augmenter le capital en vue de rémunérer des apports en nature	24/04/2007 Réso. 14	26 mois (06/09)	10 % du capital	Aucune	Aucune	10 % du capital
Autorisation d'attribuer des actions gratuites (260 000 actions)	29/04/08 Réso. 20	12 mois (04/09)	2 % du capital	Aucune	Attribution de 148 500 droits à actions gratuites	111 500 actions gratuites
Autorisation d'émettre des BSA (CS + C. scientifique) (150 000 bons donnant droit chacun à 1 action)	29/04/08 Réso. 21	18 mois (10/09)	1,19 % du capital	Aucune	Attribution de 54 000 BSA Aucun exercice	96 000 BSA

\* Etant précisé que le montant de cette augmentation de capital émis en vertu de la 12<sup>e</sup> résolution viendrait s'imputer sur le plafond de la 11<sup>e</sup> résolution de l'assemblée générale du 24 avril 2007.

## 3.2. TRÉSORERIE ET FINANCEMENT

Cette section est à lire en relation avec les chiffres présentés au chapitre 4 du présent document de référence et en particulier, avec le tableau des Flux de Trésorerie et le tableau des Capitaux Propres.

### 3.2.1. Profil financier du Groupe

Le modèle économique choisi par le Groupe BioAlliance Pharma est celui d'un laboratoire pharmaceutique disposant de produits commercialisés sur des marchés où la prescription est initiée par des spécialistes à l'hôpital.

Sur ces marchés de niche en Europe, le Groupe entend lancer directement des produits innovants répondant à des besoins non satisfaits, dans certains cas avec un statut de médicament orphelin.

Pour d'autres produits, ou des territoires particuliers (Japon, Etats-Unis), la Société a pour objectif de trouver des partenaires dans le but de concéder des licences d'exploitation. En fonction du stade d'avancement des produits, le partenaire choisi pourrait concourir au développement des essais cliniques, en particulier de leurs phases tardives, et ainsi limiter les coûts de développement pour BioAlliance Pharma. Cette stratégie est particulièrement pertinente pour certaines Nouvelles Entités qui nécessiteront des essais longs et coûteux. D'autre part, la Société pourrait ponctuellement envisager de s'associer à des partenaires pour l'obtention des autorisations nécessaires à la commercialisation d'un produit donné. Dans le cadre de telles alliances stratégiques, la Société estime que ses principales sources de revenus, en fonction du stade d'avancement de ses produits, pourraient être constituées de redevances forfaitaires initiales, d'acomptes sur redevances, de remboursements de dépenses de recherche et développement, de paiements de redevances et des produits de la vente des médicaments qui auraient obtenu l'AMM.

Ces différents paramètres permettent au Groupe d'envisager à terme une rentabilité élevée permettant de générer des flux positifs de trésorerie à même de financer les dépenses de développement de nouveaux produits, issus du portefeuille de la société ou acquis auprès de sociétés tierces.

2008 a été la première année pleine de commercialisation du Loramyc® en France, avec des ventes atteignant le million d'euros. L'essentiel des recettes de la Société a toutefois été constitué par les revenus provenant des accords de licence signés pour Loramyc® depuis 2007. BioAlliance Pharma a ainsi encaissé sur 2008 un montant de 4,5 millions d'euros liés à l'obtention des AMM du produit en Allemagne et au Royaume-Uni dans le cadre de son accord européen, ainsi qu'un montant de 2,5 millions de dollars [1,5 million d'euros] à la signature des accords de licence avec

Handok en Corée et NovaMed en Chine. Ces recettes ont contribué au financement des dépenses de recherche et développement qui sont le premier poste de dépense du Groupe, condition essentielle pour construire le portefeuille de produit qui pourra générer les revenus futurs.

Afin d'augmenter sa capacité à mener des produits jusqu'au marché, la Société a acquis en 2008, pour un montant total de 2,9 millions d'euros, les droits de commercialisation européen des deux produits complémentaires, ondansétron Oral Spray et ondansétron RapidFilm™, indiqués dans le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie.

#### 3.2.1.1. Dépenses de recherche et développement

Depuis 2005, les dépenses de recherche et développement ont fortement augmenté, reflétant l'avancée des programmes cliniques et le développement de nouveaux projets, comme l'illustre le tableau cidessous :

Dépenses de R&D	en milliers d'euros
2005	4 557
2006	7 012
2007	11 865
2008	13 073

Le coût des essais cliniques constitue le facteur déterminant des frais de recherche et développement.

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 de la Société 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.

Pour certains de ses programmes en développement comme irinotecan Transdrug® et antiintégrase, qui requièrent des effectifs importants dans les essais clinique, la Société prévoit de conclure des accords précoces de co-développement permettant la prise en charge des coûts par un partenaire.

### 3.2.1.2. Besoin en fonds de roulement (BFR)

Depuis l'exercice 2007, la Société étale la reconnaissance en résultat des paiements reçus à la signature des accords de licence du produit Loramyc®. Le montant non rapporté au résultat au 31 décembre 2008 s'élève à 6 485 milliers d'euros, contre 9 629 à la clôture précédente. Ces montants ont fortement impacté le BFR consolidé du Groupe qui ressort négatif à hauteur de 5 967 milliers d'euros au 31 décembre 2008, contre un montant négatif de 9 797 milliers d'euros au 31 décembre 2007. Les nouveaux accords de licence que la Société sera amenée à signer sur ses produits au cours des prochaines années influenceront l'évolution du BFR de la même manière, mais ce dernier sera également impacté par le développement des ventes et le Groupe mettra en place un contrôle vigilant des stocks et des créances clients.

### 3.2.1.3. Investissements

La Société 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 de BioAlliance Pharma 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 2008, le total des immobilisations corporelles représentait une valeur nette de 2 077 milliers d'euros, contre 614 milliers d'euros au 31 décembre 2007, cette augmentation étant essentiellement liée aux aménagements du nouveau siège européen du Groupe à Paris 15<sup>e</sup>.

Afin d'éviter une immobilisation trop importante de ses ressources financières, la Société privilégie la location, notamment pour les locaux de son siège social et de son laboratoire, ainsi que pour les véhicules utilisés par sa force de ventes. En conséquence, il n'est actuellement pas prévu d'investissement industriel lourd donnant lieu à des immobilisations.

### 3.2.2. Financements

Depuis la création de la Société, la croissance de BioAlliance Pharma a été financée par des levées de fonds souscrites par des investisseurs financiers et des personnes physiques. A compter de l'exercice 2006, la Société a bénéficié de l'exercice de bons de souscription d'actions et de bons de souscription de créateur d'entreprise émis précédemment (1,4 million d'euros exercés en 2006). Etant donnée l'ampleur et la croissance des dépenses de recherche et développement, le crédit d'impôt-recherche constitue également une source importante de financement. La Société bénéficie en outre de subventions et d'avances publiques.

### 3.2.2.1. Levées de fonds – Apports en capitaux propres

Le tableau ci-dessous récapitule l'historique des augmentations de capital effectuées par la Société pour un montant total de 104,6 millions d'euros. Trois levées de fonds privées ont eu lieu en 1999, 2000 et 2003-2004, apportant à la Société 27 millions d'euros. La Société s'est introduite en bourse en décembre 2005 sur le compartiment C du marché Euronext Paris, levant à cette occasion 30 millions d'euros. Enfin, au travers d'un placement privé réservé à des investisseurs qualifiés en août 2007, la Société a reçu un montant complémentaire de 40 millions d'euros. A ces opérations s'ajoutent les augmentations de capital dont bénéficie la Société au travers de la conversion de bons émis.

#### Fonds souscrits (en millions d'euros)

30 juin 1998	0,1
30 juin 1999	1,1
30 juin 2000	7,4
30 juin 2001	0,2
30 juin 2002	0,0
30 juin 2003	2,7
30 juin 2004	5,2
31 décembre 2004 (6 mois)	4,0
31 décembre 2005	37,3
31 décembre 2006	1,4
31 décembre 2007	44,1
31 décembre 2008	1,1
<b>Montant cumulé</b>	<b>104,6</b>

Les apports en numéraires des actionnaires existants ou nouveaux ont jusqu'à présent constitué le financement privilégié de la Société, toutefois cette dernière n'exclut pas dans le futur de recourir à d'autres types de financement, notamment des emprunts, en fonction de besoins particuliers et à la condition qu'ils présentent un avantage compétitif et optimisé.

### 3.2.2.2. 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, même si son effet est différé en période déficitaire (le montant non imputé sur l'impôt est remboursé au bout de trois ans).

Entre 1999 et 2008, le montant total déclaré au titre du CIR s'élève à 6 540 milliers d'euros. Au 31 décembre 2008, les remboursements déjà effectués par l'Etat se montaient à 1 913 milliers d'euros et la créance sur l'Etat totalisait 4 627 milliers d'euros, se décomposant comme suit :

En milliers d'euros	2004	2005	2006	2007	2008	TOTAL
CIR déclaré	468	460	337	1 108	2 254	4 627

La réforme du CIR introduite dans la Loi de Finances 2008, supprimant la part en accroissement et augmentant la part en volume de 10 % à 30 % de la base de dépenses éligibles, permettra à la Société un bénéfice accru de ce mécanisme de crédit d'impôt.

Par ailleurs, la Loi de Finance Rectificative pour 2008 permet aux entreprises de demander le remboursement immédiat de leur créance de CIR au titre des exercices 2005 à 2008. En conséquence, BioAlliance Pharma prévoit de recevoir en 2009 un total de 4,6 millions d'euros, incluant le CIR 2004 dont le remboursement a été demandé en 2008.

### 3.2.2.3. Subventions

Afin d'optimiser et de diversifier ses sources de financement, la Société a également recours à des subventions depuis l'année 1999. Il s'agit, soit de subventions définitivement acquises versées par divers organismes français ou européens, soit d'avances remboursables versées majoritairement par Oséo Anvar. 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.

Entre 1999 et 2008, le montant des subventions et avances remboursables obtenues par la Société se décomposait comme suit :

En milliers d'euros	Total obtenu	Total versé	Total remboursé
Subventions	1 558	765	/
Avances remboursables	813	763	413

Afin de financer le développement de ses projets les plus risquées (BA015 AMEP™ et BA016 Zyxine), la Société a réuni un consortium regroupant deux autres entreprises innovantes (Oroxcell et Xentech) et des centres académiques d'excellence (l'Ecole Normale Supérieure de Cachan et l'Institut Gustave Roussy de Cancérologie). Le 16 mars 2009, ce consortium a obtenu une aide de 9,9 millions d'euros de la part d'OSEO, dont 6,4 millions d'euros pour BioAlliance Pharma. Cette aide sera versée sur 5 ans sous forme de subventions et d'avances remboursables.

## CHAPITRE 4 ÉTATS FINANCIERS

<b>4.1. COMPTES CONSOLIDÉS DU GROUPE</b>	69
NOTE 1 : ÉVÉNEMENTS ET TRANSACTIONS SIGNIFICATIFS	74
NOTE 2 : PRINCIPES, RÈGLES ET MÉTHODES COMPTABLES	76
NOTE 3 : IMMOBILISATIONS INCORPORELLES	81
NOTE 4 : IMMOBILISATIONS CORPORELLES	82
NOTE 5 : AUTRES ACTIFS	82
NOTE 6 : CAPITAUX PROPRES	84
NOTE 7 : PASSIFS NON COURANTS	86
NOTE 8 : PASSIFS COURANTS	87
NOTE 9 : PRODUITS ET CHARGES OPÉRATIONNELS	87
NOTE 10 : AUTRES PRODUITS FINANCIERS	88
NOTE 11 : IMPÔT DIFFÉRÉ	88
NOTE 12 : RÉSULTAT PAR ACTION	88
NOTE 13 : ENGAGEMENTS HORS BILAN	89
NOTE 14 : BILAN DES BSA/BCE/SO AU 31 DÉCEMBRE 2008	90
NOTE 15 : RÉMUNÉRATIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX	92
NOTE 16 : PARTIES LIÉES	93
<b>4.2. COMPTES SOCIAUX DE BIOALLIANCE PHARMA SA</b>	94
1. Principes et méthodes comptables	98
2. Faits significatifs survenus au cours de l'exercice	99
3. Notes sur le bilan	101
4. Notes sur le résultat	103
5. Engagements hors bilan	104
6. Autres informations financières	109
<b>4.3. AUTRES INFORMATIONS FINANCIÈRES</b>	118
<b>4.4. CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES</b>	118
4.4.1. Identification et honoraires	118
4.4.2. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	120
4.4.3. Rapport général des commissaires aux comptes sur les comptes annuels	121
4.4.4. Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées de l'exercice clos le 31 décembre 2008	122
<b>4.5. RAPPORT FINANCIER ANNUEL</b>	123

# CHAPITRE 4

## ÉTATS FINANCIERS

### 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 présent document de référence :

- les comptes consolidés, les comptes sociaux et les rapports correspondants figurant aux pages 68 à 114 du document de référence de l'exercice 2007 enregistré par l'AMF en date du 11 avril 2008 sous le numéro R.08-021.
- les comptes consolidés, les comptes sociaux et les rapports correspondants figurant aux pages 93 à 139 du document de référence de l'exercice 2006 enregistré par l'AMF en date du 6 avril 2007 sous le numéro R.07-031. Il est rappelé que l'exercice 2006 était le premier exercice où la Société a eu l'obligation de présenter des comptes consolidés en normes comptables internationales (IFRS).

Les parties non incluses dans ces documents sont soit sans objet pour l'investisseur, soit traitées dans une autre partie du document de référence.

### Informations financières pro forma

Non applicable.

## 4.1. COMPTES CONSOLIDÉS DU GROUPE

Comptes consolidés de l'exercice clos au 31 décembre 2008

### BILAN CONSOLIDÉ

ACTIF (en euros)	31/12/2008	31/12/2007	Note
<b>Actifs non courants</b>			
Immobilisations incorporelles	89 177	119 525	3
Immobilisations corporelles	2 077 399	614 170	4
Immobilisations financières	235 355	294 984	5
Autres actifs non courants	-	1 904 835	5
<b>Total des actifs non courants</b>	<b>2 401 931</b>	<b>2 933 514</b>	
<b>Actifs courants</b>			
Stocks et en cours	25 546	211 529	5
Clients et comptes rattachés	673 932	455 447	5
Autres créances	7 574 972	3 673 388	5
Valeurs mobilières de placement	31 200 514	56 210 656	5
Disponibilités	490 490	52 275	
<b>Total des actifs courants</b>	<b>39 965 454</b>	<b>60 603 295</b>	
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>42 367 385</b>	<b>63 536 808</b>	
<b>PASSIF (en euros)</b>			
<b>Capitaux propres (part du groupe)</b>			
Capital social	3 224 209	3 115 474	6
Moins : actions détenues en propre	(155 723)	(108 223)	6
Primes	97 944 440	96 985 385	
Réserves	(52 427 121)	(35 253 366)	
Intérêts minoritaires	-	-	
Résultat	(21 366 072)	(18 248 871)	
<b>Total des capitaux propres</b>	<b>27 219 733</b>	<b>46 490 398</b>	
<b>Passifs non courants</b>			
Provisions	556 134	646 585	7
Autres dettes	350 000	350 000	7
<b>Total des passifs non courants</b>	<b>906 134</b>	<b>996 585</b>	
<b>Passifs courants</b>			
Emprunts et dettes financières à court terme	11 689	21 497	
Fournisseurs et comptes rattachés	5 045 813	4 918 842	8
Autres passifs	9 184 016	11 109 486	8
<b>Total des passifs courants</b>	<b>14 241 518</b>	<b>16 049 825</b>	
<b>TOTAL PASSIF</b>	<b>42 367 385</b>	<b>63 536 808</b>	

## COMPTE DE RÉSULTAT (en euros)

	Exercice clos le 31/12/2008	Exercice clos le 31/12/2007	Note
Chiffre d'affaires	8 173 943	3 529 333	9
Autres produits de l'activité	0	(8 016)	9
Achats consommés	(314 142)	52 302	
Charges de personnel	(9 641 939)	(7 057 795)	9
Charges externes	(19 295 258)	(14 431 649)	9
Impôts et taxes	(888 782)	(388 132)	
Dotations nettes aux amortissements	(402 268)	(188 140)	
Dotations nettes aux provisions	164 827	(516 957)	9
Autres produits d'exploitation	2 259 010	1 613 198	9
Autres charges d'exploitation	(3 247 876)	(2 168 739)	9
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>(23 192 485)</b>	<b>(19 564 594)</b>	
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	1 807 279	1 329 770	
Produits financiers	137 699		10
Charges financières	(117 411)	(12 922)	
<b>Résultat courant avant impôt</b>	<b>(21 364 918)</b>	<b>(18 247 746)</b>	
Charges d'impôt	(1 154)	(1 125)	11
<b>Résultat net</b>	<b>(21 366 072)</b>	<b>(18 248 871)</b>	
Part du groupe	(21 366 072)	(18 248 871)	
Part des minoritaires			
Résultat par action	(1,66)	(1,46)	12
Résultat dilué par action	(1,66)	(1,46)	12



## TABLEAU DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES CONSOLIDÉS

(en euros)	Capital	Réserves liées au capital	Actions propres	Réserves de conversion	Réserves et résultats consolidés	Total part du groupe	Mino-ritaires	TOTAL
<b>Capitaux propres au 31/12/2006</b>	<b>2 169 086</b>	<b>53 831 900</b>	-	-	<b>(37 026 739)</b>	<b>18 974 247</b>	-	<b>18 974 247</b>
Résultat exercice					(8 760 892)	(8 760 892)		(8 760 892)
Augmentation de capital	153 033	5 977 083				6 130 116		6 130 116
Paiements fondés sur des actions					872 738	872 738		872 738
Actions propres			(122 693)		(708)	(123 401)		(123 401)
Dividendes						-		-
<b>Capitaux propres au 30/06/2007</b>	<b>2 322 119</b>	<b>59 808 983</b>	<b>(122 693)</b>	-	<b>(44 915 601)</b>	<b>17 092 808</b>	-	<b>17 092 808</b>
Résultat exercice					(9 487 979)	(9 487 979)		(9 487 979)
Augmentation de capital	793 355	37 176 404				37 969 759		37 969 759
Paiements fondés sur des actions					921 780	921 780		921 780
Actions propres			14 470		- 20 440	(5 970)		(5 970)
Dividendes						-		-
<b>Capitaux propres au 31/12/2007</b>	<b>3 115 474</b>	<b>96 985 387</b>	<b>(108 223)</b>	-	<b>(53 502 240)</b>	<b>46 490 398</b>	-	<b>46 490 398</b>
Résultat exercice					(7 923 859)	(7 923 859)		(7 923 859)
Augmentation de capital	108 735	959 054				1 067 789		1 067 789
Paiements fondés sur des actions					640 577	640 577		640 577
Actions propres			12 408		(54 878)	(42 470)		(42 470)
Réserves de conversion				(1 093)		(1 093)		(1 093)
Dividendes						-		-
<b>Capitaux propres au 30/06/2008</b>	<b>3 224 209</b>	<b>97 944 441</b>	<b>(95 815)</b>	<b>(1 093)</b>	<b>(60 840 400)</b>	<b>40 231 342</b>	-	<b>40 231 342</b>
Résultat exercice					(13 442 213)	(13 442 213)		(13 442 213)
Augmentation de capital						-		-
Paiements fondés sur des actions					589 282	589 282		589 282
Actions propres			(59 908)		(100 295)	(160 203)		(160 203)
Réserves de conversion				1 525		1 525		1 525
Dividendes						-		-
<b>Capitaux propres au 31/12/2008</b>	<b>3 224 209</b>	<b>97 944 441</b>	<b>(155 723)</b>	<b>432</b>	<b>(73 793 626)</b>	<b>27 219 733</b>	-	<b>27 219 733</b>

## TABLEAU DE FLUX DE TRÉSORERIE NETTE CONSOLIDÉ

	31/12/2008	31/12/2007
<b>Résultat net consolidé</b>	<b>(21 366 072)</b>	<b>(18 248 871)</b>
+/- Dotations nettes aux amortissements et provisions (à l'exclusion de celles liées à l'actif circulant)	330 585	669 048
-/+ Gains et pertes latents liés aux variations de juste valeur	646	32 287
+/- Charges et produits calculés liés aux stock-options et assimilés	1 229 859	1 794 518
-/+ Autres produits et charges calculés	(2 297 575)	(1 426 655)
-/+ Plus et moins-values de cession	3 206	21 147
-/+ 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>(22 099 352)</b>	<b>(17 158 526)</b>
+ Coût de l'endettement financier net	(1 827 566)	(573 234)
+/- Charge d'impôt (y compris impôts différés)		
<b>Capacité d'autofinancement avant coût de l'endettement financier net et impôt</b>	<b>(23 926 918)</b>	<b>(17 731 760)</b>
- Impôts versés		
+/- Variation du B.F.R. lié à l'activité (y compris dette liée aux avantages au personnel) <sup>(2)</sup>	(3 782 612)	11 183 071
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE GÉNÉRÉ PAR L'ACTIVITÉ</b>	<b>(27 709 530)</b>	<b>(6 548 689)</b>
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations corporelles et incorporelles	(1 857 121)	(418 293)
+ Encaissements liés aux cessions d'immobilisations corporelles et incorporelles		1
- Décaissements liés aux acquisitions d'immobilisations financières (titres non consolidés)	(41 383)	(121 589)
+ Encaissements liés aux cessions d'immobilisations financières (titres non consolidés)	47 691	
+/- 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 TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS D'INVESTISSEMENT</b>	<b>(1 850 813)</b>	<b>(539 881)</b>
+ Sommes reçues des actionnaires lors d'augmentations de capital		
Versées par les actionnaires de la société mère	1 067 790	44 099 875
Versées par les minoritaires des sociétés intégrées		
+ Sommes reçues lors de l'exercice des stock-options		
-/+ Rachats et reventes d'actions propres	(202 674)	(129 370)
- 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		
- Remboursements d'emprunts (y compris contrats de location financement)		
- Intérêts financiers nets versés (y compris contrats de location financement)	1 827 566	573 234
+/- Autres flux liés aux opérations de financement <sup>(1)</sup>	2 302 674	1 225 977
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS DE FINANCEMENT</b>	<b>4 995 356</b>	<b>45 769 716</b>
+/- Incidence des variations des cours des devises	432	
<b>VARIATION DE LA TRÉSORERIE NETTE</b>	<b>(24 564 554)</b>	<b>38 681 146</b>
Trésorerie initiale	56 255 558	17 574 412
<b>TRÉSORERIE FINALE</b>	<b>31 691 004</b>	<b>56 255 558</b>

(1) voir annexe note 9.5

(2) dont dotation IDR de 47 575 euros

<b>BFR</b>	<b>31/12/2008</b>	<b>31/12/2007</b>	<b>Variation</b>
Stocks	25 546	211 528	(185 982)
Clients	673 932	455 447	218 485
Autres créances	7 574 972	5 578 222	1 996 750
<b>Sous-total</b>	<b>8 274 450</b>	<b>6 245 197</b>	<b>2 029 253</b>
Dettes financières	11 689	14 124	(2 435)
Fournisseurs	5 045 813	4 918 842	126 971
Autres dettes	9 184 016	11 109 486	(1 925 470)
<b>Sous-total</b>	<b>14 241 518</b>	<b>16 042 452</b>	<b>(1 800 934)</b>
<b>Besoin en fond de roulement</b>	<b>(5 967 068)</b>	<b>(9 797 255)</b>	<b>3 830 187</b>

### NOTE 1 : ÉVÉNEMENTS ET TRANSACTIONS SIGNIFICATIFS

BioAlliance Pharma SA est une "specialty pharma" dédiée aux infections opportunistes, cancer et SIDA qui développe et commercialise des produits innovants répondant aux enjeux de résistance médicamenteuse.

#### 1.1. INFORMATION CONCERNANT L'ACTIVITÉ DE L'EXERCICE

##### • Déploiement commercial du Loramyc® en France

En 2008, le Groupe a poursuivi le lancement de son premier produit Loramyc® indiqué dans la candidose oropharyngée du patient immunodéprimé, avec l'équipe d'attachés scientifiques de sa filiale Laboratoires BioAlliance Pharma. Depuis son lancement en septembre 2007, près de 19 000<sup>(1)</sup> patients ont été traités avec le Loramyc® en France, dépassant ainsi largement l'objectif fixé des 16 000 patients, et générant un chiffre d'affaires de près d'un million d'euros. Ce résultat a été obtenu grâce au soutien des experts, aux recommandations officielles ainsi qu'au travail effectué par BioAlliance Pharma autour de la candidose oropharyngée.

##### • Obtention des premières Autorisations de Mise sur le Marché pour Loramyc® et déploiement commercial en Europe

A la suite de la conclusion de la procédure européenne de reconnaissance mutuelle fin 2007, BioAlliance Pharma a obtenu en 2008 les Autorisations de Mise sur le Marché pour Loramyc® dans 10 pays européens : Royaume-Uni, Allemagne, Danemark, Finlande, Suède, Belgique, Luxembourg, Pays-Bas, Espagne, Norvège. Ces autorisations, données par les autorités réglementaires de chaque pays, ont permis à la filiale en joint-venture SpeBio de lancer le produit mi-2008 dans deux pays européens majeurs, le Royaume-Uni et l'Allemagne, ainsi qu'au Danemark. Dans les autres pays européens, les négociations de prix et remboursement se sont poursuivies localement. L'obtention des Autorisations de Mise sur le Marché au Royaume-Uni et en Allemagne a entraîné un versement de 4,5 millions d'euros par la filiale SpeBio.

##### • Signature de deux accords de licence pour Loramyc® en Asie

Un accord de licence exclusive a été signé le 30 mars 2008 avec la société Handok, spécialisée en oncologie. Cet accord, d'un montant global de 12 millions de dollars assorti de redevances significatives, couvre la Corée, Singapour, la Malaisie et Taïwan. Un montant de 1,5 million de dollars a été reçu à la signature.

La Société a poursuivi sa politique de licence en Asie avec la signature, le 23 juin 2008, d'un accord exclusif pour la Chine avec la société Novamed Pharmaceuticals. Cette société a mis en place un réseau commercial spécialisé en cancérologie et

facilitera ainsi l'entrée du Loramyc® sur un marché émergent très dynamique. L'accord générera potentiellement 4,5 millions de dollars constitués d'un paiement à la signature d'un million de dollars reçu début juillet suivi de paiements d'étapes. Des redevances élevées en relation avec le stade d'avancement du produit sont également fixées.

##### • Poursuite des développements cliniques

##### - Dossier d'enregistrement du Loramyc® en cours de préparation pour les États-Unis :

La Société annonçait en avril 2008 les résultats préliminaires positifs de l'étude pivot de phase III américaine pour le Loramyc® (miconazole Lauriad®) et a poursuivi activement la préparation des rapports finaux destinés au dossier d'enregistrement aux États-Unis.

##### - Essai aciclovir Lauriad® de phase III dans l'herpès labial récurrent :

La Société a poursuivi comme prévu le recrutement des patients de son essai international en phase III.

##### - Essai doxorubicine Transdrug® de phase II/III dans le cancer primitif du foie :

Au cours du premier semestre 2008, la Société a poursuivi le recrutement des patients dans son essai international de phase II. Comme prévu dans le protocole, des Comités indépendants de sécurité (Drug Safety Monitoring Board) et de pilotage (Steering Committee) ont suivi en continu le déroulement de cet essai. Le 16 juillet, la Société annonçait la suspension de son essai de phase II sur doxorubicine Transdrug®, car les comités indépendants de pilotage et de sécurité en place ont constaté, au vu de résultats préliminaires, un bénéfice clinique mais des intolérances pulmonaires aiguës en fréquence et en gravité plus élevées qu'attendues. Ils ont recommandé la suspension de l'essai compte tenu de l'incidence de ce type d'effet. La recherche de facteurs prédictifs de la survenue de ces atteintes respiratoires aiguës est en cours. Les Comités indépendants de pilotage et de sécurité évalueront soigneusement les résultats de cette recherche destinée à essayer de prédire ces événements, de les prévenir ou d'en limiter les conséquences médicales. Au 31/12/08, les évaluations sont en cours et se poursuivent.

##### - Autres développements prometteurs en cours :

La société prévoit d'accélérer le passage en clinique de produits issus de son portefeuille et a ainsi continué à investir sur plusieurs candidats :

- L'AMEP™, produit de biothérapie destiné au mélanome invasif.

Des résultats permettant une administration par voie générale intramusculaire ont été présentés en mai 2008 ;

(1) Un patient correspond à une boîte vendue - Source GERS 2007-2008

- l'irinotecan Transdrug® conçu pour une voie d'administration orale originale dans le cancer colorectal ;
- le fentanyl Lauriad® prévu pour la douleur chronique sévère ;
- la clonidine Lauriad® prévue pour la mucite ;
- le corticoïde Lauriad® prévue pour l'inflammation érosive de la muqueuse.

• **Prise de licence européenne de deux produits complémentaires dans les soins de support en oncologie**

Au cours de l'exercice 2008, la société a complété son portefeuille de produits avec la prise de licence pour l'Europe de deux produits à base d'ondansétron, principe actif indiqué dans la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie.

En mai 2008, BioAlliance Pharma a ainsi acquis les droits de l'ondansétron OS (Oral Spray) de la société NovaDel Pharma Inc pour un montant de 3 millions de dollars (équivalent à 1,9 millions d'euros). Ce produit pourrait être le premier antiémétique disponible en Europe sous la forme d'une solution innovante pour pulvérisation buccale. Strativa, la branche spécialisée de Par Pharmaceutical, est co-responsable avec NovaDel du développement clinique du produit aux Etats-Unis et conduit les études de bioéquivalence chez l'homme vis-à-vis du comprimé d'ondansétron. BioAlliance Pharma utilisera leur dossier d'enregistrement américain pour l'enregistrement du produit en Europe. Des paiements complémentaires pouvant atteindre 24 millions de dollars sont prévus dans le cadre du contrat (5 millions lors de l'enregistrement puis des paiements d'étape de 19 millions liés aux ventes du produit) ainsi que des redevances sur le chiffre d'affaires.

Avec la même logique de répondre aux besoins des patients, la société a acquis au mois d'août 2008 les droits de commercialisation en Europe de la formulation film fin d'ondansétron de la société APR/Labtec, leader de la technologie film fin oral nommée RapidFilm™, pour un montant de 1 million d'euros. A partir des résultats d'une étude récente de bioéquivalence, BioAlliance Pharma préparera l'enregistrement en Europe. Des paiements complémentaires pouvant atteindre 5 millions d'euros sont prévus (1,25 million à l'enregistrement et un maximum de 3,75 millions de paiements d'étape en fonction des ventes) ainsi que des redevances sur le chiffre d'affaires.

Ces deux produits complémentaires, proches de l'enregistrement, permettent à BioAlliance Pharma de compléter son offre dans les soins de support en oncologie.

• **Plan de réorganisation**

Au mois de décembre 2008, BioAlliance Pharma a mis en œuvre un ensemble de mesures visant à réduire ses charges d'exploitation. Ce projet de réorganisation prévoit une économie d'environ 4 millions d'euros sur 2009 et a conduit notamment à la

suppression de 9 postes du siège social, soit près de 12 % des effectifs. L'ensemble des coûts de licenciement est comptabilisé en dettes au 31 décembre 2008.

• **Assignment de la société Eurofins**

En octobre 2008, BioAlliance Pharma a été avisée d'une assignation déposée par la société Eurofins Pharma US Holding Inc. et l'une de ses filiales Viralliance Inc. ("Eurofins") contre la société BioAlliance Pharma et l'un de ses dirigeants dans l'état du Delaware (USA). L'assignation concerne l'exploitation de la propriété intellectuelle liée à la technologie de phénotypage appelé Phénoscript®, test de mesure de résistance du VIH, que BioAlliance Pharma avait développé avant 2005 en collaboration avec l'INSERM et l'Institut Pasteur. Fin 2005, BioAlliance Pharma avait cédé tous ses droits de propriété intellectuelle et de licence à la société Eurofins, pour un développement commercial optimal à l'international.

La société Eurofins prétend que la valeur des actifs cédés serait compromise par les droits d'une société tierce, lesquels auraient préexisté à la cession et lui auraient été cachés et qu'une nouvelle invention développée par BioAlliance Pharma ne lui aurait pas été proposée. A ce titre, la société Eurofins a demandé la résiliation du contrat lié à la cession accompagnée de dommages et intérêts. La société BioAlliance Pharma conteste totalement le fond de ces allégations et a aussitôt introduit une demande de dessaisissement de la juridiction américaine. Aucune provision n'a été constituée dans les comptes du Groupe.

Par ailleurs, considérant qu'Eurofins n'avait pas rempli ses obligations contractuelles, BioAlliance Pharma a assigné Eurofins à Paris en janvier 2009 pour non développement de la technologie de phénotypage et préjudice d'image et a demandé à ce titre des dommages et intérêts significatifs.

• **Nouveau Siège Social**

Fin février 2008, BioAlliance Pharma a emménagé dans son nouveau Siège Européen situé au 49, boulevard du Général Martial Valin, Paris 15<sup>e</sup>. Un contrat de bail a été signé en novembre 2007 et des travaux d'aménagement ont été entrepris. Le changement de Siège Social a été entériné le 7 janvier 2008.

• **Contrat de liquidité**

Un contrat de liquidité a été signé le 2 janvier 2007 entre BioAlliance Pharma et CM-CIC Securities pour un montant de 250 000 euros. Son objectif est de favoriser la liquidité des transactions et la régularité des cotations du titre. Le montant de ce contrat a été augmenté de 150 000 euros le 8 octobre 2008.

## 1.2. ÉVÉNEMENTS POSTÉRIEURS À LA CLÔTURE

En date du 27 février 2009, BioAlliance Pharma a repris les droits de commercialisation du Loramyc® en Europe et rompu le contrat de licence exclusif signé en 2007 avec la société SpeBio.

BioAlliance Pharma a assigné SpeBio au tribunal de commerce de Paris pour violation de ses obligations contractuelles et pour obtenir réparation du préjudice lié au retard de commercialisation et de ventes. Courant Février, SpePharm et SpeBio avaient introduit un référé aux Pays-Bas contre BioAlliance Pharma pour demander le maintien des accords entre les deux parties. Au 31 décembre 2008, BioAlliance Pharma estime qu'il n'y a pas de risques, par conséquent, aucune provision n'a été constituée dans les comptes du Groupe.

BioAlliance Pharma va assurer la continuité de la commercialisation du Loramyc® en Europe en direct sur certains pays et au travers des partenaires présents en oncologie pour le reste de l'Europe.

Etant donné l'incertitude concernant la situation de SpeBio et l'issue du litige avec SpePharm, les comptes consolidés au 31 décembre 2008 intègrent les éléments suivants :

- maintien de l'étalement sur 10 ans du paiement de 3 millions d'euros reçu à la signature du contrat SpeBio en 2007 ;
- maintien de la consolidation en intégration proportionnelle de la société SpeBio ;
- en raison du retrait de la licence de commercialisation du Loramyc® et de la perte de revenus futurs, dépréciation à 100 % des créances sur la société SpeBio, non éliminées en consolidation.

## NOTE 2 : PRINCIPES, RÈGLES ET MÉTHODES COMPTABLES

Les états financiers consolidés sont présentés en euros.

La date de clôture des comptes consolidés est fixée au 31 décembre de chaque année. Les comptes individuels incorporés dans les comptes consolidés sont établis à la même date et concernent la même période.

Les comptes consolidés au 31 décembre 2008 ainsi que les notes annexes correspondantes ont été arrêtés par le Directoire de BioAlliance Pharma le 4 mars 2009.

### 2.1. BASE DE PRÉPARATION DES ÉTATS FINANCIERS

Les principes comptables retenus pour la préparation des comptes consolidés de BioAlliance Pharma sont conformes aux normes et interprétations IFRS telles qu'adoptées par l'Union Européenne au 31 décembre 2008 et disponibles sur le site [http://ec.europa.eu/internal\\_market/accounting/ias\\_fr.htm#adopted-commission](http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias_fr.htm#adopted-commission).

Ces principes ne diffèrent pas des normes IFRS telles que publiées par l'IASB dans la mesure où l'application, obligatoire aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2008, des normes et interprétations suivantes non encore endossées par l'Union Européenne, serait sans incidence sur les comptes du Groupe :

- IFRIC 12 Service Concession Arrangements ;
- IFRIC 16 Hedges of a Net Investment in a Foreign Operation.

Les états financiers sont préparés selon la convention du coût historique, à l'exception des actifs financiers évalués à leur juste valeur. L'établissement des états financiers selon les principes IFRS nécessite d'effectuer des estimations et de formuler des hypothèses qui affectent les montants et les informations fournies dans les états financiers. Les résultats réels peuvent s'avérer sensiblement différents de ces estimations en fonction d'hypothèses ou de conditions différentes et le cas échéant, une analyse de sensibilité peut être mise en œuvre si elle présente un caractère significatif. Les postes concernés sont l'estimation des incidences des litiges (voir note 1) et l'évolution des avantages aux salariés correspondants aux paiements par actions (voir note 2.9).

Les méthodes comptables adoptées sont cohérentes avec celles de l'exercice précédent au 31 décembre 2007, à l'exception des changements présentés aux paragraphes ci-dessous.

Les nouveaux principes comptables, appliqués pour l'élaboration des comptes consolidés au 31 décembre 2008 sont détaillés ci-après.

#### Nouveaux textes applicables au 31 décembre 2008

Les nouvelles normes, amendements de normes existantes et interprétations suivantes sont d'application obligatoire pour l'exercice ouvert le 1<sup>er</sup> janvier 2008 :

- IFRIC 11 : IFRS 2 - Group and Treasury share transactions. Publiée en novembre 2006 et d'application obligatoire aux exercices ouverts à compter du 1<sup>er</sup> mars 2007, cette interprétation confirme le traitement à appliquer dans certains cas particuliers d'avantages accordés aux employés des différentes entités d'un groupe. Elle n'a pas trouvé d'application aux états financiers du Groupe ;
- IAS 39 et IFRS 7 – Reclassification of financial assets ;
- IFRIC 14 : IAS 19 – The limit on a defined benefit asset, minimum funding requirements and their interaction.

#### Textes non encore applicables

Le Groupe n'a pas adopté par anticipation les normes et interprétations suivantes, dont l'application n'est obligatoire qu'à compter des exercices ouverts postérieurement au 31 décembre 2008 :

- IFRS 8 – Operating Segments ;
- IAS 23 – Borrowing costs ;
- IAS 1 – Presentation of Financial Statements ;

- IFRS 2 – Vesting conditions and cancellations ;
- IFRIC 13 – Customer loyalty programmes.

Le Groupe mène actuellement des analyses sur les conséquences pratiques de ces textes et leur application dans ses comptes. Le Groupe n'anticipe pas, à ce stade de l'analyse, d'impact significatif sur ses comptes consolidés.

### Options ouvertes par le référentiel comptable international et retenues par BioAlliance Pharma

Certaines normes comptables internationales prévoient des options en matière d'évaluation et de comptabilisation des actifs et passifs. Dans ce cadre notamment, BioAlliance Pharma a choisi d'enregistrer, au titre des avantages postérieurs à l'emploi, les écarts actuariels constatés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2005 selon la méthode du corridor, qui prévoit l'étalement et l'enregistrement en résultat des écarts excédant 10 % du plus haut entre la valeur de l'engagement et la valeur des actifs de couverture sur la durée d'activité résiduelle des personnels composant l'engagement.

## 2.2. PÉRIMÈTRE DE CONSOLIDATION

Le périmètre de consolidation comprend les sociétés suivantes :

- Laboratoires BioAlliance Pharma, société par actions simplifiée, détenue à 100 % par la société BioAlliance Pharma. Laboratoires BioAlliance Pharma est consolidée en intégration globale.
- SpeBio BV, société de droit néerlandais établie à Amsterdam, Pays-Bas, détenue à 50 %, conjointement avec la société SpePharm BV. SpeBio a été constituée le 31 mai 2007 et est consolidée en intégration proportionnelle. Dans le cadre de l'accord signé avec la société SpePharm, il est prévu que cette dernière verse à BioAlliance Pharma un montant maximum de 24,5 millions d'euros, par étapes, en fonction de l'atteinte d'objectifs réglementaires ou de paliers de chiffre d'affaires. Au 31 décembre 2008, 7,5 millions d'euros ont été reçus par BioAlliance Pharma. Ces paiements ont été versés initialement à SpeBio, sous forme de primes d'émission, puis reversés par SpeBio à BioAlliance Pharma sous forme de revenus de licences. Selon les dispositions du droit néerlandais, les versements complémentaires de prime d'émission au capital d'une société n'entraînent aucune modification dans la répartition des droits, les actionnaires étant traités "pari passu" en fonction du nombre d'actions qu'ils détiennent, indépendamment de la valeur de leurs apports. En conséquence de la résiliation de la licence de commercialisation du Loramyc® par BioAlliance Pharma le 27 février 2009, la poursuite de l'activité de SpeBio est devenue incertaine et les associés statueront en 2009 sur le maintien de cette société.
- BioAlliance Pharma Switzerland, société de droit helvétique établie à Genève, Suisse, détenue à 100 % par la société

BioAlliance Pharma. BioAlliance Pharma Switzerland a été constituée le 21 avril 2008 et est consolidée en intégration globale pour la première fois au titre de l'exercice 2008.

Les transactions intragroupes et les soldes sur les opérations entre les sociétés du groupe ont été éliminés.

Les méthodes comptables des filiales ont été alignées sur celles du Groupe.

## 2.3. INFORMATION SECTORIELLE

Le Groupe n'a pas identifié de secteurs d'activités distincts à ce jour. Une étude est en cours dans l'optique de l'application de la norme IFRS 8.

## 2.4. CONVERSION DES DEVICES ÉTRANGÈRES (IAS 21)

### 2.4.1. Etats financiers en devises

Les actifs et passifs dont la monnaie fonctionnelle est différente de l'euro et dont aucune n'exerce ses activités dans une économie hyper inflationniste, sont convertis en euros 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 au niveau des capitaux propres, pour la part du Groupe au poste "Réserves de conversion" et, pour la part revenant aux tiers au poste "Intérêts minoritaires". Lorsqu'une entité étrangère est cédée, ces différences de conversion sont comptabilisées au compte de résultat dans les pertes et profits de cession.

### 2.4.2. 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.

## 2.5. ACTIFS NON COURANTS

### 2.5.1. Immobilisations incorporelles (IAS 38)

#### • Logiciels

Les coûts liés à l'acquisition des licences de logiciels sont inscrits à l'actif sur la base des coûts encourus pour acquérir et pour mettre en service les logiciels concernés.

Les logiciels sont amortis sur une période de douze mois en mode linéaire, ce qui correspond à la durée d'utilité estimée.

- **Brevets**

Les brevets créés par BioAlliance Pharma sont comptabilisés en charges conformément au traitement des frais de recherche.

En application des critères de la norme IAS 38, les brevets acquis à titre onéreux par BioAlliance Pharma sont immobilisés et amortis. La durée d'amortissement généralement retenue par BioAlliance Pharma est de dix ans, ce qui correspond à la durée d'utilité estimée.

- **Frais de recherche et de développement**

Les frais de recherche sont systématiquement comptabilisés en charges.

Les frais de développement sont immobilisés lorsque 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.

- **Accords de licence**

Les accords de licence par lesquels le Groupe acquiert d'un tiers la licence sur les droits de commercialisation d'un produit sur un certain territoire comportent généralement un paiement à la signature, divers paiements complémentaires conditionnés à l'atteinte d'objectifs réglementaires et commerciaux, ainsi que des redevances sur le chiffre d'affaires.

Ces accords de licence concernant en général des produits en cours de développement clinique, les sommes payées à la signature représentent une participation au financement des dépenses de R&D et à ce titre, elles sont comptabilisées en charge en totalité sur l'exercice au cours duquel le contrat a été signé.

### 2.5.2. Immobilisations corporelles (IAS 16)

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

### 2.5.3. Dépréciations d'actifs

Lorsque leur durée d'utilité est définie, les immobilisations incorporelles sont amorties sur leur durée d'utilisation attendue par le Groupe. Lorsque leur durée d'utilité est indéfinie, elles ne sont pas amorties mais soumises à des tests annuels de perte de valeur.

Les immobilisations corporelles font l'objet d'un test de perte de valeur dès l'apparition d'un indice de perte de valeur.

## 2.6. 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 biais du 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 biais du 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, à savoir notamment :

- des SICAV de trésorerie ayant fait l'objet de nantissement ;
- des dépôts et cautionnements correspondant essentiellement aux loyers ;
- et la partie "en espèces" du contrat de liquidités lié au rachat d'actions propres (note 5.1).

Ils comprennent également des autres actifs financiers non courants correspondant aux créances sur Crédit d'Impôt recherche (part à plus d'un an).

Les Actifs financiers courants incluent les créances clients et comptes rattachés, les autres actifs courants et la trésorerie et équivalents de trésorerie :

- les autres actifs courants comprennent les créances correspondant au Crédit d'Impôt recherche (part à moins d'un an) ;
- la trésorerie comprend les liquidités en compte-courants bancaires ;
- les équivalents de trésorerie comprennent des SICAV de trésorerie et fonds communs de placement à faible volatilité et mobilisables à tout moment, ne présentant pas de risque de liquidité.

Ces actifs sont comptabilisés en fonction de leur nature, sur la base des règles suivantes :

- **Les placements détenus jusqu'à leur échéance enregistrés au coût amorti.**

Il n'existe pas à ce jour ce type de placement dans le Groupe.

- **Les actifs à la juste valeur par le résultat**

Les actifs financiers à la juste valeur par le biais du 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*.

Ces actifs financiers sont comptabilisés à leur juste valeur sans déduction des coûts de transaction qui pourraient être encourus lors de leur vente. Les gains et pertes, réalisés ou latents, liés au changement de juste valeur de ces actifs sont inscrits au compte de résultat en *Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie*.

#### • Les 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 commerciales sont enregistrées initialement à leur juste valeur, y compris les coûts marginaux internes et externes directement attribuables à la transaction. Elles font l'objet d'une actualisation lorsque leur ancienneté est supérieure à 1 an. L'écart entre la juste valeur et le montant comptabilisé au bilan est imputé en 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).

La valeur comptable de l'actif est réduite via l'utilisation d'un compte de dépréciation. La perte de valeur est comptabilisée en résultat et est réversible si la valeur recouvrable était amenée à évoluer favorablement dans le futur : si le montant de la dépréciation diminue au cours d'un exercice ultérieur, et si cette diminution peut être objectivement liée à un événement survenu après la comptabilisation de la dépréciation, la perte de valeur

précédemment comptabilisée doit être reprise pour autant que la valeur comptable de l'actif ne devienne pas supérieure au coût amorti à la date de reprise de la dépréciation.

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 décomptabilisé 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.

## 2.7. 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.

## 2.8. AUTRES ACTIFS COURANTS

Les autres actifs courants sont évalués à leur juste valeur.

## 2.9. PAIEMENTS EN ACTIONS (IFRS 2)

Les bons de souscription de parts de créateur d'entreprise (BCE) et les options de souscription d'actions attribués au personnel et qui ne sont acquis qu'au-delà du 1<sup>er</sup> janvier 2005 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 la méthode Black & Scholes. La mise en œuvre de cette méthode nécessite notamment de retenir des hypothèses sur le cours de l'action BioAlliance Pharma

sous-jacente ainsi que sur sa volatilité, cette dernière étant appréciée sur cinq ans à partir d'un panel de sociétés comparables dans la mesure où BioAlliance Pharma n'est cotée que depuis décembre 2005.

L'acquisition définitive des BCE, options de souscription d'actions et actions gratuites attribués 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.

Conformément à l'option offerte par la norme IFRS 2.19, l'ensemble des charges correspondant aux tranches non acquises de BCE, options et actions gratuites perdus par le salarié et antérieurement comptabilisées, sont reprises sur l'exercice au cours duquel le départ du salarié a eu lieu.

## 2.10. PASSIFS NON COURANTS

### 2.10.1. Engagements envers les salariés (IAS 19)

#### • Engagements de retraite

Les engagements de retraite sont comptabilisés en provision pour risques et charges. Conformément à la norme IAS 19, la méthode d'évaluation actuarielle retenue est la méthode d'évaluation rétrospective 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, mise en œuvre avec l'assistance d'un actuaire indépendant, permet de déterminer la valeur actuelle des prestations sur la base des services rendus par le salarié à la date d'évaluation.

#### • Autres engagements envers les salariés

Les autres engagements envers les salariés, notamment ceux relatifs aux médailles du travail, représentent un caractère non significatif.

### 2.10.2. Provisions

Les provisions correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance et le montant sont incertains, auxquels le Groupe peut être confronté dans le cadre de ses activités. Une provision est comptabilisée lorsque le Groupe 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.

## 2.11. 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".

## 2.12. PASSIFS COURANTS

Les passifs courants sont évalués à leur juste valeur.

## 2.13. 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, 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 à la signature, divers paiements complémentaires conditionnés à l'atteinte d'objectifs réglementaires et commerciaux, ainsi que des redevances sur le chiffre d'affaires.

Conformément à la norme IAS 18 "Produits des activités ordinaires" :

- les paiements dus au titre de la signature d'un contrat de licence, assimilables à des redevances payées en une seule fois, 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 du Groupe ou des spécificités du contrat ;
- les paiements ultérieurs liés à la réalisation d'une condition sont immédiatement comptabilisés en autres produits au cours de l'exercice où ils sont reçus par le Groupe.

Les redevances perçues sont enregistrées en produits en fonction des chiffres d'affaires réalisés sur la période par les partenaires et des taux de redevances contractuels.

## 2.14. SUBVENTIONS

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, ont été réaffectées en diminution des charges.

## 2.15. IMPÔTS DIFFÉRÉS

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.

## NOTE 3 : IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

### 3.1. FRAIS DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT

Les frais de recherche et de développement engagés sur l'exercice 2008 ont été comptabilisés en charge pour un montant de 13 073 400 euros.

Depuis l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché de Loramyc® pour la France, aucun frais de développement significatif n'a été engagé sur ce produit pour le territoire concerné et en conséquence, il n'y a pas eu d'immobilisation de frais de développement sur l'exercice.

### 3.2. BREVETS

(en euros)	01/01/2008	Augmentation	Diminution	31/12/2008
Valeur brute	243 979			243 979
Amortissements	(140 749)	(14 968)		(155 717)
<b>Valeur nette des brevets</b>	<b>103 230</b>	<b>(14 968)</b>	-	<b>88 262</b>

### 3.3. LOGICIELS

(en euros)	01/01/2008	Augmentation	Diminution	31/12/2008
Valeur brute	185 318	1 911		187 229
Amortissements	(169 023)	(17 292)		(186 315)
<b>Valeur nette des logiciels</b>	<b>16 295</b>	<b>(15 381)</b>	-	<b>914</b>

### 3.4. PERTE DE VALEUR

Aucune immobilisation incorporelle ne présente un indice de perte de valeur et à ce titre, aucune dépréciation n'a donc été effectuée au 31 décembre 2008.

## NOTE 4 : IMMOBILISATIONS CORPORELLES

### 4.1. VARIATION DU POSTE

(en euros)	01/01/2008	Augmentation	Diminution	31/12/2008
Valeur brute	1 644 713	2 474 398	844 544	3 274 567
Amortissements	(663 543)	(419 357)	(222 149)	(860 751)
Subvention d'investissement	(367 000)		(30 583)	(336 417)
<b>Valeurs nettes des immobilisations corporelles</b>	<b>614 170</b>	<b>2 055 041</b>	<b>591 812</b>	<b>2 077 399</b>

La variation des immobilisations corporelles est essentiellement due à des travaux d'aménagement du nouveau siège social ainsi qu'à des acquisitions de divers matériels de laboratoire et de recherche, et de matériel informatique. Une dépréciation accélérée des immobilisations corporelles non conservées dans le cadre du déménagement a été constatée pour un montant de 73 662 euros.

### 4.2. PERTE DE VALEUR

Aucune immobilisation corporelle ne présente un indice de perte de valeur et à ce titre, aucune dépréciation n'a donc été effectuée au 31 décembre 2008.

## NOTE 5 : AUTRES ACTIFS

### 5.1. IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES

(en euros)	01/01/2008	Augmentation	Diminution	Réactualisation en juste valeur	Actualisation	31/12/2008
Autres titres immobilisés	43 375			1 524		44 899
Dépôts et cautionnements	130 979	41 383	(47 691)		(2 170)	122 500
Contrat de liquidité						-
- Actions propres		155 723	(155 723)			-
- Espèces	120 630	237 170	(289 844)			67 956
<b>Valeur nette des immobilisations financières</b>	<b>294 984</b>	<b>434 276</b>	<b>(493 258)</b>	<b>1 524</b>	<b>(2 170)</b>	<b>235 355</b>

#### 5.1.1. Autres titres immobilisés

L'impact de la juste valeur des titres immobilisés correspondant à des SICAV de trésorerie ayant fait l'objet de nantissement est une amélioration du résultat de 1 524 euros.

#### 5.1.2. Dépôts et cautionnements

L'augmentation de ce poste s'explique par le versement d'un complément de dépôt de garantie de 41 383 euros concernant le contrat de bail pour les locaux du nouveau siège social. L'actualisation des dépôts et cautionnements a conduit à constater une minoration du résultat de 2 170 euros.

### 5.2 AUTRES ACTIFS NON COURANTS

(en euros)	01/01/2008	Augmentation	Diminution	31/12/2008
Valeur autres actifs non courants	1 904 835		1 904 835	-

Les autres actifs non courants au 31/12/07 représentaient la part à plus d'un an du crédit d'impôt recherche 2005 à 2007. Cette créance est remboursable de façon anticipée conformément aux dispositions de la Loi de Finances Rectificative pour 2008 et a été reclassée en autres créances au 31/12/08.

### 5.3. STOCKS ET EN-COURS

La valeur totale des stocks est 28 605 euros et se décompose de la façon suivante :

(en euros)	Brut	Provision pour dépréciation	Net au 31/12/2008	Net au 31/12/2007
Stock matières premières	824		824	26 941
Stock en-cours			-	19 274
Stock marchandises	118 670	(93 948)	24 722	165 314
<b>Total stocks</b>	<b>119 493</b>	<b>(93 948)</b>	<b>25 546</b>	<b>211 529</b>

### 5.4. CRÉANCES CLIENTS

(en euros)	31/12/2008	< 1 an	> 1 an	31/12/2007
Clients et comptes rattachés nets	673 932	673 932		455 447

Les créances clients se rapportent essentiellement à des prestations de service facturées à la société Eurofins-VirAlliance Inc et aux créances relatives à la vente du Loramyc®.

### 5.5. AUTRES CRÉANCES

(en euros)	31/12/2008	< 1 an	> 1 an	31/12/2007
Personnel et comptes rattachés	1 462	1 462		(801)
Crédit impôt recherche	4 627 451	4 627 451	-	672 053
Autres créances fiscales	1 451 916	1 451 916		1 417 833
Autres créances	845 142	845 142		814 385
Charges constatées d'avance	649 001	649 001		769 919
<b>Valeur nette des autres créances</b>	<b>7 574 972</b>	<b>7 574 972</b>	<b>-</b>	<b>3 673 388</b>

Le crédit d'impôt recherche, à hauteur de 4 627 451 euros, est relatif aux exercices de 2004 à 2008, dont 4 159 564 euros pour la période 2005-2008 remboursables de façon anticipée conformément aux dispositions de la Loi de Finances Rectificative pour 2008.

Les autres créances fiscales sont relatives à de la TVA déductible ainsi qu'à un remboursement de TVA demandé pour un montant de 689 174 euros. Les charges constatées d'avance correspondent pour l'essentiel à des prestations de sous-traitance dans le cadre des essais cliniques de Phase III, ainsi qu'à des dépenses d'assurance et de loyers.

Conformément à la norme IAS 1, le CIR au titre de l'année 2008 d'un montant de 2 254 729 euros a été présenté en diminution des postes de charges et produits en fonction de leur nature, comme suit :

(en euros)	31/12/2008	31/12/2007
Diminution du poste personnel	500 600	302 208
Diminution des charges externes	1 755 387	794 641
Diminution des amortissements	52 554	35 711
Diminution des subventions	(53 813)	(46 353)
<b>Total crédit impôt recherche</b>	<b>2 254 729</b>	<b>1 086 207</b>

## 5.6. TRÉSORERIE ET ÉQUIVALENT DE TRÉSORERIE

(en euros)	Valeurs nettes au 31/12/2008	Valeurs nettes au 31/12/2007	Variation de trésorerie
Comptes bancaires courants	490 490	52 275	438 215
Titres de placement disponibles à la vente	31 200 514	56 210 656	(25 010 142)
<b>Total trésorerie</b>	<b>31 691 004</b>	<b>56 262 931</b>	<b>(24 571 927)</b>

Les comptes bancaires courants concernent des comptes en euros et dollars US ouverts auprès de Neuflyze-OBC et du Crédit du Nord. Les titres de placement disponibles à la vente sont essentiellement composés de parts d'OPCVM acquises auprès de Neuflyze-OBC et du Crédit du Nord.

L'impact de la juste valeur des liquidités de BioAlliance Pharma est une amélioration du résultat à hauteur de 445 756 euros.

## NOTE 6 : CAPITAUX PROPRES

### 6.1. CAPITAL SOCIAL

#### 6.1.1. Composition du capital social

Valeur nominale des actions	0,25 euros
Droits et privilèges attachés aux actions	Néant
Actions propres	62 289
Actions réservées pour une émission dans le cadre d'options	Néant

#### 6.1.2. Politique de gestion du capital

Depuis son démarrage en 1997, le Groupe a financé sa croissance au moyen de levées de fonds privées et publiques. Le Groupe a notamment levé 30 millions d'euros lors de son introduction sur le marché Euronext Paris en décembre 2005 et 40 millions d'euros à

l'occasion d'un placement privé finalisé en août 2007. Les capitaux propres représentent donc la source privilégiée de financement du groupe et leur gestion doit permettre au Groupe de disposer d'un niveau de trésorerie suffisant pour financer sa croissance, notamment à court terme pendant les années où il ne génèrera pas encore de ventes suffisantes pour couvrir ses dépenses de développement.

Le Groupe souhaite également fidéliser des actionnaires à long terme qui accompagneront le Groupe dans son développement international, en proposant un modèle économique garantissant une croissance élevée et rapide. Afin de réduire la volatilité du titre, le Groupe a aussi mis en place un contrat de liquidité avec un partenaire de premier plan.

Enfin, le Groupe entend fidéliser son personnel par des attributions régulières d'options de souscription d'actions ou d'actions gratuites.

#### 6.1.3. Evolution de la composition du capital social

	Nominal	Nb Actions	Euros
Actions entièrement libérées au 31/12/2007	0,25	12 461 894	3 115 473,50
Directoire du 30 juin 2008 <sup>(1)</sup>	0,25	434 940	108 735
Actions entièrement libérées au 31/12/2008	0,25	12 896 834	3 224 208,50

(1) Le directoire du 30 juin 2008 a constaté une augmentation de capital de 108 735 euros, correspondant à l'émission de 434 940 actions de 0,25 euros chacune, résultant de l'exercice de 108 735 BCE et BSA entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2008.

Le capital a ainsi été porté à 3 224 208,50 euros divisé en 12 896 834 actions.

#### 6.1.4. 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 155 723 euros. Le mali sur rachat d'actions, d'un montant de 155 174 euros au 31 décembre 2008, a également été déduit des capitaux propres en application de la norme.

#### 6.1.5. Réserves

Les réserves, d'un montant de - 52 427 milliers euros sont essentiellement constituées du report à nouveau à hauteur de 55 359 milliers d'euros.

### 6.2. PAIEMENTS EN ACTIONS

L'intégralité des informations concernant les plans de BCE, BSA et options de souscription d'actions attribués par le Groupe est jointe en Note 14 de cette annexe.

#### 6.2.1. Bons de souscription

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 29 avril 2008, dans sa vingt et unième résolution, a délégué au Directoire la compétence d'émettre un montant maximum de 150 000 BSA-L donnant chacun droit à la souscription d'une action, au profit d'une catégorie de personnes comprenant les membres indépendants du Conseil de surveillance et les membres du comité scientifique en fonction au jour de l'attribution ou qui pourraient être ultérieurement désignés. Le Directoire du 17 décembre 2008 a attribué 54 000 BSA-L1 aux six membres du Conseil de surveillance, assorties de conditions d'acquisition des droits sur une durée de 4 ans.

Les paramètres de calcul permettant l'évaluation selon la méthode de Black & Scholes des attributions de BCE et d'options de souscription d'actions faites sur l'année 2008 sont détaillés ci-dessous.

#### BSA

Date d'attribution	17/12/2008
Nombre de bons	54 000
Date d'exercice estimée	17/12/2013
Prix d'exercice (€)	2,95
Volatilité	57 %
Taux de dividende	0 %
Taux sans risque	2,95 %
Charge totale (€)	63 847
Prix unitaire (€)	2,50
Charge sur l'exercice (€)	2 081

#### 6.2.2. Options de souscription

L'assemblée Générale ordinaire et extraordinaire du 16 mai 2006, dans sa neuvième résolution, a conféré au Directoire l'autorisation de consentir, pendant les périodes autorisées par la loi, un nombre maximum de 630 000 options donnant droit chacune à une action. Le Directoire du 25 avril 2008 a attribué 74 000 options de souscription d'actions au prix de 7,06 €, assorties de règles de conditions d'acquisition des droits.

Par ailleurs, le Directoire en date du 31 décembre 2008 a fait le bilan des annulations d'options constatées en 2008, soit 108 500 annulations de plein droit du fait du départ des salariés de la Société.

Les paramètres de calcul permettant l'évaluation selon la méthode de Black & Scholes des stocks options attribuées en 2008 sont détaillés ci-dessous.

#### Options de souscription d'actions

Date d'attribution	25/04/2008
Nombre d'options	74 000
Date d'exercice estimée	26/04/2013
Prix d'exercice (€)	7,06
Volatilité	53,77 %
Taux de dividende	0 %
Taux sans risque	4,10 %
Charge totale (€)	305 387
Prix unitaire (€)	4,13
Charge sur l'exercice (€)	108 688

#### 6.2.3. Actions gratuites

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 29 avril 2008 a conféré au Directoire l'autorisation d'attribuer gratuitement un nombre maximum de 260 000 actions, au bénéfice des dirigeants et du personnel salarié de BioAlliance Pharma S.A. ou de toute filiale détenue à 100 %, et soumis l'attribution de ces actions à des conditions de performance arrêtées par le Directoire.

Une attribution de 148 500 actions gratuites a été faite par le Directoire du 31 juillet 2008, dont l'acquisition définitive est soumise à des conditions de présence dans l'entreprise et de performance appréciées à l'expiration d'une période de 2 ans.

Par ailleurs, le Directoire en date du 31 décembre 2008 a fait le bilan des annulations d'actions gratuites depuis cette 1<sup>re</sup> attribution, annulations de plein droit du fait du départ des salariés de la Société : 13 400 au total, concernant les seuls salariés de BioAlliance Pharma.

La valorisation des actions gratuites attribuées en 2008 est résumée ci-après :

#### Actions gratuites

Date d'attribution	01/08/2008
Nombre d'actions	148 500
Date d'exercice estimée	01/08/2010
Charge totale (€)	607 950
Prix unitaire (€)	5,00
Charge sur l'exercice (€)	126 656

	Charge totale	Charge 2008
Attribution de BSA et BCE du 30/01/2006	715 960	18 482
Attribution de BCE du 24/03/2006	287 037	32 192
Attribution de BSA du 09/06/2006	274 761	33 674
Attribution de BSA du 13/12/2006	85 165	20 987
Attribution de SO du 30/10/2006	2 146 658	492 904
Attribution de SO du 5/04/2007	578 151	161 248
Attribution de SO du 10/10/2007	297 467	141 795
Attribution de BSA du 10/10/2007	191 657	91 152
Attribution de SO du 25/04/2008	305 388	108 688
Attribution de AGA du 01/08/2008	607 950	126 656
Attribution de BSA du 17/12/2008	63 848	2 081
<b>Total</b>	<b>5 554 042</b>	<b>1 229 859</b>

#### 6.2.4. Récapitulatif général des bons et options attribués

Le tableau ci-après récapitule la charge totale ainsi que la charge 2008 relative aux BCE, BSA, stock-options et actions gratuites attribuées par le Groupe :

## NOTE 7 : PASSIFS NON COURANTS

### 7.1. PROVISIONS

(en euros)	01/01/2008	Dotations	Reprises		31/12/2008
			utilisées	non utilisées	
Engagements retraite	245 967	47 575			293 542
Provision litige	400 618	87 592	64 064	161 554	262 592
<b>Total provision pour risques et charges non courantes</b>	<b>646 585</b>	<b>135 167</b>	<b>64 064</b>	<b>161 554</b>	<b>556 134</b>

Les provisions pour litige concernent d'anciens salariés et des fournisseurs.

#### • Engagements de retraite (ias 19)

La provision pour engagements de retraite s'élève à 293 542 euros contre 245 967 euros en 2007. L'impact au 31/12/2008 est une diminution du résultat de 47 575 euros.

Les hypothèses actuarielles retenues ont été les suivantes :

Convention Collective	CNN des Entreprises du Médicament
Age de départ en retraite	65 ans à l'initiative du salarié
Date de calcul	31/12/2008
Table de mortalité	INSEE 2002-2004 H/F
Taux d'actualisation	5,60 %
Taux de revalorisation des salaires	4 %
Taux de turn over	Par structure d'âge <sup>(1)</sup>
Taux de charges sociales	46 % pour BioAlliance Pharma et 44 % pour Laboratoires

(1) Au 31 décembre 2008, le taux de turnover appliqué pour les salariés de 16 à 35 ans est de 13 %, de 6,7 % pour les salariés de 36 à 45 ans et de 3 % de 46 à 49 ans. Au delà, la probabilité de départ reste nulle.



## 7.2. AUTRES DETTES NON COURANTES

Ce poste correspond exclusivement aux subventions ANVAR, remboursables sous certaines conditions. Elles ne font l'objet d'aucune actualisation.

## NOTE 8 : PASSIFS COURANTS

### 8.1. FOURNISSEURS ET COMPTES RATTACHÉS

Aucune actualisation n'a été pratiquée dans la mesure où elles ne présentent pas d'antériorité supérieure à 1 an.

(en euros)	31/12/2008	31/12/2007
Fournisseurs et comptes rattachés	5 045 813	4 918 842

### 8.2. AUTRES PASSIFS

(en euros)	31/12/2008	31/12/2007
Dettes sociales	2 069 033	1 046 791
Dettes fiscales	302 121	208 780
Autres dettes	6 812 862	9 853 915
<b>Autres dettes</b>	<b>9 184 016</b>	<b>11 109 486</b>

Les autres dettes au 31 décembre 2008 comprennent essentiellement des revenus de licence différés à hauteur de 6 484 milliers euros.

(en euros)	Solde au 31/12/2007	Augmentation	Reprise au résultat	Solde au 31/12/2008	< à 1an	de 1 à 5 ans	> à 5 ans
PAR Pharmaceutical	8 279 363		[4 139 685]	4 139 678	4 139 678	-	-
SpeBio	1 350 000		[150 000]	1 200 000	150 000	600 000	450 000
Handok	-	948 647	[316 216]	632 431	421 621	210 810	-
Novamed	-	640 615	[128 213]	512 402	256 246	256 156	-
	<b>9 629 363</b>	<b>1 589 262</b>	<b>[4 734 114]</b>	<b>6 484 511</b>	<b>4 967 545</b>	<b>1 066 966</b>	<b>450 000</b>

## NOTE 9 : PRODUITS ET CHARGES OPÉRATIONNELS

### 9.1. CHIFFRE D'AFFAIRES

(en euros)	31/12/2008	31/12/2007
Chiffre d'affaires	8 173 943	3 529 333

Ces revenus de licence sont étalés selon les modalités suivantes :

- sur une période de 10 ans, à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2007 pour l'accord SpeBio. Malgré la résiliation par BioAlliance Pharma le 27 février 2009 de la licence de commercialisation du Loramyc®, cet étalement n'a pas été modifié en raison de l'incertitude concernant la situation de SpeBio et l'issue du litige avec SpePharm ;

- sur une période fixée à 30 mois, à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2007 pour l'accord PAR Pharmaceutical.

La durée d'étalement choisie initialement par la Société était de 24 mois et le changement d'estimation effectué sur le premier semestre 2008 a été confirmé par la réunion intervenue avec la FDA au cours du mois d'août 2008, qui a permis de valider le déroulement de la procédure d'enregistrement de Loramyc® aux Etats-Unis. L'impact du changement d'estimation est une diminution du chiffre d'affaires de 1 380 milliers d'euros et une augmentation du même montant du produit constaté d'avance ;

- sur une période fixée à 27 mois, à compter du 1<sup>er</sup> avril 2008 pour l'accord Handok ;

- sur une période fixée à 30 mois, à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2008 pour l'accord NovaMed.

Le chiffre d'affaires comprend pour l'essentiel une quote-part des paiements reçus à la signature des accords de licence SpeBio, PAR Pharmaceutical, Handok et NovaMed, pour un montant total de 2 250 milliers d'euros, ainsi qu'un montant de 2 250 milliers d'euros correspondant à la part du Groupe, soit 50 % des 4,5 millions d'euros dûs par la filiale SpeBio suite à l'obtention des AMM de Loramyc® au Royaume-Uni et en Allemagne. Le chiffre d'affaires comprend également les ventes du produit Loramyc® et des prestations de services facturées à la société Eurofins-VirAlliance, Inc.

## 9.2. CHARGES DE PERSONNEL

(en euros)	31/12/2008	31/12/2007
Salaires	6 000 424	3 890 174
Charges	2 920 258	1 752 307
Avantages au personnel (IFRS 2)	1 229 859	1 794 518
Crédit Impôt Recherche Imputé	(500 600)	(302 208)
Subventions d'exploitation imputées	(8 002)	(76 997)
<b>Total charges de personnel</b>	<b>9 641 939</b>	<b>7 057 794</b>
<b>Effectif</b>	<b>92</b>	<b>71</b>

## 9.3. CHARGES EXTERNES

Les charges externes sont composées des postes suivants :

(en euros)	31/12/2008	31/12/2007
Frais commerciaux et administratifs	12 138 652	6 127 600
Sous-traitance scientifique	8 911 993	9 098 690
Crédit Impôt Recherche Imputé	(1 755 387)	(794 641)
<b>Total</b>	<b>19 295 258</b>	<b>14 431 649</b>

L'augmentation de 34 % des charges externes est liée au développement des programmes cliniques et des projets de recherche en amont, aux frais commerciaux liés au lancement et à la promotion de Loramyc®, ainsi qu'aux frais généraux et administratifs liés à la croissance des activités de la société.

Le montant des loyers 2008 résultant du bail de la location du siège social situé 49 boulevard du Général Martial Valin, Paris 15<sup>e</sup> est de 619 850 €.

## 9.4. AUTRES PRODUITS D'EXPLOITATION

(en euros)	31/12/2008	31/12/2007
Prime SpeBio	2 250 000	1 500 000
Autres	9 010	113 198
<b>Total</b>	<b>2 259 010</b>	<b>1 613 198</b>

La prime SpeBio à hauteur de 2,25 millions d'euros représente l'écart entre la valeur des titres SpeBio, détenus par BioAlliance Pharma, et la quote-part du Groupe dans la situation nette de SpeBio. Cette différence, comptabilisée en produit par assimilation à la situation visée au paragraphe 56 de la norme IFRS 3, provient de l'augmentation de capital de SpeBio réservée à SpePharm, au travers de laquelle cette société a versé un montant de 4,5 millions d'euros suite à l'obtention des AMM de Loramyc® au Royaume-Uni et en Allemagne.

## 9.5. AUTRES CHARGES D'EXPLOITATION

Les autres charges d'exploitation se décomposent comme suit :

(en euros)	31/12/2008	31/12/2007
Accord Immtech - Paiement à la signature	0	2 047 788
Accord Novadel - Paiement à la signature	1 925 916	0
Accord APR - Paiement à la signature	1 000 000	0
Autres	321 960	120 951
<b>Total</b>	<b>3 247 876</b>	<b>2 168 739</b>

Le paiement à la signature de l'accord Novadel, soit 1,9 million d'euros, et celui d'APR pour l'Ondansétron d'1 million d'euros représentent une participation au financement des dépenses de R&D. Ils ont été intégralement comptabilisés en charges.

## NOTE 10 : AUTRES PRODUITS FINANCIERS

Les autres produits financiers correspondent essentiellement, comme en 2007, aux plus-values de cession des valeurs mobilières de placement réalisées par la Société.

## NOTE 11 : IMPÔT DIFFÉRÉ

Bien que le groupe BioAlliance Pharma dispose de déficits à hauteur de 78 millions d'euros au 31 décembre 2008 (dont 3,6 millions d'euros provenant de la filiale Laboratoires Bioalliance Pharma intégrée fiscalement depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2007), 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 12 : RÉSULTAT PAR ACTION

### 12.1. RÉSULTAT NET PAR ACTION

(en euros)	31/12/2008	31/12/2007
Résultat net attribuable aux porteurs de capitaux ordinaires de BioAlliance Pharma	(21 366 072)	(18 248 872)
Nombre d'actions ordinaires	12 896 834	12 461 894
Nombre d'actions propres	62 289	11 157
<b>Résultat net par action</b>	<b>(1,66)</b>	<b>(1,46)</b>

## 12.2. RÉSULTAT DILUÉ PAR ACTION

Le calcul du résultat dilué par action ne tient pas compte des options et bons qui pourraient avoir un effet anti-dilutif du fait de la perte de l'exercice.

## NOTE 13 : ENGAGEMENTS HORS BILAN

### 13.1. OPTIONS DE SOUSCRIPTIONS

Dans le cadre du contrat conclu avec la société Eurofins-VirAlliance (EVI) en date du 20 octobre 2005 relatif à la cession de licences (anciennement exploitées par VirAlliance, filiale de BioAlliance Pharma dissoute en 2005), la Société BioAlliance Pharma s'est vue octroyer des stocks options EVI exerçables entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2009. Le prix d'exercice de ces stocks options sera déterminé sur la base des comptes de la Société EVI clos au 31 décembre 2008. Il est également précisé que la Société BioAlliance Pharma ne posséderait à terme pas plus de 40 % du capital social de la Société EVI.

BioAlliance Pharma ne détiendra pas le contrôle d'Eurofins-VirAlliance à l'issue de l'exercice éventuel des options de souscription que le groupe détient. De fait, les droits de vote potentiels que ces options confèrent, n'ont pas été réputés constitutifs du contrôle de Eurofins-VirAlliance dans le cadre de l'établissement des comptes consolidés du groupe.

### 13.2. CONTRATS DE LOCATION SIMPLE (IAS 17)

La Société a conclu un contrat de location immobilière correspondant à son siège social situé 49, boulevard du Général Martial Valin, Paris 15<sup>e</sup> et 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
837 137	2 996 551	2 000 321

## 13.3. DROIT INDIVIDUEL À LA FORMATION

La loi du 4 mai 2004, ouvre pour les salariés des entreprises françaises un droit à formation d'une durée de 20 heures minimum par an cumulable sur une période de 6 ans. Les droits exercés pendant la période de préavis des salariés licenciés et les droits exercés par les salariés qui sont considérés comme non adaptés aux besoins de leur employeur ou non professionnel par leur nature, sont assimilés à des avantages à court terme tels que définis par l'IAS 19 et sont comptabilisés en conséquence. Tous les autres droits sont comptabilisés lorsqu'ils sont encourus puisque BioAlliance Pharma s'attend à recevoir un montant d'avantages économiques au titre de la formation qui excède les coûts à encourir à ce titre.

Le DIF représentait 1 939 heures au 31 décembre 2008. Les droits exercés jusqu'à maintenant ne sont pas significatifs.

### 13.4. PASSIF ÉVENTUEL DANS LE CADRE D'UN CONTRAT AVEC UN TIERS

Dans le cadre d'un contrat conclu avec un consultant impliqué dans la négociation des accords de partenariat conclus avec la société, il a été prévu le versement d'honoraires spécifiques. Ces honoraires sont calculés sur la base du montant total des accords signés et ils sont payés au consultant au moment où BioAlliance Pharma reçoit ou verse les paiements d'étape prévus aux contrats. Etant donné que ces paiements sont soumis à la réalisation de conditions suspensives, le montant des honoraires futurs au 31 décembre 2008 ne peut pas être évalué de manière fiable.

## NOTE 14 : BILAN DES BSA/BCE/SO AU 31 DÉCEMBRE 2008

### Récapitulatif des BSA/BCE au 31 décembre 2008

Type	Date d'autorisation	BSA ou BSCPE Autorisés	BSA ou BSCPE Attribués	Bénéficiaires
BSA - A	14 avril 2003 Résolution #48	6 600	6 600	Membres du Conseil scientifique
BCE - C	14 avril 2003 Résolution #49	38 400	38 400	Dirigeants et salariés
BCE - D	14 avril 2003 Résolution #50	75 360	75 360	Fondateurs
BCE - E	14 avril 2003 Résolution #51	30 144	30 144	Dirigeants
BCE & BSA - H	14 avril 2003 Résolution #52	75 359	73 859 <sup>(2)</sup>	Salariés
Sous TOTAL				
BSA - B	17/03/2004 Résolution # 3	15 000	15 000	Membres du Conseil de surveillance
BCE - F	19/07/2004 Résolution #5	5 420	5 420	Fondateurs
BCE - G	19/07/2004 Résolution#7	114 157	114 157	Cadres dirigeants
Sous TOTAL				
BCE & BSA - J	07/11/2005 Résolution #10	161 000	137 394 <sup>(7)</sup>	Dirigeants Salariés membres du Conseil de surveillance
Sous TOTAL				
BSA - K	16 mai 2006 Résolution #10	90 000	90 000	Membres du Conseil de surveillance et conseil scientifique
Sous TOTAL				
BSA-L	29 avril 2008 Résolution #21	150 000	54 000	Membres du Conseil de surveillance et conseil scientifique
TOTAL BONS				

### TOTAL ACTIONS

- (1) Après exercices et déduction de 7 350 BSPCE annulés pour départ des salariés  
 (2) Après déduction de 1 500 BSPCE non attribués et annulés le 22 septembre 2005  
 (3) Après annulation de 650 BCE-H pour cause de départ de salarié  
 (4) Après exercices et déduction de 18 450 BSPCE annulés pour cause de départ des salariés  
 (5) Non attribué - Annulés  
 (6) Après exercices et déduction de 6 918 BSPCE annulés pour départ des salariés  
 (7) Après déduction de 23 606 bons non attribués et annulés par le Directoire du 24 mars 2006  
 (8) Après déduction de 15 900 BCE annulés par le Directoire du 2 janvier 2007 (11 250 + 4 650)  
 (9) Après déduction de 3 750 bons annulés par le Directoire du 31 décembre 2008  
 (10) Après déduction de 20 000 bons annulés par le Directoire du 31 décembre 2008  
 (11) 251 468 bons donnant chacun droit à 4 actions et 26 500 bons donnant chacun droit à 1 action  
 (12) 159 095 bons donnant chacun droit à 4 actions et 34 000 bons donnant chacun droit à 1 action

BSA ou BSPCE en circulation au 31/12/07	BSA ou BSCPE exercés entre le 01/01/08 et le 31/12/08	BSA ou BSCPE en circulation au 31/12/08	Actions pouvant être souscrites en tenant compte des annulations et du vesting	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
3 450	3 450	0	0	2,46 €	13/04/2008
2 450 <sup>(11)</sup>	2 450	0	0	2,46 €	13/04/2008
75 360	75 360	0	0	2,46 €	13/04/2008
20 096	20 096	0	0	2,46 €	13/04/2008
2 959 BSA 4 420 BCE <sup>(3)</sup>	2 959 BSA 4 420 BCE			2,46 €	13/04/2008
7 379 <sup>(4)</sup>	7 379	0	0		
11 100	0	11 100	44 400	4,09 €	16/03/2009
5 420	0	5 420	21 680	4,09 €	18/07/2009
69 188 <sup>(6)</sup>	0	69 188	276 752	4,09 €	18/07/2009
194 443	108 735	85 708	342 832		
82 250 <sup>(8)</sup> dont 57 025 vestés	0	78 500 <sup>(9)</sup> dont 73 387 vestés	293 548	10,64 €	07/11/2010
90 000 dont 26 500 vestés	0	70 000 <sup>(10)</sup> dont 34 000 vestés	19 500 7 000 7 500	12,51 € 11,80 € 11,18 €	09/06/2011 13/12/2011 10/10/2012
0	0	54 000 dont 0 vestés	0	2,95 €	17/12/2013
366 693 dont 251 468 + 26 500 vesté <sup>(11)</sup>	108 735	288 208 dont 159 095 + 34 000 vestés <sup>(12)</sup>	636 380 + 34 000		
	434 940 actions créées		670 380		

### Récapitulatif des options de souscription d'actions au 31 décembre 2008

Désignation du Plan	Date d'autorisation (Directoire)	Nombre d'options Autorisées	Nombre d'options Autorisées	Bénéficiaires
SO (2006) 1	30/10/2006		352 000	Dirigeants et salariés
SO (2006) 2	05/04/2007		114 000	salariés
SO (2006) 3	10/10/2007		55 000	salariés
SO (2006) 4	25/04/2008		74 000	salariés
<b>TOTAL</b>		<b>630 000 (2)</b>	<b>595 000</b>	

(1) Récapitulatif des annulations pour cause de départ de salarié, PV Directoire du 31 décembre 2008

(2) Le Directoire du 25 avril 2008 a annulé 35 000 options non attribuées

### Récapitulatif des attributions gratuites d'actions au 31 décembre 2008

Désignation du Plan	Date d'attribution (Directoire)	Nombre d'actions gratuites Autorisées	Nombre d'actions gratuites Attribuées	Bénéficiaires
AGA (2008) 1	01/08/2008	260 000	148 500	Dirigeants et salariés
<b>TOTAL</b>		<b>260 000</b>	<b>148 500</b>	

(1) Récapitulatif des annulations pour cause de départ de salarié, PV Directoire du 31 décembre 2008

## NOTE 15 : RÉMUNÉRATIONS DES MANDATAIRES SOCIAUX

Le tableau ci-dessous récapitule les rémunérations comptabilisées au titre de l'exercice 2008 pour les mandataires sociaux comprenant les trois membres du Directoire ainsi que les membres du Conseil de Surveillance.

Mandataires (quelle que soit la durée du mandat pendant l'exercice)	Rémunérations et avantages de toute nature					
	Rémunérations brutes en euros			BSA- BCE SO Actions Gratuites Attributions	Avantages en nature en euros	Total en euros
	fixe	variable	exceptionnelle			
<b>TOTAL</b>	<b>602 463</b>	<b>132 127</b>	<b>5 000</b>	<b>40 000 AG 54 000 BSA</b>	<b>9 961</b>	<b>749 550</b>

Acquisition par tranche au 31/12/07 de 25 % à compter du ...	Nombre d'options annulées <sup>(1)</sup>	Options en circulation au 31/12/08	Options pouvant être souscrites en tenant compte des annulations et du vesting	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
30/10/2007	63 500	288 500	161 000	12,74	30/10/2011
05/04/2008	33 750	80 250	21 000	12,55	05/04/2012
10/10/2008	11 250	43 750	13 750	11,18	10/10/2012
25/04/2009	0	74 000	0	7,06	25/04/2013
	<b>108 500</b>	<b>486 500</b>	<b>195 750</b>		

Date d'acquisition définitive sous réserve de conditions présence + performance	Nombre de droits à actions gratuites annulées <sup>(1)</sup>	Droits à actions gratuites en circulation au 31/12/08	Nombre d'actions gratuites définitivement acquises en tenant compte des annulations	Date d'expiration
01/08/2010	13 400	135 100	0	29/04/2009
	<b>13 400</b>	<b>135 100</b>	<b>0</b>	

BioAlliance Pharma a mis en place un mode de rémunération des membres du Conseil de Surveillance par jetons de présence. Le Conseil de Surveillance du 29 avril 2008, sur propositions du Comité des rémunérations en date du 27 février 2008, a fixé le montant des jetons de présence à répartir entre les membres indépendants du Conseil de Surveillance pour l'exercice en cours à 153 000 euros. Le montant des indemnités retraites des mandataires sociaux s'élève à 177 190 euros.

## NOTE 16 : PARTIES LIÉES

Les transactions intervenues avec d'autres sociétés apparentées au Groupe au sens du paragraphe 9 de la norme IAS 24 concernent exclusivement les sociétés incluses dans le périmètre de consolidation.

(en euros)	31/12/2008	31/12/2007
Actif	10 809 347	3 764 948
Passif	17 621	-
Produits	6 010 647	897 243
Charges	11 342	-

## 4.2. COMPTES SOCIAUX DE BIOALLIANCE PHARMA SA

Comptes sociaux de l'exercice clos au 31 décembre 2008

BILAN ACTIF	31/12/2008 (12 mois) Brut	31/12/2008 (12 mois) Amortis.	31/12/2008 (12 mois) Net	31/12/2007 (12 mois) Net
<b>Immobilisations incorporelles</b>				
Concessions et brevets, droits similaires	243 979	155 716	88 263	103 230
Fonds commercial <sup>(1)</sup>				
Autres immobilières incorporelles	187 229	186 315	914	16 295
<b>Immobilisations corporelles</b>				
Terrains				
Constructions				
Installations techniques et outillage industriel	593 081	309 422	283 659	128 072
Autres immobilisations corporelles	2 625 295	541 794	2 083 501	226 385
Immobilisations en cours				619 188
<b>Immobilisations financières<sup>(2)</sup></b>				
Participations	151 918	20 000	131 918	120 000
Autres titres immobilisés	197 470		197 470	149 970
Prêts				
Autres immobilisations financières	229 613		229 613	288 596
<b>Total actif immobilisé</b>	<b>4 228 585</b>	<b>1 213 248</b>	<b>3 015 337</b>	<b>1 651 736</b>
<b>Stocks et en-cours</b>				
Matières premières, approvisionnements	824		824	26 941
En-cours de production (biens et services)				19 274
Produits intermédiaires et finis				
Marchandises				
<b>Avances et acomptes versés sur commandes</b>				<b>694 761</b>
<b>Créances<sup>(3)</sup></b>				
Clients et comptes rattachés	415 926	109 050	306 876	305 686
Autres créances	17 441 108	1 225 000	16 216 108	8 471 115
<b>Valeurs mobilières de placement</b>				
Actions propres				
Autres titres	29 893 448		29 893 448	55 349 347
<b>Disponibilités</b>	<b>332 652</b>		<b>332 652</b>	<b>6 745</b>
Charges constatées d'avance <sup>(3)</sup>	575 702		575 702	733 647
<b>Total actif circulant</b>	<b>48 659 659</b>	<b>1 334 050</b>	<b>47 325 609</b>	<b>65 607 515</b>
<b>Ecart de conversion Actif</b>	<b>401</b>		<b>401</b>	<b>7 235</b>
<b>TOTAL ACTIF</b>	<b>52 888 645</b>	<b>2 547 298</b>	<b>50 341 347</b>	<b>67 266 486</b>

(1) Dont droit au bail

(2) Dont à moins d'un an (brut)

(3) Dont à plus d'un an (brut)

319 792

1 904 835



<b>BILAN PASSIF</b>	<b>31/12/2008 (12 mois)</b>	<b>31/12/2007 (12 mois)</b>
Capital social	3 224 209	3 115 474
Prime d'émission, de fusion	97 944 440	96 985 385
Réserves :		
Réserve légale		
Réserves réglementées		
Autres réserves		
Report à nouveau	(51 721 752)	(36 000 163)
<b>Résultat de l'exercice</b>	<b>(14 560 997)</b>	<b>(15 721 589)</b>
Subventions d'investissement	336 417	367 000
<b>Total capitaux propres</b>	<b>35 222 316</b>	<b>48 746 107</b>
Produits des émissions de titres participatifs		
Avances conditionnées	350 000	350 000
Autres fonds propres		
<b>Total autres fonds propres</b>	<b>350 000</b>	<b>350 000</b>
Provisions pour risques	401	7 235
Provisions pour charges	160 000	280 618
<b>Total provisions pour risques et charges</b>	<b>160 401</b>	<b>287 853</b>
Emprunts obligataires convertibles		
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit <sup>(2)</sup>	75 199	16 670
Emprunts et dettes financières divers <sup>(3)</sup>		
Avances et acomptes reçus sur commandes en cours		
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	4 729 641	5 642 049
Dettes fiscales et sociales	1 984 881	1 108 471
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Autres dettes	47 618	8 656
Produits constatés d'avance	7 761 534	11 104 767
<b>Total dettes<sup>(1)</sup></b>	<b>14 598 872</b>	<b>17 880 614</b>
Écarts de conversion Passif	9 758	1 913
<b>TOTAL PASSIF</b>	<b>50 341 347</b>	<b>67 266 486</b>
(1) Dont à plus d'un an (a)	2 567 056	5 159 786
(1) Dont à moins d'un an (a)	12 031 816	12 720 828
(2) Dont concours bancaires courants et soldes créditeurs de banque	66 839	6 853
(3) Dont emprunts participatifs		

(a) A l'exception des avances et acomptes reçus sur commandes en cours

COMPTE DE RÉSULTAT	31/12/2008 (12 mois)	31/12/2007 (12 mois)
Ventes de marchandises	4 600	
Production vendue (biens)	149 992	230 748
Production vendue (services)	929 471	922 318
<b>Chiffre d'affaires net</b>	<b>1 084 062</b>	<b>1 153 066</b>
Production stockée	(40 466)	(1 281)
Production immobilisée		
Subventions d'exploitation	19 216	295 944
Reprise sur provisions et transferts de charges	96 133	32 966
Autres produits	9 575 182	3 120 731
<b>Total produits d'exploitation <sup>(1)</sup></b>	<b>10 734 128</b>	<b>4 601 426</b>
Achats de marchandises		
Achats de matières premières et autres approvisionnements	199 235	149 783
Variation de stock	26 117	(6 581)
Autres achats et charges externes <sup>(a)</sup>	15 940 126	14 289 304
Impôts, taxes et versements assimilés	814 116	350 983
Salaires et traitements	4 788 434	3 275 570
Charges sociales	2 384 799	1 492 593
Dotations aux amortissements sur immobilisations	442 578	223 357
Dotations aux provisions sur actif circulant	1 338 583	21 192
Autres charges	3 107 323	2 167 532
<b>Total charges d'exploitation <sup>(2)</sup></b>	<b>29 041 312</b>	<b>21 963 733</b>
<b>Résultat d'exploitation</b>	<b>(18 307 184)</b>	<b>(17 362 306)</b>
Produits financiers de participations <sup>(3)</sup>	385 912	82 813
Produits financiers d'autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé <sup>(3)</sup>	13 823	6 261
Autres intérêts et produits assimilés <sup>(3)</sup>	9 745	91 172
Reprises sur dépréciations, provisions et transfert de charges	7 235	5 285
Différences positives de change	182 767	105 402
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placements	1 145 169	381 408
<b>Total produits financiers</b>	<b>1 744 650</b>	<b>672 341</b>
Dotations aux amortissements et aux provisions	20 401	10 131
Intérêts et charges assimilés <sup>(4)</sup>	0	413
Différence négative de change	105 837	11 783
<b>Total charges financières</b>	<b>126 238</b>	<b>22 327</b>
<b>Résultat financier</b>	<b>1 618 412</b>	<b>650 015</b>
<b>Résultat courant avant impôts</b>	<b>(16 688 771)</b>	<b>(16 712 292)</b>

COMPTE DE RÉSULTAT (suite)	31/12/2008 (12 mois)	31/12/2007 (12 mois)
Produits exceptionnels sur opérations de gestion	8 656	17 507
Produits exceptionnels sur opérations en capital	35 669	112 804
Reprise sur provisions et transferts de charges	180 618	42 005
<b>Total produits exceptionnels</b>	<b>224 943</b>	<b>172 316</b>
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	96 694	1 206
Charges exceptionnelles sur opérations en capital	194 049	38 259
Dotations aux amortissements et provisions	60 000	227 232
<b>Total charges exceptionnelles</b>	<b>350 743</b>	<b>266 697</b>
<b>Résultat exceptionnel</b>	<b>(125 801)</b>	<b>(94 381)</b>
Participation des salariés aux fruits de l'expansion		
Impôts sur les bénéfices	(2 253 575)	(1 085 083)
<b>Total des produits</b>	<b>12 703 721</b>	<b>5 446 084</b>
<b>Total des charges</b>	<b>27 264 718</b>	<b>21 167 673</b>
<b>Bénéfice ou perte</b>	<b>(14 560 997)</b>	<b>(15 721 589)</b>

(a) Y compris :

- Redevance de crédit-bail mobilier
- Redevance de crédit-bail immobilier

- (1) Dont produits afférents à des exercices antérieurs
- (2) Dont charges afférentes à des exercices antérieurs
- (3) Dont produits concernant les entités liées
- (4) Dont intérêts concernant les entités liées

385 912

82 813

## 1. PRINCIPES ET MÉTHODES COMPTABLES

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2008 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 et en présumant la continuité de l'exploitation.

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 frais de recherche et de développement sont directement inscrits en charges.

Les frais de développement 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 frais relatifs aux brevets sont comptabilisés en charge.

Les concessions et brevets sont amortis sur une durée de 10 ans en mode linéaire.

Les logiciels sont amortis sur une période de 12 mois en mode linéaire.

### 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 vénale 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 vénale est inférieure à la valeur comptable.

### 1.5. CRÉANCES ET DETTES

Les créances et dettes sont évaluées à leur valeur nominale.

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.

### 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. ACCORDS DE LICENCE

### 1.8.1. 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 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).

Les paiements dus au titre de la signature d'un contrat de licence, assimilables à des redevances payées en une seule fois, 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 liés à la réalisation d'une condition représentant un fait générateur précis. Ils sont immédiatement comptabilisés en autres produits au cours de l'exercice où ils sont reçus par la Société.

### 1.8.2. Licences acquises auprès de tiers

Comme dans le cas précédent, les accords de licence par lesquels la Société acquiert d'un tiers la licence sur les droits de commercialisation d'un produit sur un certain territoire comportent un paiement à la signature, divers paiements complémentaires conditionnés à l'atteinte d'objectifs réglementaires ou commerciaux, ainsi que des redevances sur le chiffre d'affaires.

Ces accords de licence concernant en général des produits en cours de développement clinique, les sommes payées à la signature représentent une participation au financement des dépenses de R&D et à ce titre, elles sont comptabilisées en charges en totalité sur l'exercice au cours duquel le contrat a été signé.

## 1.9. SUBVENTIONS

Les subventions d'exploitation sont rapportées au résultat au rythme des dépenses engagées.

## 2. FAITS SIGNIFICATIFS SURVENUS AU COURS DE L'EXERCICE

### 2.1. OBTENTION DES PREMIÈRES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ POUR LORAMYC® ET DÉPLOIEMENT COMMERCIAL EN EUROPE

A la suite de la conclusion de la procédure européenne de reconnaissance mutuelle fin 2007, BioAlliance Pharma a obtenu en 2008 les autorisations de mise sur le marché pour Loramyc® dans 10 pays européens : Royaume-Uni, Allemagne, Danemark, Finlande, Suède, Belgique, Luxembourg, Pays-Bas, Espagne, Norvège. Ces autorisations, données par les autorités réglementaires de chaque pays, ont permis à la filiale en joint-venture SpeBio de lancer le produit mi-2008 dans deux pays européens majeurs, le Royaume-Uni et l'Allemagne, ainsi qu'au Danemark. Dans les autres pays européens, les négociations de prix et remboursement se sont poursuivies localement. L'obtention des Autorisations de Mise sur le Marché au Royaume-Uni et en Allemagne a entraîné un versement de 4,5 millions d'euros par la filiale SpeBio, comptabilisé en totalité en "autres produits" sur l'exercice.

### 2.2. SIGNATURE DE DEUX ACCORDS DE LICENCE POUR LORAMYC® EN ASIE

Un accord de licence exclusive a été signé le 30 mars 2008 avec la société Handok, spécialisée en oncologie. Cet accord, d'un montant global de 12 millions de dollars assorti de redevances significatives, couvre la Corée, Singapour, la Malaisie et Taiwan. Un montant de 1,5 million de dollars a été reçu à la signature.

La Société a poursuivi sa politique de licence en Asie avec la signature, le 23 juin 2008, d'un accord exclusif pour la Chine avec la société NovaMed Pharmaceuticals. Cette société a mis en place un réseau commercial spécialisé en cancérologie et facilitera ainsi l'entrée du Loramyc® sur un marché émergent très dynamique. L'accord générera potentiellement 4,5 millions de dollars constitués d'un paiement à la signature d'un million de dollars reçu début juillet, suivi de paiements d'étapes. Des redevances élevées en relation avec le stade d'avancement du produit sont également fixées.

### 2.3. POURSUITE DES DÉVELOPPEMENTS CLINIQUES

#### 2.3.1 Dossier d'enregistrement du Loramyc® en cours de préparation pour les Etats-Unis

La Société a annoncé en avril 2008 les résultats préliminaires positifs de l'étude pivot de phase III américaine pour le Loramyc (miconazole Lauriad®) et a poursuivi activement la préparation des rapports finaux destinés au dossier d'enregistrement aux Etats-Unis.

### **2.3.2 Essai aciclovir Lauriad® de phase III dans l'herpès labial récurrent**

La Société a poursuivi comme prévu le recrutement des patients de son essai international en phase III.

### **2.3.3 Essai doxorubicine Transdrug® de phase II / III dans le cancer primitif du foie**

Au cours du premier semestre 2008, la Société a poursuivi le recrutement des patients dans son essai international de phase II. Comme prévu dans le protocole, des Comités indépendants de sécurité (Drug Safety Monitoring Board) et de pilotage (Steering Committee) ont suivi en continu le déroulement de cet essai. Le 16 juillet, la Société annonçait la suspension de son essai de phase II sur doxorubicine Transdrug®, car les comités indépendants de pilotage et de sécurité en place ont constaté, au vu de résultats préliminaires, un bénéfice clinique mais des tolérances pulmonaires aiguës en fréquence et en gravité plus élevées qu'attendus. Ils ont recommandé la suspension de l'essai compte tenu de l'incidence de ce type d'effet. La recherche de facteurs prédictifs de la survenue de ces atteintes respiratoires aiguës est en cours. Les Comités indépendants de pilotage et de sécurité évalueront soigneusement les résultats de cette recherche destinée à essayer de prédire ces événements, de les prévenir ou d'en limiter les conséquences médicales. Au 31 décembre 2008, les évaluations sont en cours et se poursuivent.

## **2.4. PRISE DE LICENCE EUROPÉENNE DE DEUX PRODUITS COMPLÉMENTAIRES DANS LES SOINS DE SUPPORT EN ONCOLOGIE**

Au cours de l'exercice 2008, la société a complété son portefeuille de produits avec la prise de licence pour l'Europe de deux produits à base d'ondansétron, principe actif indiqué dans la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie.

En mai 2008, BioAlliance Pharma a ainsi acquis les droits de l'ondansétron OS (Oral Spray) de la société NovaDel Pharma Inc pour un montant de 3 millions de dollars (équivalent à 1,9 million d'euros). Ce produit pourrait être le premier antiémétique disponible en Europe sous la forme d'une solution innovante pour pulvérisation buccale. Strativa, la branche spécialisée de PAR Pharmaceutical, est co-responsable avec NovaDel du développement clinique du produit aux Etats-Unis et conduit les études de bioéquivalence chez l'homme vis-à-vis du comprimé d'ondansétron. BioAlliance Pharma utilisera leur dossier d'enregistrement américain pour l'enregistrement du produit en Europe. Des paiements complémentaires pouvant atteindre 24 millions de dollars sont prévus dans le cadre du contrat (5 millions lors de l'enregistrement puis des paiements d'étape de

19 millions liés aux ventes du produit) ainsi que des redevances sur le chiffre d'affaires.

Avec la même logique de répondre aux besoins des patients, la Société a acquis au mois d'août 2008 les droits de commercialisation en Europe de la formulation film fin d'ondansétron de la société APR/Labtec, leader de la technologie film fin oral nommée RapidFilm™, pour un montant de 1 million d'euros. A partir des résultats d'une étude récente de bioéquivalence, BioAlliance Pharma préparera l'enregistrement en Europe. Des paiements complémentaires pouvant atteindre 5 millions d'euros sont prévus (1,25 million à l'enregistrement et un maximum de 3,75 millions de paiements d'étapes en fonction des ventes) ainsi que des redevances sur le chiffre d'affaires.

Ces deux produits complémentaires, proches de l'enregistrement, permettent à BioAlliance Pharma de compléter son offre dans les soins de support en oncologie.

## **2.5. PLAN DE RÉORGANISATION**

Au mois de décembre 2008, BioAlliance Pharma a mis en œuvre un ensemble de mesures visant à réduire ses charges d'exploitation. Ce projet de réorganisation prévoit une économie d'environ 4 millions d'euros sur 2009 et a conduit notamment à la suppression de 9 postes du siège social, soit près de 12 % des effectifs. L'ensemble des coûts de licenciement est comptabilisé en dettes au 31 décembre 2008.

## **2.6. ASSIGNATION DE LA SOCIÉTÉ EUROFINS**

En octobre 2008, BioAlliance Pharma a été avisée d'une assignation déposée par la société Eurofins Pharma US Holding Inc. et l'une de ses filiales Viralliance Inc. ("Eurofins") contre la société BioAlliance Pharma et l'un de ses dirigeants dans l'état du Delaware (USA). L'assignation concerne l'exploitation de la propriété intellectuelle liée à la technologie de phénotypage appelé Phénoscript®, test de mesure de résistance du VIH, que BioAlliance Pharma avait développé avant 2005 en collaboration avec l'INSERM et l'Institut Pasteur. Fin 2005, BioAlliance Pharma avait cédé tous ses droits de propriété intellectuelle et de licence à la société Eurofins, pour un développement commercial optimal à l'international.

La société Eurofins prétend que la valeur des actifs cédés serait compromise par les droits d'une société tierce, lesquels auraient préexisté à la cession et lui auraient été cachés et qu'une nouvelle invention développée par BioAlliance Pharma ne lui aurait pas été proposée. A ce titre, la société Eurofins a demandé la résiliation du contrat lié à la cession accompagnée de dommages et intérêts. La société BioAlliance Pharma conteste totalement le fond de ces allégations et a aussitôt introduit une demande de dessaisissement de la juridiction américaine. Aucune provision n'a été constituée dans les comptes de la société.

Par ailleurs, considérant qu'Eurofins n'avait pas rempli ses obligations contractuelles, BioAlliance Pharma a assigné Eurofins à Paris en janvier 2009 pour non développement de la technologie de phénotypage et préjudice d'image et a demandé à ce titre des dommages et intérêts significatifs.

## 2.7. CONTRAT DE LIQUIDITÉ

Un contrat de liquidité a été signé le 2 janvier 2007 entre BioAlliance Pharma et CM-CIC Securities pour un montant de 250 000 euros. Son objectif est de favoriser la liquidité des transactions et la régularité des cotations du titre.

Le montant du contrat de liquidité a été augmenté de 150 000 euros le 12 octobre 2008.

## 2.8. ÉVÉNEMENTS POSTÉRIEURS AU 31 DÉCEMBRE 2008

En date du 27 février 2009, BioAlliance Pharma a repris les droits de commercialisation du Loramyc® en Europe et rompu le contrat de licence exclusif signé en 2007 avec la société SpeBio.

BioAlliance Pharma a assigné SpeBio au Tribunal de Commerce de Paris pour violation de ses obligations contractuelles et pour obtenir réparation du préjudice lié au retard de commercialisation et de ventes. Courant février, SpePharm et SpeBio avaient introduit un référé aux Pays-Bas contre BioAlliance Pharma, pour demander le maintien des accords entre les deux parties. Au 31 décembre 2008, aucune provision pour risque n'a été constituée dans les comptes de la société.

BioAlliance Pharma va assurer la continuité de la commercialisation du Loramyc® en direct sur certains pays et à travers des partenaires présents en oncologie pour le reste de l'Europe.

Etant donné l'incertitude concernant la situation de SpeBio et l'issue du litige avec SpePharm, les comptes sociaux au 31 décembre 2008 intègrent les éléments suivants :

- maintien de l'étalement sur 10 ans du paiement de 3 millions d'euros reçu à la signature du contrat SpeBio en 2007. Au 31 décembre 2008, le cumul repris en chiffre d'affaires se monte à 600 000 euros ;
- en raison du retrait de la licence de commercialisation du Loramyc® et de la perte de revenus futurs, dépréciation à 100 % des créances sur la société SpeBio.

## 3. NOTES SUR LE BILAN

### 3.1. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

Les immobilisations incorporelles se composent essentiellement des brevets, marques et logiciels acquis par l'entreprise.

Au cours de l'exercice 2008, aucune dépense de R&D n'a été immobilisée.

### 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.

### 3.3. IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES

Les titres de participation comprennent :

- les titres détenus dans la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma pour un montant de 100 000 euros ;
- les titres détenus dans la joint venture SpeBio pour un montant de 20 000 euros ;
- les titres détenus dans la filiale BioAlliance Pharma Switzerland pour un montant de 31 918,29 euros.

Au 31/12/08, une provision pour dépréciation des titres détenus dans la joint venture SpeBio a été constatée pour 20 000 euros.

Les autres titres immobilisés concernent un nantissement de SICAV contracté le 6 avril 2001 auprès de la banque OBC en garantie d'un bail pour un montant de 41 747 euros.

Dans le cadre du contrat de liquidité avec CM-CIC Securities, le montant des actions propres détenues était de 155 722,50 euros correspondant à 62 289 actions et les espèces non investies se montaient à 67 955,79 euros, après déduction des malis de cession depuis le début du contrat.

Sur l'année 2008, 452 237 actions propres ont été achetées et 401 105 ont été vendues.

Les dépôts et cautionnements se composent principalement des dépôts et cautions versés pour les locaux du nouveau siège social.

### 3.4. STOCKS ET ENCOURS

Les stocks de matières premières en dépôt chez le sous-traitant Catalent en Allemagne sont liés à la production du Loramyc®.

### 3.5. CLIENTS

Les créances clients représentent un montant de 306 875 euros au 31 décembre 2008 et se décomposent comme suit :

- créance sur la société Eurofins-VirAlliance : 107 988 euros ;
- créance sur la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma : 172 586 euros ;
- créance sur la filiale SpeBio BV : 120 281 euros ;
- créance sur la filiale BioAlliance Pharma Switzerland : 1 604 euros ;
- autres : 13 466 euros.

Le montant des créances douteuses est de 120 281,40 euros, une provision pour dépréciation est constatée pour un montant de 109 049,74 euros et concerne la créance de la joint venture SpeBio.

### 3.6. AUTRES CRÉANCES

Les autres créances représentent un montant de 16 216 108 euros au 31 décembre 2008 et se décomposent comme suit :

- créance sur l'Etat - Crédit d'impôt recherche : 4 627 451 euros ;
- créance sur l'Etat - Remboursement de TVA demandé : 446 952 euros ;
- avances de trésorerie accordées à la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma : 9 289 876 euros ;
- avances de trésorerie accordées à la filiale SpeBio : 1 225 000 euros ;
- TVA déductible et sur FNP : 478 435 euros ;
- autres : 1 373 394 euros.

Au 31/12/08, une provision pour dépréciation du compte courant de la joint venture SpeBio a été constatée pour un montant de 1 225 000 euros.

La créance relative au crédit d'impôt recherche (CIR) couvre les exercices 2004 à 2008.

Suite à la nouvelle réglementation fiscale, la société BioAlliance Pharma a demandé le remboursement anticipé de son Crédit Impôt Recherche pour les années 2005 à 2008.

### 3.7. CHARGES CONSTATÉES D'AVANCE

Les charges constatées d'avance au 31 décembre 2008 se montent à 575 702 euros et correspondent pour l'essentiel à des prestations de sous-traitance dans le cadre des essais cliniques de Phase III, ainsi qu'à des dépenses de loyer et de marketing.

### 3.8. VALEURS MOBILIÈRES DE PLACEMENT

Les valeurs mobilières de placement se composent de parts de SICAV de trésorerie acquis pour un montant de 29 893 448 euros, valorisés au 31 décembre 2008 à 31 203 788 euros.

### 3.9. CAPITAUX PROPRES

Entre le 31 décembre 2007 et le 31 décembre 2008, le capital social évolue de 3 115 473,50 euros à 3 224 208,50 euros et les primes passent de 96 985 385 euros à 97 944 440 euros. Ceci est la conséquence d'une augmentation de capital de 108 735 euros constatée par le Directoire du 30 juin 2008 correspondant à l'émission de 434 940 actions à 0,25 € chacune, résultant de l'exercice de 108 735 BCE et BSA entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2008.

### 3.10. SUBVENTIONS D'INVESTISSEMENT

La subvention d'investissement de 367 000 euros correspond à la prise en charge d'une partie des travaux d'aménagement du nouveau siège social par le bailleur. Le montant des amortissements de la subvention d'investissement au 31 décembre 2008 est de 30 583 euros.

### 3.11. PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES

Les provisions pour risques et charges représentent un montant de 160 000 euros correspondant à des litiges avec des fournisseurs et d'anciens salariés.

L'utilisation effective de la provision est de 64 064 euros.

### 3.12. AUTRES FONDS PROPRES

La société a bénéficié de subventions de l'ANVAR, remboursables en plusieurs échéances jusqu'au 31 mars 2010 et dont le solde au 31 décembre 2008 s'établit à 350 000 euros, correspondant à une subvention attribuée en 2004, dans le cadre du programme clinique de doxorubicine Transdrug®. La totalité de cette subvention a été reçue au 31 décembre 2007.

### 3.13. DETTES

Les dettes fournisseurs évoluent de 5 642 049 euros au 31 décembre 2007 à 4 729 641 euros au 31 décembre 2008.

### 3.14. PRODUITS CONSTATÉS D'AVANCE

Les produits constatés d'avance se composent essentiellement de paiements reçus à la signature des accords de licence avec SpeBio et PAR Pharmaceutical, dont la constatation en résultat est étalée respectivement sur 10 ans (à compter du 01/01/07) et sur 2 ans (à compter du 01/07/07). Le solde au 31/12/08 s'explique comme suit :

- SpeBio : 2 400 000 euros ;



- PAR Pharmaceutical : 4 139 678 euros ;
- Handok : 632 431 euros ;
- NovaMed : 512 492 euros ;
- Autres : 76 933 euros.

## 4. NOTES SUR LE RÉSULTAT

### 4.1. CHIFFRE D'AFFAIRES

Le chiffre d'affaires de l'exercice 2008 d'un montant de 1 084 062 euros se décompose comme suit :

- vente de produits finis à la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma : 51 408 euros ;
- vente de produits finis à la filiale SpeBio : 98 584 euros ;
- prestations de service fournies à la société Eurofins-VirAlliance : 102 800 euros ;
- refacturations à la filiale Laboratoires BioAlliance Pharma : 700 878 euros ;
- refacturations à la filiale SpeBio : 64 649 euros ;
- refacturations à la filiale BioAlliance Pharma Switzerland : 24 610 euros ;
- autres : 41 133 euros.

### 4.2. SUBVENTIONS D'EXPLOITATION

Les subventions d'exploitation s'élèvent à 19 216 euros et sont rapportées au résultat au rythme des dépenses engagées.

### 4.3. AUTRES PRODUITS

Les autres produits correspondent à la reconnaissance en résultat des montants perçus dans le cadre des accords de licence signés pour le produit loramyc® :

- quote part du paiement à la signature de l'accord de licence avec SpeBio : 4 800 000 euros ;
- quote part du paiement à la signature de l'accord de licence PAR Pharmaceutical : 4 139 685 euros ;
- quote part du paiement à la signature de l'accord de licence Handok : 316 215 euros ;
- quote part du paiement à la signature de l'accord de licence Novamed : 128 123 euros ;
- autres : 191 159 euros.

### 4.4. CHARGES D'EXPLOITATION

Les charges d'exploitation évoluent de 21 963 733 euros au 31/12/07 à 29 041 311 euros au 31/12/08.

Cette évolution est principalement due à l'augmentation des

dépenses liées aux programmes de développement clinique et à la fabrication du Loramyc®.

Les autres charges comprennent également le paiement à la signature d'accords de licence avec la société Novadel d'un montant de 1 925 916 euros et avec la société APR d'un montant de 1 000 000 euros.

### 4.5. RÉSULTAT D'EXPLOITATION

Le résultat d'exploitation est une perte de 18 307 183 euros, à comparer à une perte de 17 362 306 euros au titre du 31 décembre 2007.

### 4.6. RÉSULTAT FINANCIER

Le résultat financier correspond principalement aux plus values de cession de SICAV dans le cadre de la gestion des excédents de trésorerie de la Société. Il inclut également des gains de change à hauteur de 182 766 euros, des intérêts créditeurs pour 9 745 euros, ainsi qu'une provision pour dépréciation des titres de participation de la joint venture SpeBio pour 20 000 euros.

Les produits financiers concernant les avances court terme aux filiales représentent 385 912 euros.

### 4.7. RÉSULTAT EXCEPTIONNEL

Le résultat exceptionnel est une perte de 125 800 euros et correspond principalement à des dotations aux provisions pour risques et charges, des régularisations de charges et un mali sur le contrat de liquidité.

### 4.8. IMPÔTS SUR LES BÉNÉFICES

La créance d'impôt de 2 253 575 euros correspond au montant du crédit d'impôt recherche.

Le report du déficit au 31/12/08 est de 22 500 543 euros et se décompose comme suit :

- 16 358 658 euros pour BioAlliance Pharma
- 6 141 885 euros pour Laboratoires BioAlliance Pharma.

### 4.9. RÉSULTAT NET

Le résultat de 2008 est une perte de 14 560 997 euros.

## 5. ENGAGEMENTS HORS BILAN

### 5.1. BILAN DES BSA/BCE /SO ET ACTIONS GRATUITES AU 31 DÉCEMBRE 2008

#### Récapitulatif des bons de souscription d'actions au 31 décembre 2008

Type	Date d'autorisation	BSA ou BSCPE Autorisés	BSA ou BSCPE Attribués	Bénéficiaires
BSA - A	14 avril 2003 Résolution #48	6 600	6 600	Membres du Conseil scientifique
BCE - C	14 avril 2003 Résolution #49	38 400	38 400	Dirigeants et salariés
BCE - D	14 avril 2003 Résolution #50	75 360	75 360	Fondateurs
BCE - E	14 avril 2003 Résolution #51	30 144	30 144	Dirigeants
BCE & BSA - H	14 avril 2003 Résolution #52	75 359	73 859 <sup>(2)</sup>	Salariés
BSA - B	17/03/2004 Résolution # 3	15 000	15 000	Membres du Conseil de surveillance
BCE - F	19/07/2004 Résolution #5	5 420	5 420	Fondateurs
BCE - G	19/07/2004 Résolution#7	114 157	114 157	Cadres dirigeants
Sous TOTAL				
BCE & BSA - J	07/11/2005 Résolution #10	161 000	137 394 <sup>(7)</sup>	Dirigeants Salariés membres du Conseil de surveillance
BSA - K	16 mai 2006 Résolution #10	90 000	90 000	Membres du Conseil de surveillance et Conseil scientifique
BSA-L	29 avril 2008 Résolution #21	150 000	54 000	Membres du Conseil de surveillance et Conseil scientifique
TOTAL BONS				

#### TOTAL ACTIONS

- (1) Après exercices et déduction de 7 350 BSPCE annulés pour départ des salariés  
(2) Après déduction de 1 500 BSPCE non attribués et annulés le 22 septembre 2005  
(3) Après annulation de 650 BCE-H pour cause de départ de salarié  
(4) Après exercices et déduction de 18 450 BSPCE annulés pour cause de départ des salariés  
(5) Non attribué - Annulés  
(6) Après exercices et déduction de 6 918 BSPCE annulés pour départ des salariés  
(7) Après déduction de 23 606 bons non attribués et annulés par le Directoire du 24 mars 2006.  
(8) Après déduction de 15 900 BCE annulés par le Directoire du 2 janvier 2007 (11 250 + 4 650)  
(9) Après déduction de 3 750 bons annulés par le Directoire du 31 décembre 2008  
(10) Après déduction de 20 000 bons annulés par le Directoire du 31 décembre 2008  
(11) 251 468 bons donnant chacun droit à 4 actions et 26 500 bons donnant chacun droit à 1 action  
(12) 159 095 bons donnant chacun droit à 4 actions et 34 000 bons donnant chacun droit à 1 action

BSA ou BSPCE en circulation au 31/12/07	BSA ou BSCPE exercés entre le 01/01/08 et le 31/12/08	BSA ou BSCPE en circulation au 31/12/08	Actions pouvant être souscrites en tenant compte des annulations et du vesting	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
3 450	3 450	0	0	2,46 €	13/04/2008
2 450 <sup>(11)</sup>	2 450	0	0	2,46 €	13/04/2008
75 360	75 360	0	0	2,46 €	13/04/2008
20 096	20 096	0	0	2,46 €	13/04/2008
2 959 BSA 4 420 BCE <sup>(3)</sup> 7 379 <sup>(4)</sup>	2 959 BSA 4 420 BCE 7 379	0	0	2,46 €	13/04/2008
11 100	0	11 100	44 400	4,09 €	16/03/2009
5 420	0	5 420	21 680	4,09 €	18/07/2009
69 188 <sup>(6)</sup>	0	69 188	276 752	4,09 €	18/07/2009
194 443	108 735	85 708	342 832		
82 250 <sup>(8)</sup> dont 57 025 vestés	0	78 500 <sup>(9)</sup> dont 73 387 vestés	293 548	10,64 €	07/11/2010
90 000 dont 26 500 vestés	0	70 000 <sup>(10)</sup> dont 34 000 vestés	19 500 7 000 7 500	12,51 € 11,80 € 11,18 €	09/06/2011 13/12/2011 10/10/2012
0	0	54 000 dont 0 vestés	0	2,95 €	17/12/2013
366 693 dont 251 468 + 26 500 vestés <sup>(11)</sup>	108 735	288 208 dont 159 095 + 34 000 vestés <sup>(12)</sup>	636 380 + 34 000		
	<b>434 940</b> actions créées		<b>670 380</b>		

### Récapitulatif des options de souscription d'actions au 31 décembre 2008

Désignation du Plan	Date d'autorisation (Directoire)	Nombre d'options Autorisées	Nombre d'options Attribuées	Bénéficiaires
SO (2006) 1	30/10/2006		352 000	Dirigeants et salariés
SO (2006) 2	05/04/2007		114 000	salariés
SO (2006) 3	10/10/2007		55 000	salariés
SO (2006) 4	25/04/2008		74 000	salariés
<b>TOTAL</b>		<b>630 000 <sup>(2)</sup></b>	<b>595 000</b>	

(1) Récapitulatif des annulations pour cause de départ de salarié, PV Directoire du 31 décembre 2008

(2) Le Directoire du 25 avril 2008 a annulé 35 000 options non attribuées

### Récapitulatif des attributions gratuites d'actions au 31 décembre 2008

Désignation du Plan	Date d'attribution (Directoire)	Nombre d'actions gratuites Autorisées	Nombre d'actions gratuites Attribuées	Bénéficiaires
AGA (2008) 1	01/08/2008	260 000	148 500	Dirigeants et salariés
<b>TOTAL</b>		<b>260 000</b>	<b>148 500</b>	

(1) Récapitulatif des annulations pour cause de départ de salarié, PV Directoire du 31 décembre 2008

Acquisition par tranche au 31/12/07 de 25 % à compter du ...	Nombre d'options annulées <sup>(1)</sup>	Options en circulation au 31/12/08	Options pouvant être souscrites en tenant compte des annulations et du vesting	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
30/10/2007	63 500	288 500	161 000	12,74	30/10/2011
05/04/2008	33 750	80 250	21 000	12,55	05/04/2012
10/10/2008	11 250	43 750	13 750	11,18	10/10/2012
25/04/2009	0	74 000	0	7,06	25/04/2013
	<b>108 500</b>	<b>486 500</b>	<b>195 750</b>		

Date d'acquisition définitive sous réserve de conditions présence + performance	Nombre de droits à actions gratuites annulées <sup>(1)</sup>	Droits à actions gratuites en circulation au 31/12/08	Nombre d'actions gratuites définitivement acquises en tenant compte des annulations	Date d'expiration
01/08/2010	13 400	135 100	0	29/04/2009
	<b>13 400</b>	<b>135 100</b>	<b>0</b>	

## 5.2. 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.

Les hypothèses actuarielles retenues sont les suivantes :

Convention Collective : CNN des Entreprises du Médicament

Age de départ en retraite : 65 ans à l'initiative du salarié

Date de calcul : 31/12/08

Table de mortalité : INSEE 2002-2004 H/F

Taux d'actualisation : 5,60 %

Taux de revalorisation des salaires : (taux d'augmentation des salaires + inflation) 4 %

Taux de rotation (turn-over) : Par structure d'âge

- pour les salariés de 16 à 35 ans : 13 %

- pour les salariés de 36 à 45 ans : 6,7 %

- pour les salariés de 46 à 49 ans : 3 %

- pour les salariés de 50 ans et plus : 0 %

Taux de charges sociales : 46 %

Au 31 décembre 2008, les engagements de retraite s'élèvent à 275 958 euros.

## 5.3. OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS BIOALLIANCE PHARMA AU BÉNÉFICE DES SALARIÉS

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 16 mai 2006, a conféré au Directoire l'autorisation de consentir, pendant les périodes autorisées par la loi, un nombre maximum de 630 000 options donnant droit chacune à une action.

Quatre attributions ont été faites par le Directoire :

- Le 30 octobre 2006 : 352 000 options de souscription d'actions au prix de 12,74 euros, assorties de règles d'acquisition sur 4 ans.

- Le 5 avril 2007 : 114 000 options de souscription d'actions au prix de 12,55 euros, assorties de règles d'acquisition sur 4 ans.

- Le 10 octobre 2007 : 55 000 options de souscription d'actions au prix de 11,18 euros, assorties de règles d'acquisition de 4 ans.

- Le 25 avril 2008 : 74 000 options de souscription d'actions au prix de 7,06 euros, assorties de règles d'acquisition de 4 ans.

Par ailleurs, le Directoire du 31 décembre 2008 a fait le bilan des annulations d'options constatées en 2008, annulations de plein droit du fait du départ des salariés de la Société : 108 500 au total, dont 68 500 pour les seuls salariés de BioAlliance Pharma.

## 5.4 ATTRIBUTION GRATUITE D' ACTIONS

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 29 avril 2008 a conféré au Directoire l'autorisation d'attribuer gratuitement un nombre maximum de 260 000 actions, au bénéfice des dirigeants

et du personnel salarié de BioAlliance Pharma S.A. ou de toute filiale détenue à 100 %, et soumis l'attribution de ces actions à des conditions de performance arrêtées par le Directoire.

Une attribution a été faite par le Directoire :

- Le 31 juillet 2008 : 148 500 actions gratuites, dont 142 500 au bénéfice des seuls salariés de BioAlliance Pharma, dont l'acquisition définitive est soumise à des conditions de présence dans l'entreprise et de performance appréciées à l'expiration d'une période de 2 ans.

Par ailleurs, le Directoire en date du 31 décembre 2008 a fait le bilan des annulations d'actions gratuites depuis cette 1<sup>re</sup> attribution, annulations de plein droit du fait du départ des salariés de la Société : 13 400 au total, concernant les seuls salariés de BioAlliance Pharma.

## 5.5 ATTRIBUTION DE BSA AU 2<sup>e</sup> SEMESTRE 2008

L'assemblée générale ordinaire et extraordinaire du 29 avril 2008, dans sa vingt et unième résolution, a délégué au Directoire la compétence d'émettre un montant maximum de 150 000 BSA-L donnant chacun droit à la souscription d'une action, au profit d'une catégorie de personnes comprenant les membres indépendants du Conseil de surveillance et les membres du Comité scientifique qui sont en fonction à ce jour ou qui pourraient être ultérieurement désignés.

Le Directoire du 17 décembre 2008 a attribué 54 000 BSA-L1 aux six membres du Conseil de surveillance, assorties de conditions d'acquisition des droits sur une durée de 4 ans.

## 5.6 OPTIONS DE SOUSCRIPTION D' ACTIONS EUROFINS-VIRALLIANCE (EVI)

Dans le cadre du contrat conclu avec la société Eurofins-VirAlliance (EVI) en date du 20 octobre 2005 relatif à la cession de licences (anciennement exploitées par VirAlliance, filiale de BioAlliance Pharma dissoute en 2005), la Société BioAlliance Pharma s'est vue octroyer des stocks options EVI exerçables entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2009. Le prix d'exercice de ces stocks options sera déterminé sur la base des comptes de la Société EVI clos au 31 décembre 2008. L'exercice des stocks options pourrait intervenir plus tôt, dans le cas où la Société EVI procéderait à une opération de fusion ou de consolidation avec une société autre que BioAlliance Pharma. Il est également précisé que la Société BioAlliance Pharma ne posséderait à terme pas plus de 40 % du capital social de la Société EVI.

## 5.7 ENGAGEMENT FINANCIER EN FAVEUR D' UN TIERS

En date du 11 septembre 2006, BioAlliance Pharma a signé avec la société ALD Automotive un engagement de poursuite de contrats

de location longue durée souscrits par la société Laboratoires BioAlliance Pharma. BioAlliance Pharma s'engage à se substituer au locataire pour toute défaillance de ce dernier dans l'exécution de l'une quelconque de ses obligations, à première demande par le bailleur.

Au 31 décembre 2008, le montant de cet engagement était égal à 360 909 euros.

#### 5.8 DROIT INDIVIDUEL À LA FORMATION (DIF)

Les droits acquis par les salariés sont de 1 779 heures et la valorisation de cet engagement s'élève à 141 339 euros.

#### 5.9 CONTRAT DE LOCATION SIMPLE

Cet engagement concerne les baux de la société.

La valorisation de l'engagement s'élève :

- à moins d'un an : 694 556 euros
- entre 1 et 5 ans : 2 778 224 euros
- à plus de 5 ans : 2 000 321 euros

#### 5.10 RÉMUNÉRATION DES MANDATAIRES SOCIAUX

Les rémunérations des mandataires sociaux s'élèvent à 749 550 euros.

Le montant de leurs indemnités de retraite représente 177 190 euros.

## 6. AUTRES INFORMATIONS FINANCIÈRES

La société BioAlliance Pharma, tête de groupe, est intégrée fiscalement avec sa filiale Laboratoires BioAlliance Pharma.

## IMMOBILISATIONS

Cadre A	Valeur brute	Augmentations	
	début d'exercice	Réévaluations	Acquisitions
<b>Immobilisations incorporelles</b>			
Frais d'établissement, de recherche et développement			
<b>Total I</b>			
Autres postes d'immobilisations incorporelles	429 297		1 911
<b>Total II</b>	<b>429 297</b>		<b>1 911</b>
<b>Immobilisations corporelles</b>			
Installations techniques, matériel et outillage industriels	391 578		233 666
Installations générales, agencements et aménagements divers	368 281		1 872 193
Matériel de bureau et informatique, mobilier	257 646		320 368
Immobilisations corporelles en cours	619 188		
<b>Total III</b>	<b>1 636 694</b>		<b>2 426 227</b>
<b>Immobilisations financières</b>			
Autres participations	120 000		31 918
Autres titres immobilisés	149 970		47 500
Prêts et autres immobilisations financières	288 596		
<b>Total IV</b>	<b>558 565</b>		<b>79 418</b>
<b>Total général (I + II + III + IV)</b>	<b>2 624 556</b>	<b>0</b>	<b>2 507 556</b>

Cadre B	Diminutions		Valeur brute	Réévaluations
	Par virement	Par cession	fin d'exercice	Valeur d'origine
<b>Immobilisations incorporelles</b>				
Frais d'établissement, de recherche et développement				
<b>Total I</b>			<b>0</b>	
Autres postes d'immobilisations incorporelles			431 208	
<b>Total II</b>			<b>431 208</b>	
<b>Immobilisations corporelles</b>				
Installations techniques, matériel et outillage industriels		32 163	593 081	
Installations générales, agencements et aménagements divers		178 468	2 062 006	
Matériel de bureau et informatique, mobilier		14 725	563 289	
Immobilisations corporelles en cours	619 188			
<b>Total III</b>	<b>619 188</b>	<b>225 356</b>	<b>3 218 377</b>	
<b>Immobilisations financières</b>				
Autres participations			151 918	
Autres titres immobilisés			197 470	
Prêts et autres immobilisations financières		58 983	229 613	
<b>Total IV</b>	<b>0</b>	<b>58 983</b>	<b>579 001</b>	
<b>Total général (I + II + III + IV)</b>	<b>619 188</b>	<b>284 339</b>	<b>4 228 586</b>	<b>0</b>



## AMORTISSEMENTS

Cadre A Immobilisations amortissables	Situation et mouvements de l'exercice			
	Valeur brute début d'exercice	Augmentations Dotations	Diminutions Sorties / Reprises	Valeur en fin d'exercice
<b>Immobilisations incorporelles</b>				
Frais d'établissement, de recherche et développement				
<b>Total I</b>				<b>0</b>
Autres postes d'immobilisations incorporelles	309 772	32 260		342 031
<b>Total II</b>	<b>309 772</b>	<b>32 260</b>		<b>342 031</b>
<b>Immobilisations corporelles</b>				
Installations techniques, matériel et outillage industriels	263 506	76 375	30 458	309 423
Installations générales, agencements et aménagements divers	250 481	238 170	178 468	310 183
Matériel de bureau et informatique, mobilier	149 061	95 773	13 223	231 612
<b>Total III</b>	<b>663 048</b>	<b>410 318</b>	<b>222 149</b>	<b>851 217</b>
<b>Total général (I + II + III)</b>	<b>972 820</b>	<b>442 578</b>	<b>222 149</b>	<b>1 193 249</b>

Cadre B Immobilisations amortissables	Ventilations des dotations aux amortissements de l'exercice			Cadre C Prov. amort. dérogatoires	
	Amortissements linéaires	Amortissements dégressifs	Amortissements exceptionnels	Dotations	Reprises
<b>Immobilisations incorporelles</b>					
Frais d'établiss., recherche développ.					
<b>Total I</b>					
Autres immobilisations incorp	32 260				
<b>Total II</b>	<b>32 260</b>				
<b>Immobilisations corporelles</b>					
Instal. Techn., matériel et outil. industriels	76 375				
Instal. Génér., agenc. et aménag. divers	238 170				
Matériel de bureau et informatique, mobilier	95 773				
<b>Total III</b>	<b>410 318</b>				
<b>Total général (I + II + III)</b>	<b>442 578</b>				

Cadre D Mouvements des charges à répartir sur plusieurs exercices	Montant net début d'exercice	Augmentations	Dotations exercice aux amort.	Montant net en fin d'exercice
Charges à répartir sur plusieurs exercices				
Primes de remboursement des obligations				

## PROVISIONS INSCRITES AU BILAN

	Montant au début de l'exercice	Augmentations : Dotations exercice	Diminutions : Reprises exercice	Montant à la fin de l'exercice
<b>Provisions réglementées</b>				
<b>Total I</b>				
<b>Provisions pour risques et charges</b>				
Provisions pour pertes de change	7 235	401	7 235	401
Autres provisions pour risques et charges	280 618	60 000	180 618	160 000
<b>Total II</b>	<b>287 853</b>	<b>60 401</b>	<b>187 853</b>	<b>160 401</b>
<b>Provisions pour dépréciations</b>				
Sur titres de participation		20 000		20 000
Sur stocks et en-cours	21 192		21 192	
Sur comptes clients	20 379	113 583	24 913	109 050
Autres provisions pour dépréciations		1 225 000		1 225 000
<b>Total III</b>	<b>41 571</b>	<b>1 358 583</b>	<b>46 105</b>	<b>1 354 050</b>
<b>Total général (I + II + III + IV)</b>	<b>329 424</b>	<b>1 418 985</b>	<b>233 957</b>	<b>1 514 451</b>
Dont dotations et reprises :				
- d'exploitation		1 338 583	46 105	
- financières		20 401	7 235	
- exceptionnelles		60 000	180 618	

Titres mis en équivalence : montant de la dépréciation de l'exercice (Art. 39-1-5 du CGI)

## ÉTATS DES CRÉANCES ET DES DETTES

Cadre A - ÉTAT DES CRÉANCES	Montant brut	A 1 an au plus	A plus d'1 an
<b>De l'actif immobilisé</b>			
Autres immobilisations financières	229 613	67 956	161 657
<b>De l'actif circulant</b>			
Clients douteux ou litigieux	120 281	120 281	
Autres créances clients	295 644	295 644	
Personnel et comptes rattachés	4 000	4 000	
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	(2 029)	(2 029)	
Impôts sur les bénéfices	4 627 451	4 627 451	
Taxe sur la valeur ajoutée	925 387	925 387	
Autres impôts taxes et versements assimilés			
Divers			
Groupes et associés	10 514 876	10 514 876	
Débiteurs divers	1 371 422	1 371 422	
Charges constatées d'avance	575 702	575 702	
<b>Total</b>	<b>18 662 349</b>	<b>18 500 692</b>	<b>161 657</b>

Cadre B - ÉTAT DES DETTES	Montant brut	A 1 an au plus	De 1 à 5 ans	A plus de 5 ans
Emprunts et dettes auprès d'établissements de crédits				
- à un an maximum à l'origine	75 199	75 199		
- à plus d'un an à l'origine				
Fournisseurs et comptes rattachés	4 729 641	4 729 641		
Personnel et comptes rattachés	877 313	877 313		
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	858 551	858 551		
Taxe sur la valeur ajoutée	81 950	81 950		
Autres impôts, taxes et versements assimilés	167 067	167 067		
Autres dettes	47 618	47 618		
Produits constatés d'avance	7 761 534	5 194 478	1 667 056	900 000
<b>Total</b>	<b>14 598 872</b>	<b>12 031 816</b>	<b>1 667 056</b>	<b>900 000</b>

## COMPOSITION DU CAPITAL SOCIAL

(Articles R. 123-195 et R. 123-196 du code de commerce)

Différentes catégories de titres	Valeur nominale	Nombres de titres			
		Au début de l'exercice	Créés pendant l'exercice	Remboursés pendant l'exercice	En fin d'exercice
Actions	0,25000	12 461 894	434 940	0	12 896 834

## PRODUITS À RECEVOIR

(Articles R. 123-195 et R. 123-196 du code de commerce)

Produits à recevoir inclus dans les postes suivants du bilan	31/12/2008	31/12/2007
Créances rattachées à des participations		
Créances clients et comptes rattachés		
Autres créances	607 767	508 293
Subventions à recevoir	87 880	248 893
RRR à obtenir	521 916	259 000
Autres	(2 029)	400
Disponibilités	3 152	6 261
<b>Total</b>	<b>610 918</b>	<b>514 554</b>

## CHARGES À PAYER

(Articles R. 123-195 et R. 123-196 du code de commerce)

Charges à payer incluses dans les postes suivants du bilan	31/12/2008	31/12/2007
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	8 360	9 817
Dettes fournisseurs et comptes rattachés	2 377 663	4 069 096
Dettes fiscales et sociales	1 382 613	764 566
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés		
Autres dettes	47 618	8 656
<b>Total</b>	<b>3 816 254</b>	<b>4 852 136</b>

## PRODUITS ET CHARGES CONSTATÉS D'AVANCE

(Articles R. 123-195 et R. 123-196 du code de commerce)

Produits constatés d'avance	31/12/2008	31/12/2007
Produits d'exploitation	7 761 534	11 104 767
<b>Total</b>	<b>7 761 534</b>	<b>11 104 767</b>
Charges constatées d'avance	31/12/2008	31/12/2007
Charges d'exploitation	575 702	733 647
<b>Total</b>	<b>575 702</b>	<b>733 647</b>

## ÉLÉMENTS RELEVANT DE PLUSIEURS POSTES DU BILAN

(Articles R. 123-195 et R. 123-196 du code de commerce)

Éléments relevant de plusieurs postes de bilan	Montant concernant les entreprises		Montant des dettes ou des créances représentées par des effets de commerce
	Liées	Avec lesquelles la société a un lien de participation	
Capital souscrit, non appelé			
<b>Immobilisations incorporelles</b>			
Avances et acomptes			
Immobilisations financières			
Participations		151 918	
Créances rattachées à des participations			
Prêts			
Autres titres immobilisés			
Autres immobilisations financières			
<b>Total immobilisations</b>	-	<b>151 918</b>	-
Avances et acomptes versés sur commandes			
<b>Créances</b>			
Créances clients et comptes rattachés		294 471	
Autres créances		10 514 876	
Capital souscrit appelé, non versé			
<b>Total créances</b>	-	<b>10 809 347</b>	-
Valeurs mobilières de placement			
Disponibilités			
<b>Dettes</b>			
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		17 621	
Dettes sur immobilisations et comptes rattachés			
Autres dettes			
<b>Total dettes</b>	-	<b>17 621</b>	-

## VENTILATION DU CHIFFRE D'AFFAIRES NET

(Articles R. 123-195 et R. 123-196 du code de commerce)

	France	Etranger	Total
Ventes de produits finis	51 408	98 584	149 992
Prestations de services		102 799	102 799
Ventes de marchandises		4 600	4 600
Produits des activités annexes	737 412	89 259	826 671
<b>Total</b>	<b>788 820</b>	<b>295 242</b>	<b>1 084 062</b>

## EFFECTIF MOYEN

(Articles R. 123-195 et R. 123-196 du code de commerce)

	Personnel salarié	Personnel mis à disposition de l'entreprise
Cadres	56	
Agents de maîtrise et techniciens		
Employés	13	
Ouvriers		
<b>Total</b>	<b>69</b>	<b>0</b>

## LISTE DES FILIALES ET PARTICIPATIONS

(Articles R. 123-195 et R. 123-196 du code de commerce)

	Capital	Capitaux propres	Quote-part du capital détenue en pourcentage	Résultat du dernier exercice clos
<b>A - Renseignements détaillés concernant les filiales et participations</b>				
1 - Filiales (plus de 50 % du capital détenu)				
Laboratoires BioAlliance Pharma	100 000	(3 537 331)	100,000	(6 190 428)
BioAlliance Pharma Switzerland	33 670	4 729	100,000	(27 609)
2 - Participations (de 10 à 50 % du capital détenu)				
SpeBio	20 000	(2 319 143)	50,000	(9 753 821)
<b>B - Renseignements globaux sur les autres filiales et participations</b>				
1 - Filiales non reprises en A :				
a) française				
b) étrangères				
2 - Participations non reprises en A :				
a) française				
b) étrangères				

## RÉSULTAT ET AUTRES ÉLÉMENTS CARACTÉRISTIQUES DE LA SOCIÉTÉ AU COURS DES CINQ DERNIERS EXERCICES

(Article R.225-102 al 2 du Code de commerce)

	31/12/2004	31/12/2005	31/12/2006	31/12/2007	31/12/2008
<b>Capital en fin d'exercice</b>					
Capital social	747 089	2 073 498	2 169 086	3 115 473	3 224 208
Nombre d'actions ordinaires	747 089	8 293 991	8 676 343	12 461 894	12 896 832
Nombre d'actions à dividende prioritaire	-	-			
Nombre maximum d'actions à créer :	-	-			
- par conversion d'obligations					
- par droit de souscription					
<b>Opérations et résultat</b>					
Chiffre d'affaires (H.T.)	60 791	211 833	826 676	1 153 066	1 084 063
Résultat avant impôt, participation, dotations aux amortissements et provisions	(2 889 357)	(10 247 651)	(11 108 911)	(16 385 584)	(15 217 550)
Impôts sur les bénéfices	525 903	241 375	359 968	1 085 083	2 253 575
Participation des salariés	-	-			
Résultat après impôt, participation, dotations aux amortissements et provisions	(2 825 386)	(7 705 221)	(11 022 461)	(15 721 589)	(14 560 997)
Résultat distribué	-	-			
<b>Résultat par action</b>					
Résultat après impôt, participation, avant dotations aux amortissements et provisions	(3,16)	(1,21)	(1,24)	(1,23)	(1,01)
Résultat après impôt, participation, dotations aux amortissements et provisions	(3,78)	(0,93)	(1,27)	(1,26)	(1,13)
Dividende attribué					
<b>Personnel</b>					
Effectif moyen des salariés	38	45	47	53	75
Montant de la masse salariale	945 680	1 971 463	2 978 149	3 275 570	4 788 434
Montant des sommes versées en avantages sociaux (Sécu. Soc. Œuvres)	190 107	895 273	1 362 762	1 492 593	2 384 799

### 4.3. AUTRES INFORMATIONS FINANCIÈRES

#### Date des dernières informations financières

Publication des résultats annuels 2008 : communiqué de presse en date du 5 mars 2009 diffusé conformément aux dispositions relatives à la publication de l'information financière réglementé.

#### Informations financières intermédiaires et autres

Non applicable.

#### Politique de distribution des dividendes

BioAlliance Pharma 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.

### 4.4. CONTRÔLEURS LÉGAUX DES COMPTES

#### 4.4.1. Identification et honoraires

##### Commissaires aux comptes titulaires

Grant Thornton

Membre français de Grant Thornton International

100, rue de Courcelles

75017 Paris

Représenté par Monsieur Olivier Bochet, membres de la compagnie des commissaires aux comptes de Paris.

Le cabinet Grant Thornton a été désigné lors de la constitution de la Société pour une durée de six exercices. Son mandat a été renouvelé lors de l'assemblée générale du 17 novembre 2004 statuant sur les comptes de l'exercice clos le 30 juin 2004 et expirera à l'issue de l'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2009.

Ernst & Young Audit

Tour Ernst & Young, Faubourg de l'Arche

11, allée de l'Arche

92037 Paris-La Défense Cedex

Représenté par Monsieur Franck Sebag, membre de la compagnie des commissaires aux comptes de Versailles.

Le cabinet Ernst & Young a été désigné par l'assemblée générale du 7 novembre 2005 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 2010.

##### Commissaires aux comptes suppléants

Jean Pierre Cordier

100, rue de Courcelles

75017 Paris

Il a été nommé par l'assemblée générale du 17 novembre 2004 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 2009.

Société Auditex SA

Tour Ernst & Young

11, allée de l'Arche

92037 Paris La Défense Cedex

Auditex SA a été nommée par l'assemblée générale du 7 novembre 2005 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 2010.

Les contrôleurs légaux n'ont pas démissionné et n'ont pas été écartés.

**Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leur réseau pris en charge par la Société au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2008.**

Le tableau ci-dessous présente les honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leur réseau pris en charge par la Société sur 12 mois du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2008 :



(en euros)

	Grant Thornton				Ernst & Young			
	Montant		%		Montant		%	
	2008	2007	2008	2007	2008	2007	2008	2007
Audit, Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes en normes françaises et IFRS								
Emetteur	116 990	112 500	89 %	76 %	94 810	120 000	100 %	86 %
Filiale intégrée globalement	15 043	16 000	11 %	11 %	0	0	0 %	0 %
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du C. aux comptes								
Emetteur (levée de fonds 2007)	0	20 000	0 %	13 %	0	20 000	0 %	14 %
Filiale intégrée globalement								
<b>Sous-total</b>	<b>132 033</b>	<b>148 500</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>94 810</b>	<b>140 000</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>132 033</b>	<b>148 500</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>94 810</b>	<b>140 000</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

#### 4.4.2. Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

Rapport général des commissaires aux comptes sur l'exercice clos le 31 décembre 2008 (normes IFRS)

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 2008, sur :

- le contrôle des comptes consolidés de la société BioAlliance Pharma, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- la vérification spécifique prévue par la loi.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le Directoire. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

#### I. Opinion sur les comptes consolidés

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes consolidés. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Nous certifions que les comptes consolidés de l'exercice sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière, ainsi que du résultat de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur les points exposés dans la note 1.1 "Evénements et transactions significatifs" de l'annexe concernant le litige en

cours avec la société Eurofins et la note 1.2 "Evénements postérieurs au 31 décembre 2008" de l'annexe concernant le litige avec la société Spepharm.

#### 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 :

Votre société a réalisé, conformément à la norme IFRS2, une évaluation en date d'attribution des bons de parts de créateurs d'entreprise, d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites attribuées au personnel afin de donner lieu à comptabilisation d'une charge au compte de résultat, tel que cela est décrit dans la note 6.2 "Païement en actions" de l'annexe. Nous nous sommes assurés du caractère raisonnable des hypothèses retenues et des évaluations qui en résultent.

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 à la vérification spécifique prévue par la loi des informations relatives au Groupe, données dans le rapport de gestion.

A l'exception de l'incidence des faits exposés ci-dessus, nous n'avons pas d'autres observations à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Paris et Paris-La Défense, le 6 avril 2009

Les commissaires aux comptes

Grant Thornton  
Membre français de Grant Thornton International  
Olivier Bochet

Ernst & Young Audit  
Franck Sebag

#### 4.4.3. Rapport général des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

Rapport général des commissaires aux comptes sur l'exercice clos le 31 décembre 2008 (normes françaises)

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 2008 sur :

- le contrôle des comptes annuels de la société BioAlliance Pharma, 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 Directoire. 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 oeuvre 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.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur les points suivants exposés dans les notes 2.6 et 2.8 de l'annexe aux états financiers concernant les litiges en cours respectivement vis-à-vis de la société Eurofins et de la société SpePharm.

##### 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 l'élément suivant :

Comme mentionné dans la première partie du présent rapport, la note 2.8 de l'annexe présente le traitement comptable qui a été retenu ainsi que les postes des états financiers concernés.

Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre société, nous avons vérifié le caractère approprié de ces dépréciations. Nos travaux ont notamment consisté à revoir le caractère raisonnable des estimations et hypothèses significatives retenues par la Direction.

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 aux vérifications spécifiques prévues par la loi. A l'exception de l'incidence éventuelle des faits exposés ci-dessus, nous n'avons pas d'autres observations à formuler sur :

- la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Directoire et dans les documents adressés aux actionnaires sur la situation financière et les comptes annuels,
- la sincérité des informations données dans le rapport de gestion relatives aux rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux concernés ainsi qu'aux engagements consentis en leur faveur à l'occasion de la prise, de la cessation ou du changement de fonctions ou postérieurement à celles-ci.

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives aux prises de participation et de contrôle et à l'identité des détenteurs du capital vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Paris et Paris-La Défense, le 6 avril 2009

Les commissaires aux comptes

Grant Thornton  
Membre français de Grant Thornton International  
Olivier Bochet

Ernst & Young Audit  
Franck Sebag

#### 4.4.4. Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

Exercice clos le 31 décembre 2008

Aux Actionnaires,

En notre qualité de Commissaires aux comptes de votre Société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

##### 1. Conventions et engagements autorisés au cours de l'exercice

En application de l'article L. 225-88 du Code de commerce, nous avons été avisés des conventions et engagements qui ont fait l'objet de l'autorisation préalable de votre Conseil de Surveillance.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence éventuelle d'autres conventions et engagements mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de ceux dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-58 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimées 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.

##### 1.1. Convention de prise en charge des frais correspondant à la défense de Monsieur Gilles Avenard dans le cadre de la Procédure Américaine

Votre Conseil de surveillance du 29 octobre 2008 a autorisé à prendre en charge des frais correspondant à la défense de Monsieur Gilles Avenard dans le litige opposant votre Société à la Société Eurofins Pharma US Holding Inc. et par la Société Virralliance Inc. ou EVI (ci après la "Procédure Américaine").

Monsieur Gilles Avenard est assigné dans le cadre de la Procédure Américaine en qualité d'Administrateur de la société EVI. Il occupe cette fonction suite à un accord qui prévoit la désignation d'un représentant de BioAlliance Pharma au sein du Conseil

d'Administration d'EVI. Les faits qui lui sont reprochés ont donc pour origine ses fonctions au sein de la société BioAlliance Pharma.

Les frais de défense propre à Monsieur Gilles Avenard n'étant pas individualisés dans le montant global de la procédure, ce montant ne peut vous être communiqué.

Membre du Directoire concerné : M. Gilles Avenard

##### 2. Conventions et engagements approuvés au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie durant l'exercice

Par ailleurs, en application du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, approuvés au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

##### 2.1. Convention de gestion de trésorerie

Votre Conseil de surveillance du 4 septembre 2007 a autorisé la mise en place d'une convention de trésorerie avec votre filiale Laboratoires BioAlliance Pharma SAS.

Cette convention permet de mettre en œuvre un système de gestion centralisée de trésorerie conformément aux dispositions de l'article 511-7 du Code monétaire et financier. Elle a pour objectif d'optimiser la gestion des besoins et excédents de trésorerie en vue de minimiser les intérêts payés au titre du découvert et de faciliter le placement à court terme des fonds excédentaires.

##### 2.2. Convention de prestation de services "Technical Assistance and Research Agreement"

Votre Société a transféré, le 15 décembre 2005, l'activité de diagnostic développée par son ancienne filiale Viralliance, à une filiale du Groupe Eurofins aux Etats-Unis, EVI Inc. Corrélativement, BioAlliance Pharma s'est engagée à fournir un support au transfert de savoir, au titre d'un contrat d'assistance technique et recherche.

EVI Inc. rembourse les coûts réels des prestations effectués par la société dans la limite de 500 000 USD.

Au titre de l'exercice 2008, celles-ci se sont élevées à 102 799 euros au cours de l'exercice.

Paris et Paris-La Défense, le 6 avril 2009

Les commissaires aux comptes

Grant Thornton  
Membre français de Grant Thornton International  
Olivier Bochet

Ernst & Young Audit  
Franck Sebag

## 4.5. RAPPORT FINANCIER ANNUEL

Le rapport financier annuel de l'exercice 2008, établi en application des articles L. 451-1-2 du Code monétaire et financier et 222-3 du Règlement général de l'AMF, est constitué des sections du document de référence identifiées dans le tableau ci-dessous :

<b>Sections du document de référence</b>	<b>n° de section</b>
Comptes annuels de la Société BioAlliance Pharma SA	4.2
Comptes consolidés du Groupe	4.1
Rapport de gestion du Directoire comprenant le rapport sur le Groupe	3.1
Attestation des responsables du rapport financier annuel	5.1
Rapport général des commissaires aux comptes sur les comptes annuels	4.4.3
Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	4.4.2



# CHAPITRE 5

## INFORMATIONS JURIDIQUES SUR LA SOCIÉTÉ

<b>5.1. PERSONNES RESPONSABLES</b>	126
<b>5.2. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE</b>	127
5.2.1. Mandats des dirigeants membres du Directoire et du Conseil de surveillance de la société	127
5.2.2. Rémunérations et avantages	128
5.2.3. Fonctionnement des organes de surveillance et de direction	128
<b>5.3. FACTEURS DE RISQUE ET GESTION DES RISQUES</b>	130
5.3.1. Les risques liés à l'activité de la Société	130
5.3.2. Risques financiers	132
5.3.3. Risques juridiques	133
5.3.4. Assurance et couverture des risques	135
<b>5.4. CONTRÔLE INTERNE : RAPPORT DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE, LE CONTRÔLE INTERNE ET LA GESTION DES RISQUES</b>	136
5.4.1. Gouvernement d'entreprise	136
5.4.2. Procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société	139
5.4.3. Rapport des commissaires aux comptes sur les procédures de contrôle interne liées à l'information comptable et financière pour l'exercice clos le 31 décembre 2008	143
<b>5.5. SALARIÉS</b>	144
5.5.1. Nombre de salariés	144
5.5.2. Options consenties aux salariés et contrats d'intéressement et de participation	144
<b>5.6. INFORMATIONS RELATIVES À L'ACTIONNARIAT ET AU CAPITAL</b>	144
5.6.1. Principaux actionnaires	144
5.6.2. Capital social	145
<b>5.7. ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS</b>	149
5.7.1. Objet social (article 2 des statuts)	149
5.7.2. Organes de direction et de surveillance (articles 14, 15, 16 et 17 des statuts)	150
5.7.3. Droits et obligations attachés aux actions - Catégories d'actions (articles 7 et 12 des statuts)	150
5.7.4. Actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires	150
5.7.5. Convocations et participation aux assemblées (articles 20 et 22 des statuts)	150
5.7.6. Clauses susceptibles d'avoir une incidence sur le changement de contrôle	150
5.7.7. Franchissements de seuils (article 8 des statuts)	150
5.7.8. Modifications du capital social (article 9 des statuts)	151
<b>5.8. AUTRES INFORMATIONS</b>	151
5.8.1. Propriétés immobilières, usines et équipements	151
5.8.2. Contrats importants et opérations avec des apparentés	151
5.8.3. Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêt	151
5.8.4. Documents accessibles au public	151
5.8.5. Informations sur les participations	151
5.8.6. Index des informations publiées ou rendues publiques au cours des 12 derniers mois	152
<b>5.9. TABLE DE CONCORDANCE</b>	155

# CHAPITRE 5

## INFORMATIONS JURIDIQUES SUR LA SOCIÉTÉ

### Raison sociale et nom commercial de la Société

La dénomination sociale et le nom commercial de la Société sont : "BioAlliance Pharma".

### Immatriculation de la Société et code APE

BioAlliance Pharma est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris sous le numéro 410 910 095 (Siren)  
Son code APE/NAF est le 7219 Z. Il correspond à l'activité de recherche-développement en sciences physiques et naturelles.

### Date de constitution et durée de la Société

La Société a été constituée le 24 février 1997. Elle a été immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Paris le 5 mars 1997 pour une durée de 99 ans expirant, sauf dissolution anticipée ou prorogation, le 5 mars 2096.

### Siège social et forme juridique de la Société

Le siège social de la Société est situé 49, boulevard du Général Martial Valin, 75015 Paris. Il a été transféré à cette adresse en date du 7 janvier 2008 et se trouvait antérieurement situé Immeuble Les Chevrons, 59, boulevard du Général Martial Valin, 75015 Paris.

Le numéro de téléphone de la Société est le : + 33 (0) 1 45 58 76 00.  
BioAlliance Pharma est une société anonyme de droit français à Directoire et Conseil de surveillance soumise aux dispositions du Livre II du Code de commerce.

La législation régissant l'activité de la Société est décrite à la section 2.2.2 du présent document de référence.

### Exercice social

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2005, l'exercice social de la Société commence le 1<sup>er</sup> janvier et finit le 31 décembre de chaque année civile.

## 5.1. PERSONNES RESPONSABLES

### Responsables du document de référence

Madame Dominique Costantini, Président du Directoire de BioAlliance Pharma ;

Monsieur Gilles Avenard, membre du Directoire et Directeur général de BioAlliance Pharma ; et

Monsieur Pierre Morgon, membre du Directoire et Directeur général de BioAlliance Pharma.

### Attestation des responsables du document de référence

*"Nous attestons, après avoir pris toute mesure raisonnable à cet effet, que les informations contenues dans le présent document de référence sont, à notre connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omissions de nature à en altérer la portée.*

*Nous attestons, à notre 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 (figurant à la section 3.1. du présent document) 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.*

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

*Les informations financières historiques présentées dans ce document ont fait l'objet de rapports des contrôleurs légaux des comptes, figurant à la section 4.4. du présent document. Le rapport sur les comptes consolidés 2008 contient une observation".*

Madame Dominique Costantini  
Président du Directoire

Monsieur Pierre Morgon  
Directeur général

Monsieur Gilles Avenard  
Directeur général



## 5.2. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

BioAlliance Pharma est une société anonyme de droit français, à Directoire et Conseil de surveillance.

La société déclare se conformer aux règles de gouvernance nationales et européennes en vigueur, et plus particulièrement au code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées AFEP-MEDEF (voir le rapport du Président du Conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques à la section 5.4. du présent document de référence).

Les membres des organes de surveillance et de direction sont sélectionnés conformément aux statuts et au règlement intérieur. A la connaissance de la Société, aucun des membres du Directoire ni du Conseil de surveillance de la Société n'a été associé à aucune faillite, mise sous séquestre ou liquidation et n'a fait l'objet d'aucune condamnation ou sanction de quelque nature qu'elle soit au cours des cinq dernières années.

L'adresse professionnelle des dirigeants correspond au siège social de la Société.

### 5.2.1. Mandats des dirigeants membres du Directoire et du Conseil de surveillance de la société

#### 5.2.1.1. Composition du Directoire (article 14 des statuts)

Le Directoire comprend actuellement trois membres personnes physiques nommés par le Conseil de surveillance, Madame Dominique Costantini, Président du Directoire, Monsieur Gilles Avenard et Monsieur Pierre Morgon, Directeurs généraux. Leur mandat est d'une durée de trois années renouvelable, les mandats actuels de Madame Costantini et Monsieur Avenard ayant été renouvelés par le Conseil de surveillance en date du 24 avril 2007 et Monsieur Pierre Morgon ayant été nommé le 27 août 2008. Les membres du Directoire peuvent être révoqués par l'assemblée générale des actionnaires ou par le Conseil de surveillance.

Les informations complémentaires sur les mandats des membres du Directoire de la Société sont incluses dans le rapport de gestion, à la section 3.1.9.1 du présent document de référence.

**Dominique Costantini** est co-fondatrice de la Société, elle dispose de vingt ans d'expérience dans le domaine biopharmaceutique, du management, de la commercialisation et du développement de produits, notamment au sein de Hoechst Marion Roussel (aujourd'hui Sanofi-Aventis). Dominique Costantini est Docteur en médecine et en immunologie de l'Ecole de Médecine de l'Université de Paris V.

**Gilles Avenard** est le co-fondateur, avec Dominique Costantini, de la Société. Il est plus particulièrement responsable de l'exploitation au sein de la Société. Il a vingt ans d'expérience dans le domaine du management de la recherche et développement. Il a notamment

été Directeur exécutif de projets chez Hoechst Marion Roussel (aujourd'hui Sanofi-Aventis) et membre du Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS). Gilles Avenard est docteur en médecine et diplômé en hématologie biologique de l'Ecole de Médecine de l'Université de Paris V.

**Pierre Morgon** a rejoint la Société en août 2008. Il apporte une expérience de premier plan dans l'industrie pharmaceutique, à des postes comprenant la responsabilité du compte d'exploitation, une envergure managériale étendue, une responsabilité opérationnelle et stratégique et une expérience internationale. En qualité de Directeur général en charge des opérations, et en particulier des filiales de commercialisation, il travaille en relation étroite avec tous les partenaires industriels et commerciaux pour assurer le succès des produits et la croissance de l'entreprise. Pierre Morgon est Docteur en Pharmacie, Diplômé en Droit des Affaires et titulaire d'un MBA.

#### 5.2.1.2. Composition du Conseil de surveillance (article 16 des statuts)

Le Conseil de surveillance comprend, à la date de dépôt du présent document de référence, six membres indépendants choisis pour leur expertise industrielle et leur expérience en matière de gestion.

Les membres du Conseil de surveillance sont désignés par l'assemblée générale des actionnaires pour un mandat d'une durée de trois années renouvelable. En cas de vacance, les membres du Conseil de surveillance peuvent être cooptés dans les conditions prévues par la loi et les règlements applicables.

Le Conseil de surveillance ne comporte ni membre salarié ni censeur.

Conformément aux statuts, chaque membre du Conseil de surveillance doit détenir trente actions de BioAlliance Pharma au minimum.

Les membres du Conseil de surveillance de la Société sont, à la date de dépôt du présent document de référence, les suivants :

- Jean-Marie Zacharie, membre indépendant et Président du Conseil de surveillance ;
- François Sarkozy, membre indépendant et Vice-Président du Conseil de surveillance ;
- Michel Arié, membre indépendant ;
- Georges Hibon, membre indépendant ;
- Gilles Marrache, membre indépendant ;
- Philippe Taranto, membre indépendant.

La composition du Conseil de surveillance est décrite de façon plus détaillée dans le rapport du Président sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques, à la section 5.4.1.1 du présent document de référence.

### 5.2.1.3. Conflits d'intérêts éventuels au niveau des organes de direction ou de surveillance

A la connaissance de la Société, les membres du Directoire et du Conseil de surveillance ne sont pas en conflit d'intérêts avec la Société.

La Société confirme qu'elle n'a pas conclu de convention réglementée avec les membres des organes de surveillance et de direction hormis :

- les contrats de travail conclus avec Dominique Costantini (Président du Directoire) et Gilles Avenard (membre du Directoire et Directeur général) ;
- les contrats d'assurance perte d'emploi souscrits par la Société au bénéfice de Dominique Costantini et Gilles Avenard ;
- la convention de prise en charge des frais correspondant à la défense de Monsieur Gilles Avenard dans le cadre de la Procédure Américaine, convention décrite ci-dessous.

Les actions des membres du Directoire, comme celles des membres du Conseil de surveillance, ne font l'objet d'aucune restriction de cession.

### 5.2.1.4. Conventions réglementées

Conventions réglementées au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2008

La convention de prise en charge des frais correspondant à la défense de Monsieur Gilles Avenard dans le cadre de la Procédure Américaine, convention autorisée par le Conseil de surveillance en date du 29 octobre 2008 et conclue le 30 octobre 2008 entre BioAlliance Pharma SA et Gilles Avenard.

La société BioAlliance Pharma et Monsieur Avenard sont assignés devant le Tribunal de District du Delaware par la société Eurofins Pharma US Holdings Inc. et par la société Viralliance Inc ou EVI. Cette procédure est dénommée "la Procédure Américaine".

Monsieur Avenard est assigné dans le cadre de la Procédure Américaine en qualité d'administrateur de la société EVI. Il occupe cette fonction suite à un accord qui prévoit la désignation d'un représentant de BioAlliance Pharma au sein du conseil d'administration d'EVI. Les faits qui lui sont reprochés ont donc pour origine ses fonctions au sein de la société BioAlliance Pharma.

En conséquence, la société BioAlliance Pharma s'oblige à prendre en charge les frais correspondant à la défense de Monsieur Avenard dans le cadre de la Procédure Américaine, notamment les frais d'avocats en France et à l'étranger et les frais de déplacement, ainsi que les sommes que Monsieur Avenard pourrait être condamné à verser, qui ne seraient pas garanties par les compagnies d'assurance.

### Conventions antérieures

Convention de prestation de services "Technical Assistance and Research Agreement", conclue le 15 décembre 2006 entre la société Eurofins-VirAlliance, Inc. (EVI Inc.) dont Gilles Avenard est administrateur et BioAlliance Pharma SA.

Convention de gestion de trésorerie du groupe BioAlliance Pharma, autorisée par le Conseil de surveillance en date du 4 septembre 2007 et conclue le 17 septembre 2007 entre BioAlliance Pharma SA et Laboratoires BioAlliance Pharma SAS.

Le rapport spécial des commissaires aux comptes figure à la section 4.4.4 du présent document de référence.

## 5.2.2. Rémunérations et avantages

### 5.2.2.1. Rémunérations et avantages de toute nature, directs ou indirects attribués aux mandataires sociaux

Les informations sur les rémunérations et avantages de toute nature attribués aux mandataires sociaux sont incluses dans le rapport de gestion à la section 3.1.9.3 du présent document de référence. D'autre part, la Société explique la conformité de sa politique de rémunération des mandataires sociaux dirigeants et non dirigeants aux recommandations AFEP MEDEF dans le rapport du Président sur le gouvernement d'entreprise et le contrôle interne à la section 5.4.1.7 du présent document de référence.

### 5.2.2.2. Montant des sommes provisionnées aux fins du versement de pensions, de retraite ou d'autres avantages

L'engagement de retraite du Groupe BioAlliance Pharma au 31 décembre 2008 s'élève à 293 542 euros (comptes consolidés IFRS).

## 5.2.3. Fonctionnement des organes de direction et de surveillance

### 5.2.3.1. Fonctionnement du Directoire

Le Directoire est investi des pouvoirs les plus étendus pour agir en toute circonstance au nom de la Société ; il les exerce dans la limite des statuts, du règlement intérieur, de l'objet social et sous réserve de ceux expressément attribués par la loi au Conseil de surveillance et aux assemblées d'actionnaires.

Sa composition et les mandats de ses membres sont précisés à la section 5.2.1. du présent document de référence.

Les membres du Directoire se réunissent chaque fois que l'intérêt social l'exige, au lieu indiqué par le Président. Ils peuvent être convoqués par tous moyens, même verbalement. Les décisions sont prises à la majorité des voix exprimées, en cas de partage, la voix du Président est prépondérante.

### 5.2.3.2. Fonctionnement du Conseil de surveillance

Le Conseil de surveillance exerce un contrôle permanent de la gestion du Directoire. A ce titre, il peut, à toute époque de l'année, opérer les vérifications et contrôles qu'il juge opportuns et se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission.

Une fois par trimestre au moins, il entend un rapport du Directoire sur la gestion de la Société.

Le Conseil de surveillance est assisté dans ses travaux par un Comité d'audit et un Comité des rémunérations. La composition, les missions et les modalités de fonctionnement de ces comités sont définies par le règlement intérieur du Conseil de surveillance.

Cette section est à lire en relation avec la section 5.4.1 du présent document de référence qui comprend le rapport du Président du Conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise. En particulier, figurent dans ce rapport la référence au règlement intérieur du Conseil de surveillance, les critères d'indépendance de ses membres et le compte rendu de l'activité du Conseil de surveillance et de ses deux Comités au cours de l'année écoulée.

### Evaluation du Conseil de surveillance

Le règlement intérieur fixe les modalités selon lesquelles le Conseil de surveillance procédera à l'évaluation de son propre fonctionnement. Le Conseil de surveillance consacra, une fois par an, un point de son ordre du jour à un débat sur son fonctionnement, notamment lors de l'établissement du rapport sur le contrôle interne.

Une évaluation formalisée du fonctionnement du conseil sera réalisée tous les trois ans, avec l'assistance, le cas échéant, de tiers professionnels ou de membres indépendants.

### Comité d'audit

Le Comité d'audit est composé de trois membres indépendants du Conseil de surveillance. Il est présidé par Michel Arié et comprend également le Président du Conseil, Jean-Marie Zacharie et Philippe Taranto.

Le Conseil de surveillance a pris en compte, dans son règlement intérieur<sup>[29]</sup>, l'élargissement des missions du Comité d'audit qui résulte des dispositions de l'Ordonnance du 8 décembre 2008 transposant la 8<sup>e</sup> Directive européenne relative aux commissaires aux comptes.

En conséquence, le Comité d'audit, chargé d'assurer le suivi des questions relatives à l'élaboration et au contrôle des informations comptables et financières, est notamment chargé d'assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques et les commissaires aux comptes portent à sa connaissance les faiblesses significatives du contrôle interne, pour ce qui

concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Le Comité d'audit ne peut comprendre que des membres du Conseil de surveillance, dont un membre au moins doit présenter des compétences particulières en matière financière ou comptable et être indépendant.

Les travaux du Comité d'audit au cours de l'exercice 2008 figurent dans le rapport du Président du Conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise, à la section 5.4.1.5 du présent document de référence.

### Comité des rémunérations

Le Comité des rémunérations comprend deux membres indépendants du Conseil de surveillance, le Président, Jean-Marie Zacharie et le Vice-Président, François Sarkozy, ainsi qu'un expert, Dominique Jolivet, qui préside le Comité.

Le Comité des rémunérations émet toute recommandation au Conseil de surveillance en ce qui concerne la fixation initiale et toute augmentation de la rémunération des membres du Directoire, la répartition des jetons de présence à allouer aux membres du Conseil de surveillance, la fixation initiale et toute augmentation de la rémunération des membres indépendants du Conseil de surveillance.

Les travaux du Comité des rémunérations au cours de l'exercice 2008 figurent dans le rapport du Président du Conseil de surveillance sur le gouvernement d'entreprise, à la section 5.4.1.6 du présent document de référence.

### 5.2.3.3. Comité scientifique

Le Comité scientifique est composé du Directoire et du Directeur scientifique de BioAlliance Pharma, ainsi que de membres universitaires, hospitaliers ou scientifiques renommés, provenant d'Universités et d'Instituts français reconnus.

Le Comité scientifique est consulté en fonction des besoins stratégiques de la Société et ses membres sont consultés lors de réunions projets, chacun séparément par unité opérationnelle. Il est chargé de guider et d'évaluer les progrès de certains projets ainsi que la pertinence scientifique des nouveaux projets de la Société. Il se réunit en moyenne tous les deux mois pour chacun des projets suivis.

[29] Règlement intérieur modifié par le Conseil de surveillance en date du 10 février 2009.

## 5.3. FACTEURS DE RISQUE ET GESTION DES RISQUES

Le Groupe BioAlliance Pharma a initié au cours de l'exercice 2008 la formalisation de sa démarche de gestion des risques ou ERM ("Entreprise Risk Management"). Cette démarche a vocation à englober toutes les typologies de risques et à s'appliquer à toutes les activités du Groupe BioAlliance Pharma, sous réserve des dispositions particulières requises dans le domaine réglementaire ; elle est décrite dans le rapport du Président sur le gouvernement d'entreprise, le contrôle interne et la gestion des risques, à la section 5.4.2 du présent document de référence.

La cartographie des risques établie à fin 2008 a permis de recenser un total de 101 risques identifiés, répertoriés dans onze catégories couvrant tous les processus de l'entreprise : Recherche et Développement, Affaires réglementaires, Prix et remboursement, Production, Marketing-ventes, Ressources humaines, Accords et licences, Finances, Stratégie actionnariale, Informatique, Juridique et propriété industrielle.

Les risques sont classés en fonction d'un coefficient combinant probabilité et criticité, permettant ainsi de déterminer les principaux facteurs de risque, selon une typologie qui les répartit en trois catégories : risque majeur, risque fort ou risque acceptable. Tout risque évalué comme fort ou majeur devra faire l'objet d'un plan de gestion des risques précisant les responsabilités et les actions à mettre en œuvre.

Le Groupe a identifié 10 % de risques majeurs, qui sont essentiellement des risques liés à l'activité de la Société et des risques financiers.

### 5.3.1. Les risques liés à l'activité de la Société

Les risques liés à l'activité de la société peuvent être définis de la façon suivante :

1. Risques liés à la recherche et au développement des médicaments ;
2. Risques liés à l'externalisation des capacités de recherche et de production ;
3. Risques liés aux politiques de prix et de remboursement des médicaments ;
4. Risques liés à la commercialisation des médicaments ;
5. Risques liés aux accords de partenariats ; et
6. Risques industriels liés à la manipulation de matières dangereuses.

#### 5.3.1.1. Risques liés à la recherche et au développement des médicaments

Afin d'achever le développement de ses produits et pour en assurer la commercialisation, la Société doit mettre en œuvre des efforts de recherche et développement importants, effectuer de nombreuses études, procéder à des investissements financiers importants et obtenir des autorisations réglementaires. Pour ce faire, la Société est confrontée à un haut degré de risques et d'incertitudes qui sont susceptibles de ralentir ou de suspendre les efforts de développement de ses produits et d'affecter ainsi ses activités.

Pour obtenir une AMM, la Société doit réaliser des essais précliniques et cliniques complets sur l'homme afin de démontrer l'innocuité et l'efficacité de ses produits.

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.

Les essais cliniques sont placés sous le contrôle de comités d'éthique, d'autorités réglementaires ou d'autres services administratifs. Les autorités réglementaires pourraient empêcher la Société d'entreprendre des essais cliniques ou de poursuivre des développements cliniques s'il était avéré que les essais projetés ne respectent pas les standards réglementaires requis, notamment en termes de rapport entre les bénéfices escomptés du produit et ses risques éventuels. A ce titre, les produits développés par la Société étant soit des innovations portant sur le mode de délivrance de médicaments déjà connus, soit de nouvelles molécules, elle devra, tout au long de leur développement, établir l'efficacité et la tolérance de ces nouveaux produits ainsi que le rapport entre le bénéfice thérapeutique attendu et le risque toxique encouru.

Dans le cas où des patients étaient ou venaient à être exposés à des risques imprévus et graves, la Société pourrait choisir, ou les autorités réglementaires pourraient demander à la Société, 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, pouvant être liés ou non au traitement faisant l'objet de l'essai, et imposer à la Société de retarder ou interrompre l'essai. Au vu des résultats d'essai, la Société pourrait de même décider d'abandonner des projets de développement que celle-ci estimait initialement prometteurs.

L'incapacité de la Société à réaliser et à achever des essais cliniques avec succès pourrait avoir un effet négatif significatif sur ses activités, sa situation financière, ses résultats et son développement.

### 5.3.1.2. Risques liés à l'externalisation des capacités de recherche et de production

La Société fait appel à des sous-traitants en matière de recherche et de production de produits et n'a donc développé qu'un savoir-faire limité dans ces domaines. Bien que la Société estime que le nombre de sous-traitants pouvant lui offrir des capacités de recherche et de fabrication reste significatif, l'indisponibilité de ces derniers pour mener à bien un projet ou leur défaillance pourrait avoir un effet défavorable sur le développement de ses produits et la génération de revenus futurs. De plus, la dépendance de la Société vis-à-vis de tiers et son absence d'infrastructure pour la fabrication de ses produits à l'échelle industrielle pourraient affecter sa capacité à commercialiser ses produits dans des délais raisonnables et de manière compétitive.

La Société a confié à un tiers la production de son produit le plus avancé, le Loramyc®. En cas de défaillance de celui-ci, La Société pourrait se trouver provisoirement en rupture de stock, ce qui affecterait le succès de la commercialisation du Loramyc®.

Dans le cas où la Société changerait de fabricant pour le Loramyc®, elle devrait procéder à la revalidation du procédé et des procédures de fabrication de ce produit en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication (BPF) en vigueur dans l'industrie pharmaceutique. Cette revalidation pourrait être coûteuse, longue, et pourrait requérir l'attention des personnes les plus qualifiées de la Société. Si la revalidation était refusée, la Société pourrait être contrainte à rechercher un autre fournisseur, ce qui pourrait aussi accroître les coûts de fabrication du produit. La Société devrait également démontrer, par des études pharmaceutiques, que le Loramyc®, tel qu'il est produit par les nouveaux fabricants, est comparable à celui enregistré. De nouvelles études cliniques pourraient également être requises, si les études pharmaceutiques ne parvenaient pas à démontrer la similitude du produit.

La Société externalise également les fabrications de ses autres produits chez des sous-traitants en Europe ; la Société ne peut garantir que tous les lots produits seront conformes d'emblée et qu'il ne s'ensuivra pas des délais supplémentaires dans la réalisation des essais.

### 5.3.1.3. Risques liés aux politiques de prix et de remboursement des médicaments

Sur beaucoup de marchés et notamment la France, le processus de fixation du prix de vente des médicaments dépend de décisions prises par des commissions et organismes publics; de ce fait, il échappe largement au contrôle de la Société et constitue en conséquence un facteur de risque. Le prix peut en particulier être fixé par rapport à un tarif forfaitaire jugé acceptable par la Collectivité. La capacité de la Société 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, les organisations de gestion des soins et autres organisations.

Si des produits de la Société n'obtenaient pas un niveau de remboursement approprié, elle pourrait ne pas être en mesure de commercialiser ces produits.

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 Société anticipe une évolution croissante et constante des propositions législatives destinées à appliquer les contrôles des gouvernements. L'adoption de ces propositions ou de réformes pourrait affecter l'activité de la Société et le niveau de ses revenus. La société ne peut donc garantir qu'elle réussisse à maintenir dans le temps le niveau de prix de ses médicaments et le taux de remboursement accepté. Dans ces conditions, le chiffre d'affaires et la rentabilité pourraient s'en trouver significativement modifiés.

### 5.3.1.4. Risques liés à la commercialisation des médicaments

En raison de la complexité des processus réglementaires, il est possible que la Société n'obtienne pas assez rapidement les AMM pour ses produits, conduisant à retarder leur date de commercialisation.

Après l'obtention d'une AMM, d'un prix et d'un taux de remboursement, le lancement d'un médicament sur le marché est soumis à de très nombreuses variables. Ainsi, même si la Société est en mesure d'obtenir et de maintenir les autorisations réglementaires de commercialisation de ses produits, il est possible que :

- les médicaments et futurs produits de la Société ne soient pas commercialisables en raison de réclamations relatives à des droits de propriété de tiers ; ou que
- des médicaments de la Société déjà commercialisés produisent des effets indésirables graves ou des effets dans le temps différents de ceux initialement prévus, ce qui pourrait limiter ou rendre impossible la poursuite de leur commercialisation ;
- les médicaments et futurs produits de la Société perdent leur avantage concurrentiel et soient rendus obsolètes par le développement par des tiers d'autres médicaments autant ou plus innovants ;
- la concurrence de produits génériques survienne à terme. Cependant, à court terme, la Société peut compter sur la double protection de la longévité de ses brevets et de la spécificité de ses marchés.

Dans le cas où le Groupe BioAlliance Pharma ne réussirait pas à développer ou à commercialiser ses produits, ses revenus continueraient à être limités et ses perspectives de développement seraient considérablement amoindries.

Ces risques liés à la commercialisation des médicaments peuvent affecter d'autant plus la Société qu'elle ne commercialise actuellement qu'un seul médicament, le Loramyc®.

### 5.3.1.5. Risques liés aux accords de partenariats

Dans le cadre de sa stratégie, la Société est amenée à rechercher des partenaires pour le développement clinique et la commercialisation de certains de ses produits.

BioAlliance Pharma a signé depuis 2007 des accords pour la commercialisation du miconazole Lauriad® (Loramyc®) aux Etats-Unis et en Asie du Sud-Est. BioAlliance Pharma ne peut garantir que l'enregistrement du miconazole Lauriad® sera obtenu dans les pays concernés dans les délais estimés ni que les partenaires obtiendront un prix satisfaisant permettant le lancement du produit. Par ailleurs, la Société pourrait être affectée par des performances commerciales insuffisantes des partenaires, ce qui aurait pour conséquence de limiter le chiffre d'affaires du produit.

La Société, par ailleurs, ne peut garantir qu'elle parvienne à conclure d'autres partenariats pour le miconazole Lauriad® (Loramyc®) ou d'autres produits de son portefeuille, ni qu'elle parvienne à conserver les partenariats déjà conclus, à des conditions économiquement raisonnables.

### 5.3.1.6. Risques industriels liés à la manipulation de matières dangereuses

Les programmes de recherche et développement de la Société, ses activités d'études précliniques et d'essais cliniques nécessitent le stockage, sous contrôle, l'utilisation et l'élimination de substances dangereuses et de matériaux biologiques, en particulier des principes actifs génotoxiques ainsi que des produits biologiques, y compris des virus pathogènes pour l'homme. La Société est soumise à des lois et à des réglementations relatives à l'usage, à la fabrication, au stockage, à la manipulation et à l'élimination de substances dangereuses et de déchets biologiques. Même si la Société considère que ses procédures de sécurité relatives à la manipulation et à l'élimination de ces substances dangereuses sont conformes aux normes légales et réglementaires, elle ne peut néanmoins écarter le risque d'une contamination ou d'une blessure accidentelle occasionnée par ces substances dangereuses. La Société a donc mis en place, en accord avec son courtier et la compagnie d'assurances, des garanties de Responsabilité Civile en adéquation avec les risques qu'elle a évalués.

Par ailleurs, en cas de non-respect des réglementations en vigueur, la Société pourrait se voir infliger des amendes et devoir suspendre sa production ou l'ensemble de ses activités. Le respect des législations relatives à l'environnement, la santé et la sécurité, impose des coûts à la Société qui pourrait être amenée à engager des dépenses significatives pour se conformer aux législations futures en matière d'environnement et ce, le cas échéant, dans chacun des pays où elle pourrait être amenée à exercer. La mise en conformité avec les législations et réglementations environnementales pourrait contraindre la Société à acquérir des équipements, à modifier des installations et plus généralement à

engager des dépenses supplémentaires importantes, ce qui pourrait avoir un effet défavorable sur ses activités, sa situation financière, ses résultats et son développement.

## 5.3.2. Risques financiers

### 5.3.2.1. Historique des pertes d'exploitation - Risques spécifiques liés aux pertes provisionnelles

La Société a enregistré des pertes nettes d'exploitation depuis le début de ses activités en 1997. Au 31 décembre 2008, les pertes cumulées de la Société s'élevaient à 66,3 millions d'euros en normes comptables françaises et atteignaient 73,8 millions d'euros pour l'ensemble du Groupe (comptes consolidés en normes IFRS). Ces pertes d'exploitation résultent principalement d'investissements dans des frais de recherche et dans des coûts de développement, pour la réalisation des études précliniques et des essais cliniques. Le Groupe anticipe de nouvelles pertes d'exploitation pour les prochaines années au fur et à mesure que ses activités de recherche et développement, d'études précliniques et d'essais cliniques se poursuivront. A la date de dépôt du présent document de référence, seul le Loramyc® en France génère un chiffre d'affaires direct. Les autres revenus proviennent d'accords de partenariat conclus pour ce produit depuis 2007.

La rentabilité du Groupe dépendra de sa capacité, seul ou avec des partenaires, à développer, produire et commercialiser avec succès ses produits. En cas de retard conséquent sur les lancements en Europe et les prises de part de marché, elle pourrait ne pas atteindre l'équilibre avant plusieurs années. Par ailleurs, il est probable que la Société ne verse pas de dividendes à ses actionnaires à court et moyen terme.

### 5.3.2.2. Besoins futurs en capitaux et financements complémentaires incertains

Les phases ultimes de développement des produits de l'industrie biotechnologique et biopharmaceutique nécessitant des investissements croissants, les besoins de financement de la Société continueront à augmenter à mesure que la Société investira pour développer des produits existants et nouveaux. La Société considère cependant que les produits de l'augmentation de capital qu'elle a réalisée dans le cadre de son introduction en bourse et lors du placement privé d'août 2007 sont suffisants pour couvrir ses besoins de financement futurs, compte tenu des revenus, provenant notamment des accords de licence, générés par son premier produit Loramyc®. La Société pourrait toutefois avoir besoin de lever de façon anticipée des fonds supplémentaires en raison de divers facteurs, tels que :

- des opportunités imprévues de développement de nouveaux produits prometteurs ou d'acquisition de technologies ou d'autres activités ;

- des coûts plus élevés et des progrès plus lents que ceux escomptés par la Société pour le développement de nouveaux produits et pour l'obtention des AMM indispensables ;
- des coûts exposés par la Société pour déposer, maintenir et défendre des brevets et autres droits de propriété intellectuelle ;
- des coûts exposés par la Société pour répondre aux développements technologiques et du marché, pour conclure et maintenir en vigueur des accords de collaboration et pour assurer la fabrication et la commercialisation efficaces de ses produits ; et
- l'incapacité de la Société à établir des accords de collaboration dans les délais envisagés.

### 5.3.2.3. Risque de change

Au cours de l'année 2007, BioAlliance Pharma a signé un accord de licence exclusif avec la société PAR Pharmaceutical située aux Etats-Unis, pour un montant total de 65 millions de dollars. 15 millions de dollars ont été reçus à la signature par la Société et convertis en euros pour une contrevaletur de 11 millions d'euros. 50 millions de dollars restent à recevoir et seront payés à l'obtention de l'AMM pour le Loramyc® aux Etats-Unis (20 millions de dollars) et lors de l'atteinte de paliers de chiffre d'affaires (30 millions de dollars). En 2008, la Société a également signé deux accords de licence en Asie du Sud-Est pour Loramyc® avec les sociétés Handok et NovaMed pour un montant total de 16,5 millions de dollars dont 2,5 millions de dollars ont été reçus à la signature ; pour ces deux accords, des paiements seront également reçus par BioAlliance Pharma en fonction des obtentions d'AMM ou du lancement du produit ainsi que de l'atteinte d'étapes de 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. Par ailleurs, la politique d'acquisitions ciblées prévue par la Société peut conduire à la signature d'accords de licence libellés en dollars dont les paiements pourront équilibrer les recettes provenant de PAR Pharmaceutical. Ainsi la Société a signé en 2008 un contrat avec la société NovaDel Inc. pour un montant de 27 millions de dollars, par lequel elle acquiert les droits de commercialisation en Europe de l'ondansétron Oral Spray ; 3 millions de dollars ont été payés à NovaDel à la signature et le solde sera payé lors de l'atteinte d'étapes réglementaires et en fonction de seuils de chiffres d'affaires.

En ce qui concerne le fonctionnement courant de la Société, l'essentiel des recettes et paiements sont en euros et il n'y a pas de risque de change.

### 5.3.2.4. Risque de taux

La Société n'ayant pas contracté d'emprunts, ce point n'est pas applicable.

### 5.3.2.5. Risque de liquidité

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 à la section 4.1. du présent document de référence.

## 5.3.3. Risques juridiques

### 5.3.3.1. Limites de la protection par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle

Le succès commercial de la Société dépend de sa capacité à obtenir, maintenir et protéger ses brevets et autres droits de propriété intellectuelle. Dans le domaine pharmaceutique où la Société exerce ses activités, le droit des brevets continue d'évoluer et présente des incertitudes. Au moment du dépôt d'un brevet, d'autres brevets peuvent avoir une antériorité mais ne pas être encore publiés. La délivrance d'un brevet n'en garantit pas la validité, ni l'applicabilité qui peuvent toutes deux être contestées par des tiers.

Par conséquent, la Société ne peut garantir que :

- elle développera de nouvelles inventions ;
- les demandes d'enregistrement de brevets qui sont en cours d'examen donneront effectivement lieu à la délivrance de brevets ;
- les brevets délivrés ou donnés en licence à la Société ou à ses partenaires ne seront pas contestés par des tiers ou invalidés ;
- l'étendue de la protection conférée par les brevets soit suffisante pour la protéger de ses concurrents ;
- ses produits ne contreferaient pas, ou ne seraient pas accusés de contrefaire, des brevets appartenant à des tiers ; ou
- des tiers n'intenteront pas une action ou ne revendiqueront pas un droit de propriété sur les brevets ou autres droits de propriété intellectuelle de la Société.

La délivrance et l'applicabilité d'un brevet dans le domaine biopharmaceutique soulèvent des questions juridiques et scientifiques complexes. Jusqu'ici, aucune politique uniforme n'a émergé au niveau mondial sur le contenu des brevets octroyés dans le domaine des biotechnologies et sur l'étendue des revendications autorisées. Dans la mesure où les brevets de la Société protègent un grand nombre de composés, certains de ses brevets peuvent couvrir des composés dérivés protégés par des brevets détenus par des tiers, ce qui pourrait empêcher

l'exploitation de ces composés par BioAlliance Pharma. Les demandes de brevet ne sont généralement pas publiées avant un délai de dix-huit mois à compter des demandes de priorité et, aux Etats-Unis, certaines demandes ne sont pas publiées avant l'obtention du brevet. En outre, aux Etats-Unis, les brevets peuvent être accordés en fonction de la date d'invention, ce qui n'entraîne pas toujours l'attribution du brevet à celui qui a déposé en premier la demande. La publication des découvertes peut ainsi être retardée de plusieurs mois, et souvent de plusieurs années, par rapport aux dépôts de brevets et de découvertes. Par conséquent, la Société n'a pas la certitude que d'autres sociétés n'ont pas, avant elle, mis au point les inventions couvertes par les demandes de brevet en cours ou été les premières à avoir déposé des demandes de brevet sur ces inventions.

Dans ce cas, la Société 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.

Les concurrents de la Société pourraient contrefaire ses produits. Afin de l'empêcher, la Société pourrait devoir tenter des actions en contrefaçon longues et coûteuses. La protection vis-à-vis de l'utilisation non autorisée des droits de propriété intellectuelle est difficile et la Société ne peut garantir qu'elle réussira à en assurer le maintien. De plus, avec l'expansion de l'industrie pharmaceutique et l'accroissement du nombre de brevets délivrés, le risque que les technologies de la Société donnent lieu à des actions en contrefaçon contre la Société s'accroît.

Une action en justice pourrait s'avérer nécessaire afin de faire respecter les droits de propriété intellectuelle, de protéger les secrets commerciaux ou de déterminer la validité et l'étendue des droits de propriété intellectuelle de la Société. Tout litige pourrait entraîner des dépenses considérables, réduire d'éventuels bénéfices réalisés par la Société et ne pas lui apporter la protection recherchée. Les concurrents de la Société pourraient contester avec succès ses brevets, qu'ils lui aient été délivrés ou licenciés, devant un tribunal ou dans le cadre d'autres procédures, ce qui pourrait avoir pour conséquence de réduire l'étendue des brevets de la Société.

#### **5.3.3.2. Risques liés aux accords de licences**

L'activité de la Société dépend d'accords de licence lui permettant d'utiliser les technologies telles que décrites à la section 2.2.4. du présent document de référence. Les licences concédées par les partenaires de la Société sur des technologies que celle-ci utilise ou cherche à utiliser pour ses produits stipulent qu'elles pourraient être révoquées si la Société ne se conforme pas à certaines conditions, notamment financières. Afin de respecter ces

conditions, la Société pourrait devoir, conformément aux termes de ces licences, augmenter les ressources initialement affectées à ses projets de développement.

De plus, l'obtention de ces licences peut être sujette au consentement de tiers qui pourrait être refusé.

Les accords de licences conclus par la Société peuvent aussi comprendre des dispositions qui doivent être respectées par les concédants de la Société. Si la Société compte sur ses concédants pour poursuivre toute violation par des tiers des brevets dont la licence (notamment exclusive, en partie ou totalement) leur est octroyée, la Société ne peut toutefois garantir que ses concédants sont ou seront désireux d'engager de telles poursuites.

#### **5.3.3.3. Dépendance à l'égard de secrets commerciaux**

La Société fournit occasionnellement des informations et des produits à des chercheurs travaillant au sein d'institutions universitaires ou d'autres entités publiques ou privées ou leur demande de conduire certains tests, et, dans les deux cas, elle conclut des accords de confidentialité appropriés avec chacune de ces entités et un contrat de recherche lui attribuant les droits afférents à toute nouvelle invention.

Cependant, la Société ne peut garantir que ces entités ne revendiqueront pas des droits de propriété intellectuelle en ce qui concerne les résultats des tests conduits par leurs chercheurs, ni qu'elles accorderont des licences concernant ces droits à la Société à des conditions acceptables. La Société pourrait supporter d'importantes pertes en cas de revendication ou dans l'hypothèse d'une non-obtention par la Société d'une licence sur ces droits.

La Société s'appuie également sur des technologies, des procédés, du savoir-faire et des données confidentielles non brevetées qu'elle protège par des accords de confidentialité avec ses employés, ses consultants et certains cocontractants. La Société ne peut toutefois garantir que ces accords seront respectés, que la Société disposera de recours suffisants en cas de divulgation, ni que ces données confidentielles ne seront pas portées à la connaissance de tiers de toute autre manière ou utilisées et développées indépendamment par des concurrents.

#### **5.3.3.4. Risques liés à l'environnement réglementaire**

A ce jour, seul le miconazole Lauriad® (Loramyc®), a obtenu une AMM en France et dans dix autres pays européens. La Société ne peut être assurée qu'elle recevra les autorisations nécessaires pour commercialiser ses autres produits ou qu'elle obtiendra les enregistrements dans les autres pays. Les produits de la Société sont soumis à de nombreuses législations très rigoureuses et les exigences réglementaires applicables sont incertaines et sujettes à modifications. La FDA, l'AFSSAPS et l'EMA, ainsi que leurs homologues dans d'autres pays, réglementent, entre autres,



la recherche et le développement, les tests précliniques, les essais cliniques, la fabrication, l'innocuité, l'efficacité, l'archivage, l'étiquetage, la commercialisation et la distribution des produits thérapeutiques.

Le processus réglementaire d'autorisation des nouveaux produits thérapeutiques est coûteux, peut prendre de nombreuses années et son résultat est imprévisible. Les exigences et les processus réglementaires varient largement d'un pays à l'autre, de sorte que les éventuels partenaires stratégiques de la Société ou la Société elle-même pourraient ne pas être en mesure d'obtenir à temps l'autorisation dans chaque pays concerné. Les produits de la Société étant basés sur de nouvelles technologies en constante évolution, et n'ayant pas été testés de manière approfondie chez l'homme, les exigences réglementaires applicables sont encore incertaines et pourraient faire l'objet de modifications importantes. Des modifications de la réglementation pendant le développement du produit et son examen réglementaire peuvent entraîner des retards ou un refus d'autorisation.

Aux Etats-Unis, en Europe et dans d'autres pays, la réglementation est susceptible :

- de retarder ou d'augmenter de manière significative les coûts liés au développement, aux tests, à la fabrication et à la commercialisation des produits de la Société ;
- de limiter les indications pour lesquelles la Société serait autorisée à commercialiser ses produits ;
- d'imposer de nouvelles exigences plus strictes, de suspendre l'AMM des produits de la Société, d'exiger l'arrêt des essais cliniques ou celui de la commercialisation, si des résultats inattendus sont obtenus pendant des essais par d'autres chercheurs sur des produits similaires à ceux de la Société.

#### **5.3.3.5. Risques de mise en jeu de la responsabilité du fait des produits**

La Société est exposée au risque de mise en cause de sa responsabilité, en particulier du fait de ses produits. Des plaintes ou des poursuites pourraient être déposées ou engagées contre la Société par des patients, les autorités réglementaires, des sociétés de biotechnologie et de biopharmacie et tout autre tiers utilisant ou commercialisant les produits de la Société. Ces risques sont inhérents au contrôle, à la fabrication et à la commercialisation de produits thérapeutiques humains. La Société a mis en place des garanties de Responsabilité Produits en adéquation avec les risques qu'elle a évalués.

#### **5.3.3.6. Risques liés aux crédits d'impôt recherche**

La Société bénéficie de crédits d'impôt recherche, qui ont été remboursés et contrôlés au titre des années 1998 à 2003. Le remboursement du crédit d'impôt de 2004 a été demandé à l'administration fiscale courant 2008. Concernant 2004 et les

années suivantes, il ne peut être exclu que les services fiscaux ne remettent pas en cause les modes de calcul des dépenses de recherche et développement retenus par la Société.

#### **5.3.4. Assurance et couverture des risques**

Pour mettre en œuvre sa politique d'assurances, la Société œuvre en collaboration avec un courtier spécialisé dans le domaine des biotechnologies, qui dispose d'un cabinet associé aux Etats-Unis et le cas échéant de correspondants locaux dans divers pays. La Société 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.

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

- Une police d'assurance de "responsabilité civile" couvrant :
  - la "responsabilité civile exploitation", qui garantit la Société 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 la Société 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 de la Société, tant avant qu'après livraison, et incluant le sous-traitant de production Catalent, en tant qu'assuré additionnel, pour les produits fabriqués par ce dernier pour le compte de la Société ;
  - la "responsabilité civile défense pénale et recours".
- Une police d'assurance "responsabilité civile 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 et à Châtenay-Malabry.
- Des polices d'assurance spécifiques pour chacun des essais cliniques dont la Société 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, la Société 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 être suffisamment couverte 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.

Les primes d'assurance rattachées à l'exercice 2008 s'élèvent à un total de 239 700 euros, sensiblement équivalent au total de 2007.

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.

## 5.4. CONTRÔLE INTERNE : RAPPORT DU PRÉSIDENT DU CONSEIL DE SURVEILLANCE SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE, LE CONTRÔLE INTERNE ET LA GESTION DES RISQUES

Conformément à l'article L. 225-68 alinéa 7 du Code de commerce, le Président du Conseil de surveillance de BioAlliance Pharma rend compte, à l'occasion de la clôture de l'exercice clos le 31 décembre 2008, des mesures de gouvernement d'entreprise, de contrôle interne et de gestion des risques mises en œuvre par la Société au cours de l'exercice 2008.

Ce rapport, préparé par la Direction Administrative et Financière de la Société et revu par le Directoire, a été soumis au Comité d'audit qui l'a ensuite présenté à l'ensemble du Conseil de surveillance pour approbation le 4 mars 2009.

### 5.4.1. Gouvernement d'entreprise

BioAlliance Pharma est une société anonyme de droit français, à Directoire et Conseil de surveillance.

La société déclare se conformer aux règles de gouvernance nationales et européennes en vigueur. Elle se réfère en particulier au code de gouvernement d'entreprise des sociétés cotées AFEP-MEDEF<sup>[30]</sup>, sous réserve, en raison de la taille de l'entreprise, de certaines dispositions détaillées ci-après à la section 5.4.1.7. du présent document de référence.

Les règles relatives aux missions et au fonctionnement du Conseil de surveillance sont fixées par la loi, les statuts et le règlement intérieur du Conseil. Ce dernier, mis à jour le 10 février 2009, fixe les relations entre le Directoire et le Conseil de surveillance, détermine les pouvoirs du Conseil et ceux des Comités et détaille les modalités de fonctionnement du Conseil ainsi que les règles de déontologie s'appliquant à ses membres. Ce règlement est disponible sur le site de la Société ([www.bioalliancepharma.com](http://www.bioalliancepharma.com)).

### 5.4.1.1. Composition du Conseil de Surveillance

En vertu des dispositions légales et statutaires, le Conseil de surveillance est 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 et rééligibles au terme de leur mandat.

Le Conseil de surveillance s'engage à compter en son sein au moins un tiers de membres indépendants. S'inspirant du code de gouvernement d'entreprise AFEP-MEDEF selon lequel un membre du Conseil de surveillance est indépendant dès lors qu'il n'entretient aucune relation avec la Société, son Groupe ou sa direction, qui soit de nature à compromettre sa liberté de jugement, le règlement intérieur du Conseil a retenu les critères d'indépendance suivants :

- ne pas être salarié ou membre du Directoire de la Société et ne pas l'avoir été au cours des cinq années précédant la nomination au sein de la Société ;
- ne pas être client, fournisseur, banquier d'affaires, banquier de financement de la Société ;
- ne pas avoir de lien familial proche avec un mandataire social ;
- ne pas avoir été auditeur de la Société au cours des cinq années précédentes ;
- ne pas être administrateur ou membre du Conseil de surveillance de la Société depuis plus de douze ans ;
- ne pas détenir directement ou indirectement, plus de 1 % du capital de la Société sur une base totalement diluée ou non.

Au cours de l'exercice 2008, le Conseil de surveillance a été renouvelé par l'assemblée générale des actionnaires en date du 29 avril 2008. Du début de l'exercice au 29 avril 2008, le Conseil était composé de quatre membres, dont trois indépendants :

- Jean Claude Deschamps, membre indépendant, Président du Conseil ;
- François Sarkozy, Vice-Président, membre indépendant ;
- Georges Hibon, membre indépendant ;
- Denis Biju Duval, représentant permanent de la société ING.

L'assemblée générale en date du 29 avril 2008 a nommé pour trois ans un Conseil composé de six membres indépendants, dont quatre issus de l'industrie pharmaceutique : Jean-Marie Zacharie, Président du Conseil, François Sarkozy, Vice-Président, Georges Hibon et Gilles Marrache, et deux sont issus du secteur financier : Philippe Taranto et Christophe de Backer.

Christophe de Backer a donné sa démission en date du 15 décembre 2008, il a été remplacé par Michel Arié, coopté par le Conseil de surveillance en date du 17 décembre 2008.

**Jean-Marie Zacharie, Président du Conseil de Surveillance**  
67 ans - Président de la filiale MSD-Chibret France jusqu'en 2006 et Vice-Président Europe de 2001 à 2006, Jean-Marie Zacharie a préalablement dirigé différentes filiales de Merck MSD<sup>[31]\*</sup> à

[30] Consolidation publiée en décembre 2008 des recommandations AFEP-MEDEF de 2003, janvier 2007 et octobre 2008.

[31] Les sociétés suivies d'un astérisque sont des sociétés cotées.

l'international, en Espagne et en Amérique du Sud. Il avait acquis son expérience précédente au sein du groupe Sandoz.

Jean-Marie Zacharie est également Président de ShigaMediX depuis octobre 2006 et administrateur de Lundbeck France\* depuis mars 2008.

#### **François Sarkozy, Vice-Président**

48 ans – Président de la SAS AEC Partners France, François Sarkozy avait préalablement été Directeur Médical France pour Aventis Pharma\* et Directeur Médical et Pharmaceutique France pour Hoechst Marion, après avoir été Directeur du Développement International de Roussel-Uclaf.

François Sarkozy est également membre du Conseil de surveillance de Progna AG (Allemagne) et gérant de la société FSNB Conseil (France).

#### **Georges Hibon**

70 ans - Georges Hibon bénéficie de 35 années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique, en particulier chez Merck\* où il a passé 18 ans aux Affaires Européennes et à l'International, puis pendant 8 ans chez Pasteur Mérieux Connaught (aujourd'hui Sanofi Pasteur\*) qu'il a quitté en 1998 en qualité de Président-Directeur Général pour l'Amérique du Nord. Georges Hibon est également administrateur des sociétés Biomérieux\* depuis 2004 et Transgène\* depuis 2008. Il est depuis 2006 Président des sociétés Shanta Biotechnics et Advanced Bioscience Laboratories. Il a été administrateur de la société CEREP\* de 2000 à fin 2008.

#### **Gilles Marrache**

40 ans - Depuis janvier 2006 Président d'Amgen France et Vice-Président d'Amgen Inc\*., société créée en 1980 et actuel leader mondial des biotechnologies, Gilles Marrache dirigeait auparavant la filiale Belgique et Luxembourg, après avoir pris la tête de la division oncologie en France.

Antérieurement, il a exercé différentes fonctions dans la division oncologie de Novartis\*.

#### **Philippe Taranto**

46 ans - Directeur associé depuis janvier 2006 dans le fonds d'investissement NI Partners (Groupe Natixis Private Equity\*), Philippe Taranto a été de 1987 à 2005 Directeur de participation chez Paribas Affaires Industrielles, puis Directeur associé chez PAI Partners, en charge des investissements dans les secteurs Santé et Chimie. Il a démarré sa carrière chez Paribas\* comme analyste financier.

Philippe Taranto est également administrateur des sociétés CEVA Santé Animale, CTM\* et Labco et Censeur des sociétés Titanobel et ALTAVIA SA.

#### **Michel Arié**

62 ans - Directeur Financier en charge du développement, de la diversification et des fusions - acquisitions au sein du Groupe CNIM\* (Constructions Industrielles de la Méditerranée), il a évolué dans le monde industriel dans les fonctions d'audit interne, de contrôle de gestion, de direction administrative et financière et de financement export et financement de projet.

Michel Arié est également administrateur de diverses filiales du Groupe CNIM.

#### **5.4.1.2. Missions du Conseil de surveillance**

Le Conseil de surveillance assume une mission de contrôle permanent de la gestion de la Société par le Directoire, ainsi qu'un pouvoir périodique de vérification.

Le règlement intérieur du Conseil précise que cette mission de contrôle s'étend aux domaines suivants :

- examen de la situation financière, de la situation de trésorerie, des documents de gestion prévisionnelle et des engagements de la Société ;
- examen des moyens mis en œuvre par la Société, les commissaires aux comptes et l'audit interne pour s'assurer de la régularité et de la sincérité des comptes sociaux et consolidés ;
- examen des informations données aux actionnaires et au marché ;
- autorisation préalable de certaines décisions du Directoire.

#### **5.4.1.3. Conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil de surveillance**

Pour lui permettre d'exercer pleinement sa mission de contrôle, le Conseil de surveillance a précisé dans son règlement intérieur qu'il peut opérer les vérifications et contrôles qu'il juge opportuns et se faire communiquer les documents qu'il estime utiles à l'accomplissement de sa mission.

En pratique, préalablement à la tenue des réunions du Conseil, ses membres se voient remettre tout document utile à leur information. Cette information est à la charge du Président du Conseil et du Président du Directoire. En dehors de toute réunion, les membres du Conseil de surveillance peuvent, à leur demande, obtenir toute information qu'ils jugent utile auprès des mêmes personnes. Par ailleurs, les membres du Conseil de surveillance sont régulièrement informés par le Directoire des éléments jugés importants ainsi que des communiqués publiés par la Société.

Les membres du Conseil de surveillance sont convoqués par courrier électronique par le Président du Conseil, selon un calendrier préétabli. Chaque réunion fait l'objet d'un procès-verbal préparé par le secrétaire en français et signé par le Président et un autre membre du Conseil ayant participé à la réunion.

Le Directoire est systématiquement présent à chaque réunion du Conseil de surveillance.

#### 5.4.1.4. Compte-rendu de l'activité du Conseil au cours de l'exercice 2008

Au cours de l'exercice écoulé, le Conseil de surveillance s'est réuni à sept reprises, dont une par téléphone, en conformité avec les dispositions prévues pour ce cas par le règlement intérieur. Le Président du Conseil de surveillance a présidé la totalité des réunions, le taux de participation a été de 86 %. Sur le total de 153 000 euros de jetons de présence voté par l'assemblée générale, un montant de 146 500 euros a été distribué pour l'exercice 2008.

A chacune des réunions, une analyse détaillée des principaux faits marquants, un rapport financier ainsi qu'un rapport détaillé des ventes et des opérations marketing ont été présentés au Conseil par le Directoire, le Directeur Financier et le Directeur Marketing Ventes. Le Conseil de surveillance a été amené à se prononcer sur les opérations majeures menées par la Société au cours de l'exercice écoulé, en particulier les accords de partenariat conclus en Asie et les achats de produits complémentaires au portefeuille de produits de la Société. Le Conseil de surveillance a également été régulièrement informé de l'évolution de la situation de la joint-venture SpeBio.

Lors de ses réunions des 28 février et du 26 août 2008, le Conseil de surveillance a procédé, en présence des commissaires aux comptes, à l'examen des comptes consolidés et sociaux de l'exercice 2007 et du premier semestre 2008. Il a également pris connaissance des éléments de la communication financière sur laquelle il a exprimé son avis.

#### 5.4.1.5. Travaux du Comité d'audit

Le Comité d'audit est composé de trois membres du Conseil de surveillance. Jusqu'au 29 avril 2008, il était présidé par le représentant au Conseil de la société ING, Denis Biju Duval et comprenait également le Président du Conseil, Jean-Claude Deschamps, et le Vice-Président, François Sarkozy.

Depuis son arrivée au Conseil de surveillance, d'abord comme observateur puis comme membre coopté, Michel Arié, membre indépendant et présentant des compétences particulières en matière financière et comptable, assure la Présidence du Comité d'audit. Participent également au Comité le Président du Conseil, Jean-Marie Zacharie, et Philippe Taranto.

Le Comité s'est réuni formellement deux fois au siège de la Société au cours de l'année 2008<sup>[32]</sup>. Son activité a porté notamment sur les points suivants :

- l'examen des comptes de l'exercice 2007 et des comptes intermédiaires 2008 et la revue des problématiques comptables ;
- l'évolution des normes comptables et de l'environnement de contrôle, notamment le rapport du Président sur le contrôle interne.

A chaque réunion, outre les membres, étaient présents les commissaires aux comptes, le Directeur Financier et un membre du Directoire. Le Comité a eu l'opportunité de se réunir avec les commissaires aux comptes en l'absence des représentants de la Société.

Le Président du Comité d'audit a présenté un rapport sur les travaux du Comité lors des réunions du Conseil de surveillance des 28 février et 27 août 2008.

#### 5.4.1.6. Travaux du Comité des rémunérations

Le Comité des rémunérations comprend deux membres indépendants du Conseil de surveillance, le Président, Jean-Marie Zacharie et le Vice-Président, François Sarkozy, ainsi qu'un expert, Dominique Jolivet, qui préside le Comité.

Ce Comité s'est réuni formellement cinq fois au siège de la Société au cours de l'année 2008<sup>[33]</sup>. Ce nombre de réunion élevé s'explique par le fait que le Comité a eu à examiner les profils et conditions de recrutement de candidats au poste de troisième membre du Directoire en sus de ses missions classiques centrées sur les rémunérations. En ce qui concerne ces dernières, son activité a porté notamment sur les points suivants :

- la proposition de répartition des jetons de présence 2008 aux membres du Conseil de surveillance, la proposition d'attribution pour 2009 à soumettre à l'assemblée générale 2009 ;
- la proposition d'attribution de BSA aux administrateurs et membres des comités pour 2008 ;
- la rémunération des membres du Directoire pour 2008 : la détermination des parts fixe et variable, l'évaluation de l'atteinte des objectifs et les clauses particulières. Le Comité des rémunérations a proposé au Conseil de surveillance de porter la cible de la rémunération variable des membres du Directoire de 30 % de leur salaire annuel brut pour 2007 à 40 % pour 2008. Cette part variable est déterminée en fonction de critères préalablement définis qui sont les mêmes pour les trois membres du Directoire, critères fondés sur l'appréciation d'objectifs liés au financement ainsi qu'au développement interne et externe de la Société (chiffre d'affaires et partenariats notamment) ;
- la proposition du nouveau plan de fidélisation des dirigeants, du management et du personnel présenté à l'assemblée générale de 2008 (comparaison attribution d'actions gratuites versus options de souscription d'actions) ;
- l'attribution d'actions gratuites aux membres du Directoire : le Comité des rémunérations a proposé d'attribuer 20 000 actions gratuites à chacun des membres du Directoire (sur un total de 260 000 autorisées) assorties de conditions de performance. Il a également proposé de maintenir pour les membres du Directoire les mêmes critères et conditions de performance qui conditionnent l'acquisition définitive des actions que ceux définis pour l'ensemble des salariés ;

[32] 27 février et 26 août.

[33] 27 février, 8 avril, 20 mai, 25 juin, 16 décembre.

- la révision de la procédure sur la cessibilité des actions des dirigeants : conformément aux recommandations AFEP-MEDEF, le Comité des rémunérations a proposé une procédure spécifique afin de s'assurer de la non détention d'informations privilégiées par les dirigeants au moment de la levée de leurs bons ou options et de la cession de leurs actions ;
- la recommandation AFEP-MEDEF d'octobre 2008 sur la rémunération des mandataires sociaux : le Comité des rémunérations a procédé à l'étude des recommandations et proposé au Conseil de surveillance d'adhérer au nouveau code de gouvernement d'entreprise.

Toutes les recommandations du Comité des rémunérations ont été approuvées par le Conseil de surveillance.

#### 5.4.1.7. Politique de rémunération et conformité aux recommandations AFEP-MEDEF

Les rémunérations et avantages de toute nature accordés aux mandataires sociaux sont précisés dans le rapport de gestion, à la section 3.1.9.3 du présent document de référence.

En ce qui concerne les recommandations AFEP-MEDEF du 6 octobre 2008 :

- le renouvellement du mandat du Président du Directoire n'étant pas intervenu depuis le 6 octobre 2008, la recommandation relative à la cessation du contrat de travail lorsqu'un dirigeant devient mandataire social n'est pas applicable ;
- la Société ne met pas en œuvre d'indemnités de départ ni de régimes de retraites supplémentaires ;
- la Société applique déjà la plupart des règles complémentaires préconisées concernant les stocks et les actions gratuites (dites actions de performance) :
  - attribution de SO et d'Actions Gratuites étendue à l'ensemble des salariés ;
  - attributions des Actions Gratuites 2008 aux dirigeants soumises à des conditions de performance sérieuses, exigeantes et qui s'appliquent sur plusieurs années consécutives ;
  - attributions aux mêmes périodes calendaires, chaque année, pour des montants comparables, sans décote ni couverture des options, aux fins d'éviter les effets d'aubaine ;
  - fixation des périodes d'exercice ainsi que de la procédure suivie par les dirigeants afin de s'assurer qu'ils ne détiennent pas d'informations privilégiées incompatibles avec un exercice ;
  - conservation des actions acquises : les dirigeants mandataires sociaux du groupe BioAlliance Pharma sont soumis à l'obligation de conserver au nominatif, jusqu'à la fin de leurs fonctions, 50 % de chaque attribution de titres donnant accès au capital, et ce, avec un plafond équivalent à un an de rémunération brute globale ;
- la Société est en attente de recommandations spécifiques applicables aux valeurs moyennes en ce qui concerne :

- la fixation d'un pourcentage maximum d'options et actions gratuites dans la rémunération globale des mandataires sociaux ;
- la fixation d'un pourcentage maximum d'options et actions gratuites pouvant être attribuées aux dirigeants par rapport à l'enveloppe globale votée par l'Assemblée générale ; et
- la soumission de l'attribution d'actions de performance aux mandataires sociaux à une condition d'achat d'actions.

#### 5.4.1.8. Autres éléments de gouvernance

Les dispositions relatives à la participation aux assemblées figurent aux articles 20 à 24 des statuts, disponibles sur le site de la Société.

Les éléments susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique sont détaillés dans le rapport de gestion, à la section 3.1.8 du présent document de référence.

#### 5.4.2. Procédures de gestion des risques et de contrôle interne mises en place par la Société

##### 5.4.2.1. Définition du contrôle interne

Le groupe BioAlliance Pharma adopte la définition du contrôle interne proposée par l'AMF<sup>[34]</sup>, selon laquelle le contrôle interne est un dispositif mis en œuvre par la Société qui vise à assurer :

- la conformité aux lois et règlements ;
  - l'application des instructions et orientations fixées par la direction générale ;
  - le bon fonctionnement des processus internes de la Société ;
  - la fiabilité des informations financières ; et
- d'une façon générale, contribue à la maîtrise de ses activités, à l'efficacité de ses opérations et à l'utilisation efficiente de ses ressources.

Le Groupe a poursuivi la mise en place au cours de l'exercice d'un processus de contrôle interne destiné à "garantir en interne la pertinence et la fiabilité des informations utilisées et diffusées dans les activités du Groupe".

##### 5.4.2.2. Périmètre

Les dispositifs de contrôle interne du Groupe BioAlliance Pharma s'appliquent à la société BioAlliance Pharma SA ainsi qu'à ses filiales à 100 % Laboratoires BioAlliance Pharma SAS et BioAlliance Pharma Switzerland.

La filiale SpeBio, joint venture à 50/50, a débuté, au cours de l'exercice, la commercialisation du 1<sup>er</sup> médicament du Groupe, Loramyc®, dans les autres pays européens que la France et a fait l'objet de procédures de contrôle interne spécifiques. En conséquence de la résiliation de la licence de commercialisation du Loramyc® par BioAlliance Pharma le 27 février 2009, l'harmonisation avec les procédures du Groupe n'est pas prévue.

[34] Guide de mise en œuvre du cadre de référence sur le contrôle interne adapté aux valeurs moyennes et petites publié le 9 janvier 2008

#### 5.4.2.3. Référentiels

En qualité de société admise sur un marché réglementé, la société BioAlliance Pharma adopte le cadre de référence de l'Autorité des Marchés Financiers. Au cours de l'exercice 2008, le Groupe a progressé dans sa mise en œuvre du référentiel adapté aux valeurs moyennes et petites, aussi bien en ce qui concerne l'information comptable et financière que la gestion des risques.

Par ailleurs, le Groupe, établi dans le secteur pharmaceutique, 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 l'AFSSAPS, la Commission européenne, l'EMA, la FDA 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, ainsi que la fabrication et la commercialisation des médicaments.

Les principaux textes réglementaires s'appliquant à l'activité des deux sociétés sont les suivants :

Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL), 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.

#### 5.4.2.4. Organisation

L'ensemble des acteurs du Groupe, organes de gouvernance et salariés, est impliqué dans le dispositif de contrôle interne. Ce dernier est organisé de la manière suivante :

- La gestion des risques est pilotée par le Comité de management des risques, qui comprend la Direction Générale, la Direction Financière et la Direction Qualité, en coordination avec le Comité d'audit du Conseil de surveillance. Elle est déployée à l'échelle de l'ensemble du Groupe par les Responsables d'activité ;
- la Direction de l'Assurance Qualité joue un rôle clé par son implication dans les différentes activités de la Société, par son support dans la rédaction des procédures et la gestion documentaire, par la réalisation et le suivi des audits externes des prestataires de la Société et par la mise en œuvre d'actions d'amélioration. Elle assure également la veille réglementaire, conjointement avec le département des Affaires Réglementaires incluant le pharmacien responsable des Laboratoires BioAlliance Pharma SAS ;
- le Directoire a défini et continue d'impulser le dispositif, en particulier lors des revues de direction périodiques. Chaque membre du Comité de direction est responsable du pilotage de son activité ;

- 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. A cette fin, ils disposent des ressources du système documentaire validé par l'assurance qualité (plus de 200 procédures et modes opératoires) – système qu'ils sont en permanence invités à mettre à jour et à améliorer, et sont encadrés par un système de revue mensuelle de contrôle interne.

#### 5.4.2.5. Politique de gestion des risques

Le Groupe BioAlliance Pharma a initié au cours de l'exercice 2008 la formalisation de sa démarche de gestion des risques ou ERM ("Entreprise Risk Management"). Cette démarche a vocation à englober toutes les typologies de risques et à s'appliquer à toutes les activités du Groupe BioAlliance Pharma, sous réserve des dispositions particulières requises dans le domaine réglementaire.

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 revenus et l'image du Groupe, de minimiser ses coûts et de favoriser la réalisation de ses objectifs stratégiques.

#### Identification et analyse des principaux risques

Le Comité de management des risques a établi et validera chaque année une cartographie des risques.

A partir de l'inventaire des activités et des processus clés du Groupe, il recense l'ensemble des risques qui peuvent affecter le Groupe et les classe dans l'une des onze catégories suivantes : Recherche et Développement, Affaires réglementaires, Prix et remboursement, Production, Marketing-ventes, Ressources humaines, Accords et licences, Finances, Stratégie actionnariale, Informatique, Juridique et propriété industrielle.

Pour chacun des risques identifiés, le Comité de management 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.

Le Comité affecte ensuite à chaque risque identifié 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 déterminer les principaux facteurs de risque, selon une typologie qui les répartit en trois catégories : risque majeur, risque fort ou risque acceptable.

La cartographie des risques sera mise à jour chaque année par le Comité de management des risques afin de prendre en compte les évolutions de l'environnement de l'entreprise et de ses activités ainsi que sa situation financière.

La description des facteurs de risque présentée au chapitre 5 du Document de Référence 2008 de BioAlliance Pharma est organisée en cohérence avec la cartographie des risques.

#### Processus de gestion des risques majeurs

Tout risque évalué comme fort ou majeur fait l'objet d'un plan de gestion des risques précisant les responsabilités et les actions à mettre en œuvre.

Le Comité de management des risques valide les plans d'action avec les Responsables d'activité et en assure un suivi deux fois par an. Si les actions sont jugées incomplètes ou que le niveau de risque ne diminue pas comme anticipé, des actions correctives sont définies par le Comité de management des risques et mises en place par le Responsable de l'activité concerné.

Une copie de l'ensemble des Fiches de suivi des risques est conservée et archivée au niveau du Comité de management des risques.

#### Surveillance des risques et des processus de gestion des risques

Un reporting régulier du dispositif de contrôle interne au Comité d'audit du Conseil de surveillance est en place depuis plusieurs exercices. Du fait de la formalisation de la démarche de gestion des risques à la fin de l'exercice 2008 – au début de l'exercice 2009, ce reporting au Comité d'audit sera élargi au suivi des risques majeurs, conformément aux dispositions de l'ordonnance du 8 décembre 2008.

#### 5.4.2.6. Activités de contrôle

Le Groupe est doté d'un système d'assurance de 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 de la Société et donnent des instructions précises pour effectuer une opération donnée.

Toute la documentation relative au système qualité 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, que ce soient les processus opérationnels, les processus de management ou les processus de support.

Le système d'assurance de qualité couvre les domaines suivants :  
- l'assurance de 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 ;
- l'activité marketing-ventes en France et à l'international ;
- les activités réglementaires et la pharmacovigilance ;
- la recherche et développement, y compris la recherche clinique ;
- les prestations de services effectuées pour des tiers.

En ce qui concerne l'activité très spécifique d'expérimentation animale, BioAlliance Pharma dispose depuis juin 2002 d'un Comité d'éthique en expérimentation animale composé de sept membres, dont les objectifs sont la validation de l'ensemble des protocoles expérimentaux, du point de vue de l'éthique animale et du suivi du respect de la réglementation et de la formation.

Sur le plan des systèmes d'information, des procédures, incorporées au système qualité, définissent les règles en matière d'accès, de protection et de stockage des informations. Une Charte Informatique a également été mise en place.

#### Revue mensuelles

Le Directoire a mis en place des procédures spécifiques de contrôle interne qui consistent en des revues mensuelles 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 :

- la communication de l'information comptable et financière ainsi que scientifique et institutionnelle ;
- la revue mensuelle comptable, le reporting financier et les opérations portant sur le capital ;
- les ressources humaines et la paye ;
- les aspects juridiques de la Société, les aspects réglementaires et la propriété intellectuelle ;
- les ventes et les achats ;
- la Qualité et le système d'information ;
- les informations concernant les projets de Recherche et Développement (avancée/budget) ;
- les informations relatives au matériel et aux installations.

Lors des revues mensuelles, les membres du Comité de direction revoient les données avec les salariés qui les ont établies, vérifient les pièces justificatives qui les documentent ainsi que les procédures qui ont été utilisées. Ils engagent leur responsabilité

par la signature des documents et définissent les améliorations à apporter et les actions à engager. Ces revues ont pour objet d'assurer que les informations relatives à chacun des éléments du champ d'application reflètent avec sincérité l'activité et la situation du Groupe.

Ces revues mensuelles, y compris l'ensemble des éléments qui les documentent, sont ensuite présentées au Directoire et font l'objet d'une revue de Direction qui valide les éventuelles actions à engager. Elles constituent la base du contrôle interne régulier et formalisé mis en place par le Groupe.

#### **Procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière**

Comme il a été exposé précédemment, 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 de la Société, portent également de manière spécifique sur les aspects budgétaires et les engagements de dépenses et les 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 le Directoire et présenté aux 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 avec le Directoire. Ce budget est présenté au Conseil de surveillance. 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 du Directoire et des membres du Conseil de surveillance. Ce reporting est présenté et discuté lors de séances du Conseil de surveillance.

Le Groupe a par ailleurs mis en place, depuis plusieurs années, un processus de validation de ses dépenses et de ses paiements qui lui permet de maîtriser le risque de fraude. De plus, l'ensemble des opérations de facturation et de recouvrement clients liées aux

ventes de Loramyc® en France sont confiées à la société Depolabo qui applique des procédures de contrôle sur les transactions, notamment au plan informatique.

#### **5.4.2.7. Limites du contrôle interne et pistes d'amélioration**

En 2009, la société va s'attacher à faire évoluer le système de gestion des risques en liaison avec l'activité de l'entreprise et à homogénéiser le système documentaire sous-tendant son contrôle interne avec les plans d'action issus de son dispositif de gestion des risques.

Au terme de ce rapport, Mesdames et Messieurs, je n'ai pas d'observation à formuler sur la façon dont la Société, son Conseil de surveillance et le Directoire se sont organisés pour répondre aux exigences de transparence, de gouvernement d'entreprise, de gestion des risques et de contrôle interne.

Le Conseil de surveillance approuve les termes du présent rapport qui sera présenté à l'assemblée générale des actionnaires en date du 29 avril 2009.

Le Président du Conseil de surveillance



### 5.4.3. 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 de surveillance de la société BioAlliance Pharma

Aux Actionnaires,

En notre qualité de commissaires aux comptes de la société BioAlliance Pharma et en application des dispositions de l'article L. 225235 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. 22568 du Code de commerce au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2008.

Il appartient au Président d'établir et de soumettre à l'approbation du Conseil de surveillance 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. 225-68 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 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. 22568 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 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 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 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 de la société relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière contenues dans le rapport du Président du Conseil de surveillance, établi en application des dispositions de l'article L. 22568 du Code de commerce.

#### Autres informations

Nous attestons que le rapport du Président du Conseil de surveillance comporte les autres informations requises à l'article L. 22568 du Code de commerce.

Paris et Paris-La Défense, le 6 avril 2009

Les commissaires aux comptes

Grant Thornton  
Membre français de Grant Thornton International  
Olivier Bochet

Ernst & Young Audit  
Franck Sebag

## 5.5. SALARIÉS

### 5.5.1. Nombre de salariés

Les informations relatives au nombre de salariés au 31 décembre 2008 figurent dans le rapport de gestion, à la section 3.1.10.1 du présent document de référence.

### 5.5.2. Options consenties aux salariés et contrats d'intéressement et de participation

Voir les informations qui figurent dans le rapport de gestion à la section 3.1.7 du présent document de référence.

## 5.6. INFORMATIONS RELATIVES À L'ACTIONNARIAT ET AU CAPITAL

### 5.6.1. Principaux actionnaires

#### Actionnariat

La Société a demandé une étude sur les titres au porteur identifiables en novembre 2008, ce qui lui a permis de récapituler la composition du capital à fin décembre 2008.

Les actionnaires de la Société ne disposent pas de droits de vote différents.

Le tableau ci-dessous indique les modifications intervenues dans la répartition du capital au cours des deux derniers exercices.

	Actions et Droits de vote au 31/12/2008		Actions et Droits de vote au 31/12/2007	
	Nombre d'actions	% du capital social	Nombre d'actions	% du capital social
<b>Actionnaires principaux</b>				
<b>Fondateurs</b>	<b>721 859</b>	<b>5,60</b>	<b>332 035</b>	<b>2,66</b>
Dominique Costantini	382 412	2,97	187 500	1,50
Gilles Avenard	339 447	2,63	144 535	1,16
<b>Fonds d'investissements</b>	<b>5 274 865</b>	<b>40,90</b>	<b>4 670 151</b>	<b>37,48</b>
Groupe ING Belgique	1 127 559	8,74	1 076 175	8,64
Groupe CDC	848 099	6,58	828 099	6,65
Groupe Financière de la Montagne	783 193	6,07		
AGF Private Equity	742 889	5,76		
Auriga	601 945	4,67	1 211 607	9,72
Groupe Xange PE	438 882	3,40	492 609	3,95
Sycomore Asset Management	345 000	2,68	328 130	2,63
SpePharm	214 698	1,66	390 931	3,14
La Banque Postale Asset Management	172 600	1,34	342 600	2,75
<b>Autres</b>	<b>6 900 110</b>	<b>53,50</b>	<b>7 459 708</b>	<b>59,86</b>
Dont autocontrôle	62 289	0,483	11 157	0,09
<b>Total <sup>(2)</sup></b>	<b>12 896 834</b>	<b>100,00 %</b>	<b>12 461 894</b>	<b>100,00 %</b>

L'actionnariat est toujours relativement concentré dans la mesure où les 10 premiers actionnaires représentent 43,5 % du capital et les 20 premiers environ 60 %. Les actionnaires historiques représentent encore près de 24 % du capital.

Les principales modifications intervenues au cours de l'exercice dans la répartition du capital concernent l'entrée au capital de deux actionnaires de référence, AGF Private Equity et la Financière de la Montagne (famille Besançon), tous deux à hauteur de plus de 5 %. En parallèle, certains actionnaires, dont Auriga, sont sortis partiellement.

D'autre part, la part des deux fondateurs membres du Directoire s'est renforcée de façon notable (2,66 % à 5,60 %) à la suite des exercices de BCE qu'ils ont effectuées en mars 2008. Cette opération est décrite dans le rapport de gestion, au titre des opérations effectuées par les dirigeants sur les titres de la Société,

à la section 3.1.6.5 du présent document de référence.

L'actionnariat au porteur est passé à 78 % du capital de la Société au 31 décembre 2008 contre 72 % à la clôture précédente.

Les déclarations de franchissement de seuils reçues par la Société sont mentionnées à la section 5.7.7 du présent document de référence.

#### Contrôle de l'émetteur

A la connaissance de la Société, à la date d'enregistrement du présent document de référence, il n'existe pas d'autres actionnaires que ceux mentionnés ci-dessus détenant, directement ou indirectement, une participation représentant plus de 5 % du capital ou des droits de vote de la Société.

Par ailleurs, à la connaissance de la Société, aucun actionnaire n'agit de concert.

## Pactes d'actionnaires

A la connaissance de la Société, à la date d'enregistrement du présent document de référence, il n'existe pas de pacte d'actionnaires.

## Intérêts des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la société

Le tableau suivant récapitule l'intérêt des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société au 31 décembre 2008 :

Intérêts des dirigeants et mandataires sociaux dans le capital de la Société au 31/12/2008	Nombre d'actions	% du capital <sup>(1)</sup>	Nombre d'actions résultant de l'exercice potentiel de BSA/BCE	Nombre d'actions résultant de l'exercice potentiel d'options	Nombre d'actions gratuites	% total après exercice potentiel des BSA/BCE et des options <sup>(2)</sup>
Dominique Costantini	382 412	2,97	209 216	60 000	20 000	4,56
Gilles Avenard	339 447	2,63	209 216	60 000	20 000	4,26
Pierre Morgon	0	-	0	0	0	0
Jean-Marie Zacharie	30	-	18 000	-	-	0,13
Francois Sarkozy	30	-	52 000	-	-	0,36
Georges Hibon	30	-	20 000	-	-	0,14
Michel Arié	30	-	6 000	-	-	
Gilles Marrache	30	-	6 000	-	-	
Philippe Taranto	30	-	6 000	-	-	

(1) Calcul du pourcentage sur la base du nombre d'actions au 31 décembre 2008 (12 896 834 actions)

(2) Calcul du pourcentage sur le montant du capital pleinement dilué au 31 décembre 2008 (14 299 266 actions)

## 5.6.2. Capital social

### 5.6.2.1. Montant du capital

A la date du 31 décembre 2008, le capital social est fixé à 3 224 208,50 euros divisé en 12 896 834 actions de 0,25 euro de valeur nominale chacune. A l'ouverture de l'exercice, le nombre d'actions en circulation était de 12 461 894.

Les actions composant le capital de la Société sont entièrement souscrites et intégralement libérées.

Elles sont librement négociables, sous réserve des dispositions légales et réglementaires. Les comptes d'actions nominatives sont tenus par la Société Générale, mandataire désigné par la Société.

### 5.6.2.2. Titres non représentatifs du capital

Hormis les BSA, les BCE et les options de souscription d'actions décrits ci-dessous à la section 5.6.2.4, la Société n'a pas émis de titres non représentatifs du capital social.

### 5.6.2.3. Achat par la Société de ses propres actions

Le programme de rachat d'actions autorisé par ses actionnaires et mis en œuvre par la Société est décrit dans le rapport de gestion, à la section 3.1.6.3 du présent document de référence. Au 31 décembre 2008, la Société détenait 62 289 actions en propre d'une valeur nominale de 15 572,25 euros et d'une valeur comptable de 155 722,50 euros.

### 5.6.2.4. Titres donnant accès au capital

La Société a émis deux catégories de titres donnant accès au capital : d'une part des valeurs mobilières donnant accès au capital, des BSA et des BCE, et d'autre part, des options de souscription d'actions.

Par ailleurs, elle a procédé, au cours de l'exercice 2008, à l'attribution d'actions gratuites à ses salariés et dirigeants. L'augmentation de capital résultant de l'exercice de chacune de ces catégories a été autorisée par l'assemblée générale mixte ou extraordinaire des actionnaires de la Société. Ces plans, exposés dans le rapport de gestion à la section 3.1.9.3 du présent document de référence, sont récapitulés ci-dessous.

#### (a) Bons de souscription d'actions et bons de créateur d'entreprise

Le tableau suivant présente l'ensemble des BSA et des BCE en vigueur émis par la Société mais non encore exercés par leurs titulaires au 31 décembre 2008. A cette date, ils représentent un total de 288 208 bons permettant de souscrire 780 832 actions. La dilution globale correspondant à l'ensemble de ces plans s'élève à 5,46 %<sup>(35)</sup>.

(35) Dilution calculée comme étant le pourcentage des actions qui résulteraient de l'exercice de l'ensemble de ces BSA et BCE, par rapport au capital pleinement dilué au 31 décembre 2008 (14 299 266 actions) tel que défini à la section 5.6.2.4 (d) du présent document de référence.

(1)(2)(3)	BSA B	BCE F
Date de l'assemblée	17/03/2004	19/07/04
Nombre de bons autorisés	15 000	5 420
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	60 000	21 680
Nombre de bons attribués	15 000	5 420
Nombre de titulaires	2	2
Nombre de bons caducs <sup>(4)</sup>	—	—
Point de départ d'exercice des bons	17/03/2004	19/07/2004
Date ultime d'exercice	16/03/2009	18/07/2009
Prix d'exercice par action	4,093 €	4,093 €
Nombre de bons exercés au 31 décembre 2008	3 900	0
Solde des bons pouvant être exercés au 31 décembre 2008	11 100	5 420
Solde des actions pouvant être souscrites au 31 décembre 2008 (données retraitées de la division du nominal)	44 400	21 680
Dilution (%) <sup>(5)</sup>	0,31 %	0,15 %

(1) Les données ont été retraitées après la division du nominal autorisée par l'assemblée générale du 7 novembre 2005.

(2) Les bénéficiaires des bons étaient (B) des membres indépendants du Conseil de surveillance, (F) les fondateurs, (G) les cadres dirigeants, (J) les dirigeants, membres indépendants du Conseil de surveillance et salariés, (K) et (L) les membres indépendants du Conseil de surveillance et les membres du Conseil scientifique.

(3) Les bons J, K et L font l'objet d'un vesting sur plusieurs années.

### (b) Options de souscription d'actions

Le tableau suivant présente l'ensemble des options de souscription d'action attribuées par la Société.

Au 31 décembre 2008, les options non levées représentent 486 500 actions. La dilution qui en résulte s'élève à 3,40 %<sup>(36)</sup>.

Désignation du Plan	Date d'autorisation (Directoire)	Nombre d'options Autorisées	Nombre d'options Attribuées	Bénéficiaires
SO [2006] 1	30/10/2006		352 000	Dirigeants et salariés
SO [2006] 2	05/04/2007		114 000	salariés
SO [2006] 3	10/10/2007		55 000	salariés
SO [2006] 4	25/04/2008		74 000	salariés
TOTAL		630 000 <sup>(2)</sup>	595 000	salariés

(1) Récapitulatif des annulations pour cause de départ de salarié, PV Directoire du 31 décembre 2008

(2) Le Directoire du 25 avril 2008 a annulé 35 000 options non attribuées

### (c) Actions gratuites

Le tableau ci-dessous présente l'ensemble des actions gratuites attribuées par la Société.

Au 31 décembre 2008, les droits attribués s'élèvent à 135 100 actions. La dilution qui en résulte s'élève à 0,95 %<sup>(37)</sup>.

Désignation du Plan	Date d'attribution (Directoire)	Nombre d'actions gratuites Autorisées	Nombre d'actions gratuites Attribuées	Bénéficiaires
AGA [2008] 1	01/08/2008	260 000	148 500	Dirigeants et salariés
TOTAL		260 000	148 500	

(1) Récapitulatif des annulations pour cause de départ de salarié, PV Directoire du 31 décembre 2008

(36) Dilution calculée comme étant le pourcentage des actions qui résulteraient de la souscription des toutes les options en circulation au 31 décembre 2008, par rapport au capital pleinement dilué ou capital potentiel.

(37) Dilution calculée comme étant le pourcentage des actions qui résulteraient de l'acquisition définitive des droits attribués en circulation au 31 décembre 2008, par rapport au capital pleinement dilué ou capital potentiel.

BCE G	BCE & BSA J	BSA K	BSA L
19/07/2004	7/11/2005	16/05/2006	29/04/2008
114 157	161 000	90 000	150 000
456 628	644 000	90 000	150 000
114 157	137 394	90 000	54 000
7	13	7	6
6 918	43 256	20 000	0
19/07/2004	7/11/2005	09/12/2006	17/06/2009
18/07/2009	7/11/2010		
4,093 €	120 097 à 10,64 € 17 297 à 6,14 €	26 000 à 12,51 € 14 000 à 11,80 € 30 000 à 11,18 €	54 000 à 2,95 €
38 051	39 244	0	0
69 188	78 500	70 000	54 000
276 752	314 000	70 000	54 000
1,94 %	2,20 %	0,49 %	0,38 %

(4) Le nombre de bons caducs ou annulés reflète (i) 6 918 BCE annulés pour départ de salariés de la Société (G), (ii) 23 606 BSA/BCE non attribués et annulés le 24 mars 2006, 15 900 BCE annulés le 2 janvier 2007 et 3750 BCE annulés le 31 décembre 2008 (J) et (iii) 20 000 BSA caducs du fait de la cessation des fonctions du bénéficiaire (K).

(5) Calcul du pourcentage sur le montant du capital pleinement dilué au 31 décembre 2008 (14 299 266 actions).

Acquisition par tranche de 25 % à compter du ...	Nombre d'options annulées <sup>(1)</sup>	Options en circulation au 31/12/08	Options pouvant être souscrites en tenant compte des annulations et du vesting	Prix de souscription par action en euros	Date d'expiration
30/10/2007	63 500	288 500	161 000	12,74	30/10/2011
05/04/2008	33 750	80 250	21 000	12,55	05/04/2012
10/10/2008	11 250	43 750	13 750	11,18	10/10/2012
25/04/2009	0	74 000	0	7,06	25/04/2013
	108 500	486 500	195 750		

Date d'acquisition définitive sous réserve de conditions présence + performance	Nombre de droits à actions gratuites annulées <sup>(1)</sup>	Droits à actions gratuites en circulation au 31/12/08	Nombre d'actions gratuites définitivement acquises en tenant compte des annulations	Date d'expiration
01/08/2010	13 400	135 100	0	29/04/2009
	13 400	135 100	0	

#### **(d) Capital potentiel**

Conformément à la norme IAS 33, le capital potentiel est calculé en prenant en compte l'ensemble des bons et options attribués, quelles que soit leurs date d'acquisition définitives soit, au 31 décembre 2008, 14 299 266 actions. Ce total résulte de l'addition du capital constaté au 31 décembre 2008 (12 896 834), des actions pouvant être souscrites au titre des BSA/BCE (780 832), au titre des SO (486 500) et des droits à actions gratuites (135 100).

Dans la mesure où il n'y a eu ni attribution, ni exercice, ni annulation de titres donnant accès au capital au cours des deux premiers mois de 2009, le capital potentiel au 28 février 2009 est égal à celui du 31 décembre 2008.

#### **5.6.2.5. Capital autorisé et non émis**

La Société a autorisé les augmentations de capital, non réalisées au jour du dépôt du présent document de référence, pouvant résulter des BSA/BCE, des options et des actions gratuites décrits respectivement aux points 5.6.2.4 (a), (b) et (c) de la présente section.

Par ailleurs, l'assemblée générale extraordinaire du 24 avril 2007 a autorisé :

- le Directoire, conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur, à augmenter en une ou plusieurs fois le capital de la Société, soit (i) par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès au capital de la société et/ou de valeurs mobilières donnant droit à l'attribution de titres de créances - avec maintien du droit préférentiel de souscription - soit (ii) par incorporation de réserves, primes et bénéfices ; et ce pour une durée de 26 mois et dans la limite d'un plafond maximum de 3 000 000 euros [résolution 11 de l'AGE du 2 avril 2007 renouvelant les résolutions n° 2 et n° 6 de l'AGE du 18/11/2005] ;
- le Directoire, conformément aux dispositions légales et réglementaires en vigueur, à augmenter en une ou plusieurs fois, en faisant publiquement appel à l'épargne avec suppression du droit préférentiel de souscription, le capital social de la Société par émission d'actions ordinaires et/ou de valeurs mobilières donnant accès à des actions ordinaires de la société ou valeurs mobilières donnant droit à l'attribution de titres de créance ; et ce pour une durée de 26 mois et dans la limite d'un plafond maximum de 1 800 000 euros. La somme devant revenir à la Société pour chacune des actions ordinaires émises sera au moins égale au minimum requis par les dispositions légales et réglementaires applicables au moment où le Directoire mettra en œuvre la délégation [résolution 12 de l'AGE du 2 avril 2007 renouvelant la résolution 3 de l'AGE du 18 novembre 2005]. Etant précisé que le montant de cette augmentation de capital viendrait s'imputer sur le montant nominal maximum de 3 000 000 euros fixé par la résolution précédente ;

- Le Directoire, conformément aux dispositions de l'article L 225-147 du Code de commerce, à augmenter le capital en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la Société et constitués de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital lorsque les dispositions de l'article L 225-148 du Code de commerce ne sont pas applicables ; et ce pour une durée de 26 mois et dans la limite de 10 % du capital social.

D'autre part, l'assemblée générale extraordinaire du 29 avril 2008 a autorisé :

- le Directoire, conformément aux dispositions de l'article L. 225-209 du Code de commerce et pour une période de 18 mois, à annuler en une ou plusieurs fois, les actions de la Société détenues par celle-ci dans le cadre de la mise en œuvre d'un programme de rachats décidé par la Société, dans la limite de 10 % du capital social par période de 24 mois, et à réduire corrélativement le capital en imputant la différence entre la valeur d'achat des actions annulées et leur valeur nominale sur les primes et réserves disponibles.

#### **5.6.2.6. Capital de la Société 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, à la date de dépôt du présent document de référence, les actions de la Société ne font pas l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de les placer sous option.

#### **5.6.2.7. Evolution du capital social depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2006**

Le tableau d'informations ci-dessous reflète l'évolution du capital au cours des trois derniers exercices. Les informations présentées dans ce tableau n'ont pas fait l'objet d'ajustement pour tenir compte de la division par quatre de la valeur nominale des actions de la Société.

Tableau d'évolution du capital depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2006

Date de réalisation définitive de l'opération ou de constatation	Augmentation de capital	Nombre d'actions émises	Montant nominal de l'augmentation/ réduction de capital en €	Prime émission en €	Montants successifs du capital en €	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions
12/12/2005	Division du nominal par 4	4 097 343	-	-	-	5 463 124	0,25 €
12/12/2005	Introduction sur Euronext	2 255 640	563 910	29 436 102	1 929 691	7 718 764	0,25 €
12/12/2005	Remboursement des ORA 2005	547 287	136 821,75	7 142 252,75	2 066 512,75	8 266 051	0,25 €
30/01/2006	Exercice de BSA et BCE	52 600	13 150	120 076	2 079 662,75	8 318 651	0,25 €
31/05/2006	Exercice de BSA et BCE	37 280	9 320	109 712,40	2 088 982,75	8 355 931	0,25 €
31/12/2006	Exercice de BSA et BCE	320 412	80 103	1 182 244,64	2 169 085,75	8 676 343	0,25 €
30/04/2007	Augmentation de capital réservée- AG 24 avril 2007 et exercice de BSA-BCE	390 931 + 160 272	97 732,75 + 40 068	5 396 751,90	2 306 886,50	9 227 546	0,25 €
20/08/2007	Augmentation de capital réservée- AG 24 avril 2007 et exercice de BSA-BCE	3 131 020 + 63 528	782 755 + 15 882	39 849 054,32	3 105 523,50	12 422 094	0,25 €
31/12/2007	Exercice de BSA et BCE	39 800	9 950	235 089	3 115 473,50	12 461 894	0,25 €
30/06/2008	Exercice de BSA et BCE	434 940	108 735	959 042,70	3 224 208,50	12 896 834	0,25 €

## 5.7. ACTE CONSTITUTIF ET STATUTS

Les principales dispositions statutaires ainsi que celles résultant des lois et règlements applicables sont décrites ci-dessous.

### 5.7.1. Objet social (article 2 des statuts)

La Société a pour objet :

- la conception, la recherche et le développement de produits destinés à la santé depuis la création jusqu'à l'obtention des Autorisations de Mise sur le Marché, et toutes opérations s'y rattachant ;
- 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.

Toutefois, la mise en paiement des dividendes en numéraire doit avoir lieu dans un délai maximal de neuf mois après la clôture de l'exercice, sauf prolongation de ce délai par autorisation en justice. L'assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice pourra accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende mis en distribution ou des acomptes sur dividende, une option entre le paiement du dividende ou des acomptes sur dividende en espèces ou en actions nouvelles dans les conditions fixées par la loi.

### 5.7.2. Organes de direction et de surveillance (articles 14, 15, 16 et 17 des statuts)

La Société est dirigée par un Directoire qui exerce ses fonctions sous le contrôle du Conseil de surveillance (voir section 5.2 du présent document de référence).

### 5.7.3. Droits et obligations attachés aux actions - Catégories d'actions (articles 7 et 12 des statuts)

Il n'existe qu'une seule catégorie d'actions conférant à leurs titulaires des droits identiques.

Chaque action donne droit dans les bénéfices 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.

#### 5.7.4. Actions nécessaires pour modifier les droits des actionnaires

Les droits des actionnaires peuvent être modifiés par une assemblée générale extraordinaire des actionnaires, statuant conformément aux lois et règlements applicables. Toutefois, les engagements des actionnaires ne peuvent être augmentés qu'à l'unanimité.

#### 5.7.5. Convocations et participation aux assemblées (articles 20 et 22 des statuts)

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'enregistrement comptable de ses titres à son nom ou à celui de l'intermédiaire inscrit pour son compte, au troisième 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 Directoire 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.

#### 5.7.6. Clauses susceptibles d'avoir une incidence sur le changement de contrôle

Aucune disposition des statuts, du règlement intérieur ou d'un pacte d'actionnaires, ne pourrait, à la connaissance de la Société, avoir pour effet de retarder de différer ou d'empêcher un changement de contrôle de la Société.

#### 5.7.7. Franchissements de seuils (article 8 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, 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 cinq 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 plus de seuils additionnels (suppression par l'assemblée générale du 29 avril 2008).

Au cours de l'exercice 2008, la société a reçu trois déclarations de franchissement de seuil, comme suit :

Franchissement de seuil	En capital				En droit de vote			
	Seuils franchis	Sens	Actions	%	Seuils franchis	Sens	Nombre de droits de vote	%
AGF Private Equity le 6 août 2008	5 %	Hausse	653 089 *	5,06 %	5 %	Hausse	653 089	5,06 %
Auriga Partners le 9 juillet 2008	5 %	Baisse	635 505 *	4,93 %	5 %	Baisse	635 505	4,93 %
Financière de la Montagne le 31 décembre 2008	5 %	Hausse	783 193 *	6,07 %	5 %	Hausse	783 193	6,07 %

\* Nombre d'actions composant le capital de la Société ayant servi de base au calcul de seuils : 12 896 834



### 5.7.8. Modifications du capital social (article 9 des statuts)

Le capital social peut être augmenté, réduit ou amorti dans les conditions prévues par la loi.

## 5.8. AUTRES INFORMATIONS

### 5.8.1 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. La filiale d'exploitation française occupe une partie de ces locaux.

Par ailleurs, en vertu d'une autorisation d'occupation temporaire du domaine public de l'Etat conclue avec la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry et l'université de Paris XI, renouvelée en 2006 jusqu'au 12 juillet 2011, 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>.

### 5.8.2. Contrats importants et opérations avec des apparentés

Le Groupe n'a conclu aucun contrat autre que ceux conclus dans le cadre normal des affaires. Ses contrats de partenariat sont notamment décrits dans la rubrique « Faits significatifs » du rapport de gestion, à la section 3.1.1.2 du présent document de référence.

En ce qui concerne les opérations avec des apparentés, elles sont décrites d'une part dans le rapport de gestion, à la section 3.1.9.3 du présent document de référence, en ce qui concerne la rémunération des dirigeants et d'autre part, à la note 16 de l'annexe aux comptes consolidés, section 4.1 du présent document de référence, en ce qui concerne les transactions intervenues avec d'autres sociétés apparentées au Groupe.

### 5.8.3. Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêt

La Société atteste que les informations provenant de tiers contenues dans la section 2.3 du présent document de référence ont été, à sa connaissance, fidèlement reproduites et qu'à la lumière des données référencées dans le présent document de référence, aucun fait susceptible d'avoir une nature significative n'a été omis qui rendrait les informations reproduites inexactes ou trompeuses.

La société IMS Management Consulting (7 Harewood, Londres NW1 6JB, Royaume Uni) notamment, a réalisé des études de marché pour BioAlliance Pharma en 2005, réactualisées en 2007.

### 5.8.4. Documents accessibles au public

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 présent document de référence ; et
- les informations financières historiques de la Société et de sa filiale Laboratoires BioAlliance Pharma pour chacun des deux exercices précédant la publication du présent document de référence.

L'information financière dite réglementée est disponible sur le site internet de BioAlliance Pharma à l'adresse suivante : <http://www.bioalliancepharma.com>. ainsi que sur le site info-financière.fr des journaux officiels, ou peut être demandée à Monsieur Nicolas Fellmann, Directeur financier, à l'adresse suivante : [contact@bioalliancepharma.com](mailto:contact@bioalliancepharma.com).

### 5.8.5. Informations sur les participations

Le périmètre du Groupe est présenté dans le rapport de gestion, à la section 3.1.1.1 du présent document de référence.

### 5.8.6. Index des informations publiées ou rendues publiques au cours des 12 derniers mois

Ce paragraphe tient lieu de document d'information annuel tel que requis par l'article 222-7 du règlement général de l'AMF.

Date (par ordre antéchronologique)	Informations publiées ou rendues publiques	Support
1 <sup>er</sup> avril 2009	BioAlliance Pharma annonce avoir saisi la Cour d'Arbitrage de la Chambre de Commerce Internationale à l'encontre des sociétés SpePharm et SpeBio	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
16 mars 2009	BioAlliance Pharma reçoit un financement de 6,4 M€ pour le développement de ses médicaments innovants dans le cancer	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
5 mars 2009	Résultats annuels 2008	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
27 février 2009	BioAlliance Pharma reprend les droits du Loramyc® en Europe	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
16 février 2009	BioAlliance Pharma dépose le dossier Européen ondansétron RapidFilm™ dans les soins d'accompagnement en oncologie	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
10 février 2009	Chiffre d'affaires consolidé 2008 : + 134 % Forte dynamique commerciale, Politique active de partenariats	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
6 février 2009	BioAlliance Pharma présente les résultats de sa nouvelle classe d'inhibiteurs de l'intégrase du VIH à l'occasion de la 16 <sup>e</sup> Conférence sur les Rétrovirus et Infections Opportunistes (CROI)	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
15 janvier 2009	BioAlliance Pharma publie son calendrier financier pour l'année 2009	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
24 décembre 2008	Publication dans un journal d'annonces légales de la nomination de Michel Arié au Conseil de surveillance	Petites affiches n° 257
23 décembre 2008	Adhésion aux recommandations AFEP/MEDEF sur la rémunération des dirigeants mandataires sociaux de sociétés cotées	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
19 décembre 2008	BioAlliance Pharma : l'innovation reconnue Une équipe lauréate du prix des ingénieurs de l'année 2008	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
4 décembre 2008	Mesures économiques incluant un projet de réorganisation et de licenciement collectif pour motif économique	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
30 octobre 2008	Chiffre d'affaires du troisième trimestre 2008 Une progression significative et une consolidation des fondamentaux	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
14 octobre 2008	BioAlliance Pharma a été avisée d'une assignation déposée par la société Eurofins aux USA	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
6 octobre 2008	BioAlliance Pharma s'engage en faveur de la qualité de vie des patients à l'occasion de la Semaine du Goût	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
1 <sup>er</sup> octobre 2008	BioAlliance Pharma participera à la course Odyssea au profit de la lutte contre le cancer du sein	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
30 septembre 2008	Publication dans un journal d'annonces légales de la nomination au Directoire de Pierre Morgon	Petites affiches n° 196
22 septembre 2008	AGF PRIVATE EQUITY entre au capital de BioAlliance Pharma	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
19 septembre 2008	BioAlliance Pharma, une PME à l'honneur	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale

Date (par ordre antéchronologique)	Informations publiées ou rendues publiques	Support
16 septembre 2008	BioAlliance Pharma annonce sa participation au MidCap Event les 29 et 30 septembre 2008	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
28 août 2008	BioAlliance Pharma publie ses comptes consolidés du premier semestre 2008	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
27 août 2008	BioAlliance Pharma nomme Pierre Morgon au poste de Directeur Général et de membre du Directoire	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
22 août 2008	BioAlliance Pharma annonce la délivrance de son brevet princeps sur la technologie Lauriad® en Europe	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
4 août 2008	BioAlliance Pharma enrichit son portefeuille avec la licence européenne d'ondansétron RapidFilm™	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
4 août 2008	Publication au BALO du chiffre d'affaires du 2 <sup>e</sup> trimestre	BALO n° 94
21 juillet 2008	BioAlliance Pharma présente son chiffre d'affaires du deuxième trimestre 2008	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
16 juillet 2008	BioAlliance Pharma suspend l'essai doxorubicine Transdrug® en phase II/III dans le cancer primitif du foie suite à l'avis des Comités de sécurité et de pilotage	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
10 juillet 2008	BioAlliance Pharma lance Loramyc® au Royaume-Uni, en Allemagne et au Danemark	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
7 juillet 2008	Publication dans un journal d'annonces légales relative à l'augmentation de capital au 30 juin 2008	Petites affiches n° 135
30 juin 2008	Publication du bilan semestriel du contrat de liquidité	Site internet de la Société
23 juin 2008	BioAlliance Pharma étend les droits de commercialisation du Loramyc® en Chine par une licence accordée à NovaMed Pharmaceuticals	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
13 juin 2008	Publication au BALO des comptes approuvés et certifiés	BALO n° 72
5 juin 2008	Publication dans un journal d'annonce légale de la composition du Conseil de surveillance nouvellement nommé par l'assemblée générale	Petites affiches n° 113
30 mai 2008	BioAlliance Pharma présente de nouveaux résultats sur l'AMEP™, une biothérapie anti invasive	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
28 mai 2008	BioAlliance Pharma présente son nouveau Conseil de surveillance : six membres indépendants issus de l'industrie pharmaceutique et de la finance	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
20 mai 2008	BioAlliance Pharma acquiert les droits de commercialisation pour l'Europe du spray oral d'ondansétron de NovaDel Pharma Inc.	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
12 mai 2008	Publication au BALO du chiffre d'affaires du 1 <sup>er</sup> trimestre 2008	BALO n° 58
30 avril 2008	Un premier trimestre 2008 marqué par des progrès significatifs sur le plan international	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
21 avril 2008	BioAlliance Pharma annonce les résultats préliminaires positifs de son étude pivot de phase III américaine pour le Loramyc®	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
14 avril 2008	BioAlliance Pharma annonce sa participation au SmallCap Event les 21 et 22 avril 2008	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
14 avril 2008	Publication de l'avis de convocation à l'assemblée générale du 29 avril 2008 au BALO et dans un journal d'annonces légales	BALO n° 45 Petites affiches n° 75
14 avril 2008	Mise à disposition du document de référence 2007	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale

<b>Date (par ordre antéchronologique)</b>	<b>Informations publiées ou rendues publiques</b>	<b>Support</b>
11 avril 2008	Publication au BALO des comptes annuels non certifiés et non approuvés	BALO n° 44
31 mars 2008	BioAlliance Pharma licencie les droits de commercialisation du Loramyc® à Handok, une société Pharmaceutique Coréenne	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
27 mars 2008	BioAlliance Pharma annonce l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché pour le Loramyc® en Allemagne, en Belgique et au Luxembourg	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
21 mars 2008	Assemblée générale mixte du 29 avril 2008 : Modalités de mise à disposition des documents préparatoires	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale et publication dans les "Echos"
21 mars 2008	Avis de réunion de l'assemblée générale mixte du 29 avril 2008	Publication au BALO n° 35
29 février 2008	BioAlliance Pharma annonce ses Résultats Annuels 2007 : chiffre d'Affaires : + 667 %, trésorerie fin 2007 : 56 M€	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
25 février 2008	BioAlliance Pharma poursuit sa stratégie d'acquisitions ciblées de produits complémentaires après l'annonce de l'arrêt du programme Pafuramidine par Immtech Pharmaceuticals	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
8 février 2008	Chiffre d'affaires consolidé du 4 <sup>e</sup> trimestre 2007. – Publication au BALO	BALO n° 17
30 janvier 2008	BioAlliance Pharma annonce une croissance de + 786 % de ses revenus au quatrième trimestre 2007	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
21 janvier 2008	BioAlliance Pharma publie son calendrier financier pour l'année 2008 et annonce l'ouverture de son siège européen	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale
14 janvier 2008	Publication dans un journal d'annonces légale (transfert du siège, augmentation de capital et démission d'un membre du CS)	Petites Affiches n° 10
9 janvier 2008	BioAlliance Pharma annonce l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché pour le Loramyc® en Angleterre et au Danemark	Site internet de la Société, diffusion effective et intégrale

Par ailleurs, conformément à l'article L. 233-8 II du Code de commerce et à l'article 223-16 du Règlement général de l'Autorité des Marchés Financiers, la Société publie tous les mois le nombre d'actions et de droits de vote qui composent son capital.

## 5.9. TABLE DE CONCORDANCE

Table de concordance document de référence 2008 BioAlliance Pharma

Rubriques Annexe I R 809-2004 Détaillées	Rapport annuel – Document de référence BioAlliance Pharma Titre ou emplacement correspondant
1 Personnes responsables	5.1. Personnes responsables
2 Contrôleurs légaux des comptes	4.4. Contrôleurs légaux des comptes
3 Informations financières sélectionnées	1. Chiffres clés
4 Facteurs de risques	5.3. Facteurs de risques et gestion des risques
5 Information sur l'émetteur	
5.1 Histoire et évolution de la Société	2.1.1 Présentation et historique + 3.1. Activité au cours de l'exercice
5.2 Investissements	3.2.1. Profil financier du Groupe
6 Aperçu des activités	2.1. Présentation générale et stratégie
6.1 Principales activités	
6.2 Principaux marchés	2.3. Produits et marchés
7 Organigramme	3.1.1. Rapport de gestion
8 Propriétés immobilières, usines, équipements	5.8.1. Propriétés immobilières, usines, équipements
9 Examen de la situation financière et du résultat	3. Rapport de gestion et situation financière
10 Trésorerie et capitaux	3.2.2. Financement
11 Recherche et développement, brevets, licences	2.2. Recherche et développement
12 Information sur les tendances	3.1.5. Evolution prévisible et perspectives d'avenir
13 Prévisions et estimations de bénéfices	N/A
14 Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale	5.2.1. Mandats des membres du directoire et du CS
15 Rémunération et avantages	3.1.9. Mandats sociaux et rémunération des membres du directoire et du CS 5.2.2. Rémunération et avantages
16 Fonctionnement des organes d'administration de direction ou de surveillance	5.2.3. Fonctionnement des organes de direction et de surveillance 5.4.1. Rapport du Président du CS sur le gouvernement d'entreprise
17 Salariés	5.5. Salariés
18 Principaux actionnaires	3.1.6.4. et 5.6.1. Principaux actionnaires
19 Opérations avec des apparentés	5.9. Contrats importants et opérations avec des apparentés
20 Informations financières concernant le patrimoine, la situation financière et les résultats de l'émetteur	4. Etats financiers
20.8 Procédures judiciaires et d'arbitrage	3.1.4.3. Principaux litiges en cours
20.9 Changement significatif de la situation financière ou commerciale	3.1.5. Evolution prévisible et perspectives d'avenir
21 Informations complémentaires	
21.1 Capital social	5.6.2. Capital social
21.2 Actes constitutifs et statuts	5.7. Actes constitutifs et statuts
22 Contrats importants : résumés	5.8.2. Contrats importants et opérations avec des apparentés
23 Infos provenant de tiers, d'experts	5.8.3. Infos provenant de tiers, d'experts
24 Documents accessibles au public	5.8.4. Documents accessibles au public
25 Information sur les participations	5.8.5. Information sur les participations

# GLOSSAIRE

Termes en français	Définitions
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire de Produits de Santé.
AMEP	Peptide issu du domaine Disintegrine de l'ADAM-15.
ANVAR	Agence Nationale de Valorisation de la Recherche.
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché.
Assurance de la qualité	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.
BDPME	Banque de Développement des Petites et Moyennes Entreprises.
BPC (Bonnes Pratiques Cliniques)	Bonnes pratiques cliniques ensemble des mesures assurant la qualité des essais cliniques.
BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication)	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.
BSA	Bons de Souscriptions d'Actions.
BCE	Bons de Créateur d'Entreprise, anciennement BSPCE – Bon de Souscriptions de Parts de Créateurs d'Entreprise.
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice.
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique.
CRO	<i>Contract Research Organization</i> – Organisation de recherche sous contrat.
Dose limitante de toxicité (TDL)	Dose pour un médicament donné pour laquelle une toxicité apparaît. Cette dose permet de définir la dose thérapeutique qui sera nécessairement inférieure.
EMA	<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> – Agence Européenne pour l'Evaluation des Produits Médicaux, aujourd'hui l'Agence Européenne du Médicament.
Essai Clinique	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.
Etude pharmacocinétique	Paramètre de cinétique du médicament étudié dans différents compartiments (le sang, les tissus).
Etude pharmacodynamique	Etude des doses efficaces et de la durée d'efficacité thérapeutique.
Etude randomisée	Etude dans laquelle les patients sélectionnés sont répartis de façon aléatoire entre les différents groupes étudiés.
Etude pivot	Etude clinique servant à l'enregistrement d'un médicament.
Événement indésirable	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.
Événements indésirables graves	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.
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> - Agence américaine d'enregistrement des médicaments.
HCC	<i>Hepatocellular Carcinoma</i> - en français HCC ou Carcinome Hépatocellulaire – cancer primitif du foie.
ICH	<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.

Termes en français	Définitions
IFRS	<i>International Financial Reporting Standards</i> – Normes de comptabilité européenne.
IGR	Institut Gustave Roussy.
IND	<i>Investigational New Drug</i> – Demande d'autorisation de démarrage d'essai clinique auprès de la FDA pour les Nouveaux Médicaments innovants.
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.
Investigateur(s)	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.
In vivo	Manipulation effectuée dans le corps du patient ou de l'animal.
ISO 9000 (9001, 9002, 9003)	Système qualité - Modèle pour l'assurance de la qualité en conception, développement, production, installation et prestations associées.
Lot	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.
Lysat	Type d'extrait cellulaire.
Médicament	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.
MDR	Gène de <i>Multi Drug Resistance</i> – codant pour des protéines transmembranaires rejetant les produits ou les drogues à l'extérieur des cellules.
NE	<i>New Entities</i> – Nouvelles entités chimiques et biologiques.
Observance	Adhésion du patient à son traitement (bon suivi thérapeutique).
ORA	Obligation Remboursable en Action.
PCT	<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.
Phase I	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.
Phase II	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.
Phase III	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.
Phase IV	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.

Termes en français	Définitions
Promoteur	Personne physique ou morale qui prend l'initiative d'un essai clinique et qui assume la responsabilité du lancement et de la gestion.
Protocole	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.
Rapport bénéfice/risque	Rapport entre les bénéfices escomptés d'un médicament et les risques éventuels.
Recherche Biomédicale	Essai ou expérimentation organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.
SICAV	Société d'Investissement à Capital Variable.
Suivi de la réponse immune	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.
SO	<i>Stock option - Options de souscription d'action</i>
Traçabilité	Ensemble des informations et des mesures prises pour suivre et retrouver rapidement chacune des étapes d'un processus.
Validation	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.
VIH	Virus d'Immunodéficience Humaine.
VHS	Virus Herpès Simplex.





Le présent document de référence a été déposé auprès de l'Autorité des Marchés Financiers le 7 avril 2009 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'Autorité des Marchés Financiers.



Société anonyme à Directoire et Conseil de surveillance  
au capital de 3 224 208,50 €  
Siège social : 49, boulevard du général Martial Valin - 75015 Paris  
410 910 095 R.C.S. Paris  
Tél : + 33 (0)1 45 58 76 00 - Fax : + 33 (0)1 45 58 08 81

[www.bioalliancepharma.com](http://www.bioalliancepharma.com)